

**Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»**

На правах рукописи

Поляхова Юлия Николаевна

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

14.01.20-анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.Н.Колесников

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 01.012.04

Е.Р.Балацкий

Донецк – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. Особенности течения острых инфекционных поражений ЦНС различной этиологии у детей	13
1.1. Эпидемиология. Основные определения по теме.....	13
1.2. Особенности течения бактериальных поражений ЦНС.....	16
1.3. Особенности течения вирусных поражений ЦНС.....	19
1.4. Поражение ЦНС у детей на фоне COVID-19 и MIS-C.....	25
1.5. Токсическая энцефалопатия у детей первых лет жизни как осложнение тяжелой острой респираторной или кишечной инфекции. Взаимодействие оси «кишечник-мозг».....	31
1.6. Использование интегральных лейкоцитарных индексов для оценки тяжести и прогнозирования течения инфекционных поражений ЦНС у детей	34
РАЗДЕЛ 2. Материал и методы исследования	39
2.1. Клинические наблюдения.....	39
2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные обследования.....	46
2.3. Методы статистической обработки данных	48
РАЗДЕЛ 3. Результаты собственных исследований	56
3.1. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, интегральных лейкоцитарных индексов.....	56
3.1.1. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, интегральных лейкоцитарных индексов у пациентов с бактериальными поражениями ЦНС	56
3.1.2. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, интегральных лейкоцитарных индексов у пациентов с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией.....	77
3.1.3. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, интегральных лейкоцитарных индексов у пациентов с поражением ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C.....	92
3.2. Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации с учетом этиологии поражения ЦНС.....	105

3.3 Оценка тяжести состояния пациентов на момент госпитализации по данным шкалы pSOFA. Роль нарушения витальных функций в формировании неблагоприятного исхода.....	109
3.4. Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных лейкоцитарных индексов от исхода заболевания с учетом этиологии поражения ЦНС.....	116
РАЗДЕЛ 4. Алгоритмы диагностики острых инфекционных поражений ЦНС у детей. Интенсивная терапия острых инфекционных поражений ЦНС.....	125
4.1. Алгоритмы диагностики острых инфекционных поражений ЦНС у детей. Критерии исключения нейроинфекции.....	125
4.2. Анализ эффективности проведения интенсивной терапии у детей с острыми инфекционными поражениями ЦНС	134
4.2.1. Интенсивная терапия в группе бактериальных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии.....	134
4.2.2. Интенсивная терапия в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии.....	140
4.2.3. Интенсивная терапия в группе COVID-19+MIS-C.....	143
РАЗДЕЛ 5. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений и летального исхода у детей с острыми инфекционными поражениями ЦНС.....	148
5.1. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с бактериальным поражением ЦНС	149
5.2. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатией.....	154
5.3. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с поражением ЦНС на фоне COVID-19	159
5.4 Внедрение математической модели прогнозирования рисков церебральных осложнений у детей с инфекционным поражением ЦНС.....	166
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	169
ВЫВОДЫ.....	181
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	185
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	207

ВВЕДЕНИЕ

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).

Интракраниальные 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 Выделены комплексные изменения показателей гемограммы и лейкоцитарных индексов, характерных для инфекционных поражений ЦНС у детей с учетом сроков госпитализации. Выявлены совокупности данных клинического и биохимического анализов крови, интегральных лейкоцитарных индексов, характерных для неблагоприятных исходов инфекционных поражений ЦНС у детей в зависимости от этиологии. Созданы, путем многофакторного дискриминантного анализа, математические модели прогнозирования риска церебральных осложнений у детей в зависимости от этиологии поражения ЦНС. Внедрены варианты коррекции терапии с целью снижения прогнозируемых рисков. Разработаны новые алгоритмы 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 (сбор анамнеза, жалобы, осмотр); клинико - лабораторный (клинический анализ ликвора, показатели гемограммы, коагулограммы, интегральные лейкоцитарные индексы); инструментальный (измерение артериального давления, пульсоксиметрия, термометрия); статистический анализ.

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 и апробация результатов

Совместно с научным руководителем, автором была составлена идеология исследования, проводилась обработка данных, обобщение и анализ материалов. Проспективные клинические исследования проводились автором лично. 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 ГОУ 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.

РАЗДЕЛ 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология. Основные определения по теме

Острым инфекционным поражениям ЦНС отводится лишь 3-5 % в общей когорте инфекционной патологии у детей [70]. Однако, в структуре неврологической патологии, инфекционные заболевания нервной системы – одна из частых форм, их удельный вес в структуре общей патологии нервной системы составляет около 40% [65].

По этиологии различают бактериальный, вирусный, грибковый и протозойный менингит/менингоэнцефалит. Наиболее частой причиной бактериальных менингитов и менингоэнцефалитов являются *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Staphylococcus aureus*. Значительно реже встречаются прочие возбудители рода *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Listeria*, *Pseudomonas* [27].

По первичности поражения оболочек и/или вещества мозга заболевания разделяют на первичные, характеризующиеся развитием болезни без предшествующего очагового или септического поражения организма микробным агентом и вторичные, осложнившие локализованную острую или хроническую инфекцию в результате генерализации процесса или травмы [64].

Серозные бактериальные менингиты, кроме менингитов со смешанным плеоцитозом (иерсиниозный, сифилитический), включают в себя заболевания микоплазменной, лептоспирозной и боррелиозной этиологии [31].

Грибковые менингиты обусловлены криптококками (*Cryptococcus neoformans*), грибами рода *Candida*, грибами кокцидиоидоза (*Coccidioides immitis*). Кроме того, серозные менингиты могут быть вызваны *Mycobacterium tuberculosis complex* [55].

Первичные вирусные менингиты преимущественно представлены менингоэнцефалической формой клещевого вирусного энцефалита или менингеальной формой острого полиомиелита [4, 47]. Наиболее частой причиной вторичных вирусных менингоэнцефалитов являются возбудители энтеровирусных инфекций, вирус эпидемического паротита, вирусы герпеса, значительно реже - вирусы гриппа, кори, краснухи, бешенства [4, 66]. С 2019 года перед учеными и медиками возникла новая проблема – коронавирусная инфекция. В первое время данных о тяжелом поражении детского населения не поступало. Однако, позже появились сведения, в которых SARS-CoV-2 поражает детское население не только через респираторный тракт, но и вовлекает в процесс множество органов и систем, не является исключением ЦНС. При проведении дифференциальной диагностики, необходимо учитывать, что в поражении ЦНС неинфекционной этиологии у детей на первом месте находятся лекарственные средства (ибупрофен, карбомазепин, ко-тримоксазол). Примером является Синдром Рея – острая печёночная недостаточность и энцефалопатия – угрожающее жизни острое состояние, возникающее чаще всего в возрасте 4-12 лет на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения (грипп, корь, ветряная оспа) и приема салицилатов. Воспалительные заболевания вещества и оболочек головного мозга характеризуются высокой летальностью 10-25 % в развитых странах и 54-70% в странах с ограниченными ресурсами. В 5-40% случаев в исходе заболевания имеют место параличи и выраженная неврологическая симптоматика, которые формируют инвалидность [2]. На данный момент установление определенного диагноза инфекции ЦНС на основании стандартных параметров ликвора (лейкоциты, белок, лактат, глюкоза) не может считаться достоверным, ввиду анатомических особенностей ликворной системы и временных особенностей развития инфекции. Известно, что существуют различия в составе между желудочковой и поясничной спинномозговой жидкости (СМЖ) при инфекциях ЦНС. Типичные для бактериального менингита изменения, обнаруженные в одном отделе

спинномозгового канала, могут отсутствовать в другом, что зависит от анатомических особенностей сужений спинномозгового канала [96, 151].

Временные особенности определения воспалительных изменений в ликворе, обусловлены тем фактом, что при бактериальном поражении ЦНС необходимо от 12 до 15 часов от момента бактериальной инвазии до миграции бактерий и лейкоцитов в СМЖ [109]. У пациентов при пневмококковом менингите, у больных со спленэктомией и иммунодефицитом возбудитель может «расти» в СМЖ, в то время как уровень белка и лейкоцитов остаются нормальными или повышаются незначительно [107]. Учитывая проблемы и особенности дифференциальной диагностики инфекционных поражений ЦНС актуальным является поиск новых диагностических параметров. Клетки периферической крови обеспечивают раннюю неспецифическую реакцию на инфекционный процесс, в частности нейтрофилы являются ключевыми компонентами раннего врожденного иммунитета [141]. Среди множества участников иммунного ответа в процессе воспалительной реакции нейтрофилы занимают одно из самых важных мест. Они первыми направляются в очаг воспаления в ответ на выделение сигнальных молекул поврежденными тканями. Также нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора – основного активатора внешнего пути свертывания [88]. Помимо защитных функций нейтрофилов, таких как подвижность и фагоцитоз, существует возможность их гиперактивации под действием цитокинов, что приводит к неконтролируемому системному воспалению. Особая группа нейтрофилов участвует в эндотелиальной дисфункции и воспалении сосудов [18], провоцируя осложненное течение заболевания. Доказано, что тяжесть течения инфекционного процесса, в частности поражения ЦНС, а также вероятность развития тяжелых осложнений на фоне заболевания зависит от индивидуальных резервов организма, когда происходит нарушение иммунологической реактивности в виде гипо- или гиперфункции иммунной системы, иммунологической толерантности к агенту [73].

Существует зависимость увеличения уровня лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лейкоцитарного индекса интоксикации с увеличением уровня кортизола. Недостаточный иммунный ответ со сниженными показателями лабораторных маркеров системного воспаления и уровня кортизола влияет на развитие церебральных осложнений при нейроинфекциях [1].

1.2. Особенности течения бактериальных поражений ЦНС

Бактериальный менингит/менингоэнцефалит – заболевание, при котором ребенок может уснуть с легкими симптомами и больше не проснуться. В зависимости от возбудителя, заболевание может развиваться молниеносно или в течение определенного периода времени. Зачастую, развитию бактериального менингоэнцефалита предшествует клиника острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), назофарингита, бронхита, синусита, отита и т.д., однако в случаях молниеносного развития, состояние ухудшается в течение нескольких часов с высоким риском летального исхода [53]. Среди частых возбудителей бактериальных поражений ЦНС выступают в 53% случаев пневмококк, в 27% случаев менингококк, в 7,5% случаев золотистый стафилококк и в 6,9% случаев гемофильная палочка [27]. Диагностика гнойного менингита/менингоэнцефалита основывается на результатах клинического анализа ликвора, однако не менее важным является определение возбудителя заболевания, что представляет определенные проблемы. Морфология, строение клеточной стенки, устойчивость к антибактериальной терапии бактериальных агентов обуславливают тяжесть течения заболевания и склонность развитию осложнений (в том числе интракраниальных, в дальнейшем формирующих инвалидность). Пневмококковый менингит/менингоэнцефалит (ПМ) является вторичным. Пневмококк мигрирует в ЦНС на фоне ослабления общих иммунных реакций иммунитета, повышенной сосудистой проницаемости и несостоятельности ГЭБ. Для повреждения ЦНС пневмококком характерны некроз коры и апоптоз клеток зубчатой извилины, ее зернистых клеточных предшественников в

гиппокампе, представляющие гистоморфологические корреляты поведенческого и обучающего дефицита. В условиях периферической нервной системы, пневмококк повреждает волосковые клетки спиральных ганглиозных нейронов внутреннего уха, приводя к нейросенсорной тугоухости. Поражение нервных структур вызвано множеством факторов, включая бактериальные токсины (пневмолизин и перекись водорода) и чрезмерную воспалительную реакцию хозяина. В запуске апоптоза нейронов могут принимать участие собственные лейкоциты, гиперактивированные пневмококковыми компонентами. Активированная микроглия, вместе с нейтрофилами синтезирует обилие провоспалительных цитокинов, реактивного кислорода и азота, что помогает избавиться от возбудителя ПМ, однако провоцирует значительное нейрональное повреждение [101]. При пневмококковой инфекции фагоцитоз не выполняет роли самого раннего механизма защиты, в связи с чем, возбудитель из оболочек мозга рано проникает по периваскулярным пространствам в вещество мозга. При ПМ в ранние сроки развивается картина выраженного отека-набухания головного мозга (ОНГМ), снижения мозгового кровотока и повреждения вещества мозга [181].

Терапия ПМ осложняется двумя факторами: снижением мозгового кровотока на фоне ОНГМ, что осложняет пассаж антибиотиков через ГЭБ, а также наличием зон бионедоступности возбудителя: очагов размягчения мозгового вещества, гематом и, особенно, наличием фибринозно-гнойного экссудата на поверхности и в оболочках мозга [51].

Осложненное течение ПМ также может быть связано с нарушением иммунного гомеостаза с депрессией местного и системного иммунитета, так как установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, дефицит компонентов комплемента, клеток CD3+, CD4+, CD8+ [181]. В отношении менингококковой инфекции, в 10-15% случаев при снижении резистентности организма, дефиците секреторного IgA внедрение менингококка приводит к воспалению слизистой оболочки носоглотки, вызывая развитие менингококкового назофарингита, далее возбудитель

проникает в кровь. При условии иммуносупрессии, большой концентрации возбудителя в крови или гипервоспалительной реакции хозяина происходит проникновение менингококка в ЦНС с поражением мозговых оболочек и вещества мозга [40]. При затяжном течении менингита формируются соединительнотканые спайки, окклюзия отверстий Люшка и Можанди, как следствие вторичная церебральная гипертензия [173].

В отличие от пневмококка, при менингококковой инфекции капсула менингококка не препятствует его фагоцитозу, поэтому менингококк располагается внутриклеточно, в цитоплазме лейкоцитов, причем, при низком содержании липополисахарида (ЛПС), фагоцитоз является завершенным и только при потреблении миелопероксидазы лейкоцитов становится незавершенным, а при потреблении компонентов системы комплемента при фульминантных формах менингококковой инфекции вообще подавляется [39, 57]. Основной фактор патогенности менингококка — ЛПС — является мощным инициатором системного воспаления, обладает высокой фибринолитической активностью, поэтому значительного образования фибрина не происходит и менингококк более доступен действию факторов защиты и тяжесть течения инфекционного процесса в большей степени обусловлена токсикозом, вплоть до развития инфекционно-токсического шока [67, 188]. Менингококцемия, как самая опасная форма, поражая головной мозг, почки, надпочечники, печень, характеризуется высокой летальностью. При развитии синдрома Уотерхауса-Фридериксена возникает острая надпочечниковая недостаточность как следствие кровоизлияния [40]. Гемофильная палочка являлась основным возбудителем бактериального менингита у детей до 1 года до введения в клиническую практику гемофильной вакцины [129]. Гемофильная палочка может вызывать первичные поражения ЦНС, но чаще наблюдается менингит на фоне заболеваний, вызванных этим видом возбудителя (бронхита, эпиглотита, синусита, буккального целлюлита, отита, пневмонии, остеомиелита и др.). В случаях вторичного менингита отмечается гематогенное, реже - лимфогенное распространение инфекции [61, 187].

Из стафилококков наибольшее значение в развитии менингитов/менингоэнцефалитов имеет золотистый стафилококк [68].

Костные формы стафилококкового менингита возникают в результате непосредственного перехода воспалительного процесса на мозговые оболочки при остеомиелитах костей черепа или позвоночника, гнойных отитах, нагноениях эпидуральных кист и субдуральных гематом. Гематогенные формы наблюдаются у детей при гнойном конъюнктивите, стафилодермии, омфалитах, пневмонии. В таких случаях течение заболевания особенно тяжелое, так как являются одним из проявлений сепсиса [12, 184]. Для стафилококкового менингита/менингоэнцефалита свойственно длительное, затяжное течение со склонностью к абсцедированию, высокой резистентностью к антибиотикам большого количества штаммов стафилококка, быстрым приобретением устойчивости в процессе лечения. *Listeria monocytogenes* как возбудитель менингита/менингоэнцефалита встречается нечасто, в основном у пациентов в состоянии иммунодефицита. Листерийный менингит следует предполагать даже у пациентов с бактериальным менингитом без факторов риска, если они не отвечают на стандартную антибактериальную терапию [100, 105].

Листерии способны к ретроградной внутриаксонной миграции по черепным нервам. Черепные нервы VII, V, IX и X, продолговатый мозг, мозжечок и мост, являются наиболее часто вовлеченными структурами мозга [133]. В клинической картине поражения ЦНС превалируют положительные менингеальные знаки в сочетании с гиперрефлексией и гиперестезией, а также формирование очаговых поражений черепных нервов (птоз, анизокория, страбизм, параличи). В исходе заболевания возможны такие тяжелые церебральные осложнения как гидроцефалия, ромбэнцефалит, энцефалополиневрит, а также поражение спинного мозга в виде интрамедуллярных абсцессов, кист, арахноидита, миелита [26, 30].

1.3. Особенности течения вирусных поражений ЦНС

Среди всех вирусных нейроинфекций доля острых вирусных энцефалитов составляет около 20%. [38, 93]. Для детского возраста данная

патология характеризуется особой тяжестью, большой частотой неврологических осложнений и высокой летальностью. В этиологической структуре серозных менингитов преобладают энтеровирусы (61%), герпес-вирусы (7%), вирус клещевого энцефалита (6%), боррелии (10%), иерсинии (2%), вирус ветряной оспы (2%) [72].

В одних случаях при вирусных энцефалитах возникает острое воспаление и активная репликация вируса в нервных клетках, что приводит к некротическому повреждению мозга, в других случаях возбудитель без репликации вызывает воспаление клеток мозга по типу периваскулярной демиелинизации. В последние годы установлено, что при острых вирусных энцефалитах имеет место срыв вирусными антигенами иммунологической толерантности к миелину – главному белку, составляющему нервное волокно [26]. Снижение врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе снижение экспрессии toll-подобных рецепторов, снижение фагоцитарной функции, количества естественных киллеров и активности цитотоксических Т-клеток, может способствовать восприимчивости к таким вирусам, как, например, вирус Западного Нила. Изменения в областях человеческого лейкоцитарного антигена, потенциально влияющие на эффективность адаптивных иммунных ответов, связаны с восприимчивостью к герпесвирусной и арбовирусной инфекции. Делеция части гена хемокинового рецептора-5 нарушает транспортировку лимфоцитов в ЦНС, что приводит к повышенной восприимчивости к вирусу клещевого энцефалита. Мутации или полиморфизмы в генах, кодирующих врожденные иммунные механизмы, связаны с энцефалитом, вызванным вирусом простого герпеса у детей, вирус ветряной оспы-ассоциированным энцефалитом, а также энцефалитом, вызванным вирусом кори, вирусом японского энцефалита, энтеровирусом и вирусом гриппа А [30, 182].

Энтеровирусное поражение ЦНС у детей раннего возраста, как правило, является частью тяжелого системного заболевания [63]. В случае прогрессирующего развития системных проявлений инфекции, таких как

некроз печени, миокардит, некротизирующий энтероколит, внутрисосудистая коагуляция, заболевание напоминает бактериальный сепсис. Наблюдаемый у части детей летальный исход связан при этом не с поражением ЦНС, а является результатом острой печеночной недостаточности (вирусы ЕСНО) или миокардита (вирусы Коксаки) [182]. Энтеровирусный энцефалит характеризуется поражением черепно-мозговых нервов и очаговой симптоматикой. Паралитические формы энтеровирусной инфекции характеризуются развитием острых вялых параличей ног, реже – рук с достаточно выраженным болевым синдромом на фоне нормальной температуры тела [30]. В случае легкого течения энтеровирусной инфекции менингеальный синдром у детей протекает доброкачественно, исчезает в течение 7-10 дней и заканчивается полным выздоровлением [37, 66]. При рассмотрении герпетической инфекции, необходимо отметить, что – вирус простого герпеса (ВПГ) типа 1 и 2 имеет цитопатогенный эффект, вызывая гибель клеток, однако проникновение ВПГ в некоторые клетки (в частности нейроны) не приводит к репликации его и гибели клетки. Клетка угнетает вирусный геном, приводя его в латентное состояние.

Из первичного очага ВПГ путем ретроградного аксонального транспорта мигрирует в клетки сенсорных ганглиев: ВПГ-1 – в ганглии тройничного нерва, ВПГ-2 – в поясничные ганглии [20]. Первичная инфекция сопровождается формированием гуморального иммунитета, напряженность которого поддерживается периодической активацией вируса [82]. При нарушении клеточного и гуморального иммунитета возможно заражение несколькими штаммами одного и того же подтипа вируса, в этом случае заболевание имеет тяжелое течение.

Герпетический менингоэнцефалит в 95 % случаев вызван ВПГ-1. У детей и лиц молодого возраста первичное инфицирование может манифестировать энцефаломиелитом [149, 176].

В случае герпетического поражения ЦНС, через 2-3 дня от начала заболевания состояние прогрессивно ухудшается за счет нарушения сознания,

менингеального, судорожного синдромов. Нарастает общемозговая симптоматика в сочетании с очаговыми проявлениями в виде нарушения корковых функций, поражения черепных нервов, гемипарезов, параличей. Дальнейшее течение болезни неблагоприятное, через несколько дней развивается кома [69]. При отсутствии противовирусной терапии летальность достигает 50-80% [22, 44]. Частыми осложнениями ВПГ-индуцированного энцефалита, которые в дальнейшем приводят к инвалидности, являются острые нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому и ишемическому типу.

ВПГ- индуцированный энцефалит – это некротический воспалительный процесс, обычно поражающий кору и белое вещество височной доли [182]. Гистологическое исследование при остром ВПГ-индуцированном энцефалите часто показывает цитотоксичность и вазогенный отек, а также некроз с петехиальными кровоизлияниями. Соответственно, ограниченное кровотечение является неотъемлемой частью процесса болезни, но говоря об ОНМК по геморрагическому типу подразумевается формирование правильной внутримозговой гематомы [168]. Дополнительными факторами, потенциально увеличивающими склонность к развитию гематомы, могут быть близость воспалительного процесса к проникающему сосуду, нарушение звена коагуляции и степень воспалительного ответа. Также нельзя исключить прямую связь между противовирусными препаратами и внутримозговым кровотечением, так как описаны случаи ацикловир-индуцированной тромбоцитопении [49].

На основании систематического обзора опубликованных случаев, предполагается, что внутримозговое кровоизлияние и инфаркт головного мозга являются двумя различными по патогенезу проявлениями ВПГ-ассоциированной инфекции ЦНС. Внутримозговое кровоизлияние зачастую локализуется внутри височной доли, связано с ВПГ-1 и является осложнением вторичного распада сосудов в контексте первичного некротического энцефалитного процесса. Напротив, ишемический инсульт головного мозга

вызван ВПГ-2 и патогенетически связан с васкулитом крупных сосудов. Данные процессы приводят к многоочаговой ишемии, но с более благоприятным прогнозом [120, 123].

Есть положительные сведения о терапии стероидами, которые ограничивают вредные иммунные реакции с помощью индукции апоптоза иммунных клеток в периферической крови и в ЦНС [123]. Вирус гриппа в период пандемий являлся частым этиологическим фактором возникновения вторичных вирусных поражений ЦНС. Клинические формы гриппозных осложнений со стороны ЦНС разнообразны, но наиболее часто встречается гриппозный менингоэнцефалит [46]. Главное звено патогенеза гриппозного менингоэнцефалита - поражение кровеносной системы, в большей степени сосудов микроциркуляторного русла. Вследствие токсического действия вируса гриппа и его компонентов на сосудистую стенку, повышается её проницаемость, что обуславливает появление у больных геморрагического синдрома [54, 91]. Воздействие вируса на рецепторы сосудистого сплетения способствует гиперсекреции СМЖ, внутричерепной гипертензии, циркуляторным расстройствам, ОНГМ. Высокая васкуляризация в области гипоталамуса и гипофиза, осуществляющих нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию, обуславливает возникновение комплекса функциональных расстройств нервной системы [36].

Клинические проявления гриппозного менингоэнцефалита характеризуются стремительным и агрессивным развитием непостоянных паталогических пирамидных знаков, анизорефлексии, диплопии, птоза и других нарушений черепно-мозговых нервов. Тяжелой формой гриппозного менингоэнцефалита является геморрагический энцефалит, в этом случае имеют место мелкоочаговые и обширные кровоизлияния в вещество мозга [34, 80]. В случае коревого поражения ЦНС, изменения представлены в основном поражением миелиновых волокон, пролиферацией микроглии. Изменения диффузны, носят периваскулярный характер, располагаются преимущественно вокруг вен. Поражается главным образом белое вещество полушарий. В

тяжелых случаях у детей младшего возраста в белом и сером веществе мозга наблюдаются множественные кровоизлияния с последующими дегенеративными изменениями [41].

Возможен любой уровень поражений нервной системы – головной мозг, мозговые оболочки, спинной мозг, периферические нервы, что обуславливает большой полиморфизм клинических проявлений, однако на первом месте находятся расстройства сознания различной степени выраженности [74]. Второй по частоте симптом — повторяющиеся судороги с последующим параличом или парезом соответствующих конечностей. Возможны психосенсорные нарушения, галлюцинаторный синдром. Внезапно могут возникнуть моно- или гемиплегии, гиперкинезы, мозжечковые расстройства, слепота по типу ретробульбарного неврита с последующим восстановлением зрения, поражение других черепных нервов. Течение болезни обычно очень тяжелое; выздоровление неполное, характеризуется высоким риском инвалидности [14].

В периоде реконвалесценции вирусных энцефалитов остается большой риск формирования симптоматической эпилепсии за счет развития локального некротического процесса в сером веществе головного мозга с образованием структурных дефектов. При герпетическом энцефалите у детей в периоде реконвалесценции отмечалось формирование постнекротических кист [52]. Анализ исходов и осложнений вирусных энцефалитов в зависимости от этиологии выявил, что после перенесенного герпетического энцефалита наиболее часто развиваются пара- и тетрапарезы, реже - симптоматическая эпилепсия и мозжечковая атаксия. При энцефалитах смешанной или неустановленной этиологии из неблагоприятных исходов отмечались атрофия вещества головного мозга, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния, атрофия зрительного нерва и задержка психо-моторного развития [26].

1.4. Поражение ЦНС у детей на фоне COVID-19 и MIS-C

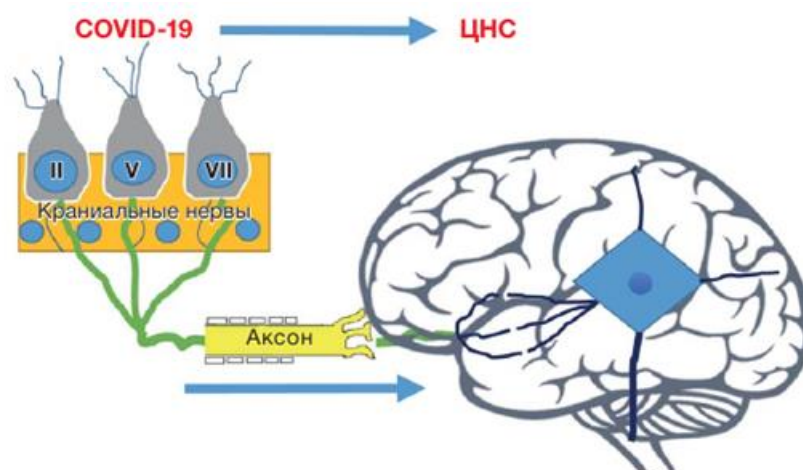
Достоверно известно, что у большинства людей заболевание вызванное SARS-CoV-2 вне зависимости от возраста, протекает в виде поражения респираторного тракта. В тяжелых случаях органы поражаются через прямое воздействие вируса либо через системный иммунный ответ организма [108, 117, 118, 142, 143, 178, 179]. Самые частые нереспираторные проявления нового коронавирусного заболевания связаны с поражением возбудимых тканей – мозга, органов чувств, периферической нервной системы, мышц [124, 146]. У детей старшего возраста некоторые симптомы, например, головная боль, нарушения обоняния и вкуса, возникают рано и часто (до 90%), оказываются первыми, иногда единственными и стойкими проявлениями болезни [138]. Тяжелые неврологические расстройства могут возникать как в разгаре COVID-19, так и в его отдаленном периоде. В патологический процесс могут вовлекаться оболочки, сосуды, паренхима мозга. Клеточные реакции, под действием вируса, проникшего через ГЭБ, зависят от состояния Т- и В-клеточного иммунитета и могут протекать бессимптомно, моносимптомно либо вызывая выразительную клиническую картину [9]. Структура "нейроковида" разнообразна: энцефалит, менингит, энцефалопатия, инсульт, миелит, периферическая нейропатия, поражение черепных нервов, нейромиопатия, нейроваскулит, психозы. Вирус SARS-CoV-2 является нейротропным и нейровирулентным. При контактном, воздушно-капельном заражении вирусы, внедряясь и размножаясь в эпителиальных клетках носовой полости, носоглотки, по аксонам терминальных ветвей «мигрируют» в нейроны I, V, VII пары черепно-мозговых нервов [164]. При недостаточной активации автономного клеточного и гуморального ответа, вирусы и их токсины могут проникнуть через ГЭБ в сосудистую систему, оболочки, кору головного мозга, базальные ганглии, ствол мозга. После преодоления ГЭБ, вирус может размножаться в микроглии и нейронах с последующим повреждением ГЭБ, что приводит к воспалительному каскаду [116, 122, 137, 172, 190, 196].

Если клеточные механизмы защиты тканей и интерфероны на начальном этапе инфицирования не срабатывают, происходит локальное, а затем и системное усиление продукции хемокинов и противовоспалительных цитокинов, негативной стороной действия которых является цитопатическое повреждение клеток [119, 197]. Возникший воспалительный «цитокиновый шторм» вызывает иммунопатогенное повреждение тканей и органов [89, 97, 193].

Обращают на себя внимание случаи развития нейроковида, в том числе тяжелых форм (менингит, энцефалит, миелит), без предшествующих типичных респираторных проявлений [92, 111, 156]. Это порождает вопросы о том, что же в этих случаях служит входными воротами для инфекции, каким образом возбудитель преодолевает ГЭБ при гематогенной диссеминации первично респираторной инфекции. Считается, что из слизистой оболочки носоглотки по аксонам и синапсам представленных здесь нервов, в том числе обонятельного нерва [113], посредством периневральных клеток или параназальных лимфатических путей [94, 95] инфекция может проникать в мозг. На данный момент заражение мозга в основном подтверждается выявлением вирусной РНК в цереброспинальной жидкости у больных COVID-19 с острыми осложнениями в форме энцефалита или миелита [110, 112, 130, 154]. В части подобных случаев в СМЖ вирусная РНК не обнаруживается, однако в ней присутствуют антитела к вирусу и избыточное количество цитокинов (нейрокинов) [86, 90]. В крупном многоцентровом исследовании Jarius, S. et al. 2022 года доказано, что в 50% случаев поражение ЦНС SARS-CoV-2 происходит за счет повышения проницаемости ГЭБ на фоне системной гипоксии, повышенных уровней цитокинов и других медиаторов воспаления в сыворотке. Нарушение проницаемости ГЭБ доказано увеличением значения отношения альбумина ликвора к альбумину сыворотки крови. Также существует прямая зависимость нарастания Ig G, М, ИЛ-6 и ИЛ-10 как в сыворотке крови, так и в ликворе в условиях отсутствия плеоцитоза и повышения лактата. Прямое повреждение ЦНС вирусом SARS-CoV-2 встречается редко и доказано лишь в 2,6% случаев. При выявлении IgG к

SARS-CoV-2 в СМЖ, также имеет место лимфоцитарный плеоцитоз и выраженная дисфункция ГЭБ [128]. Затрудняет дифференциальную диагностику тот факт, что обнаружение IgG к SARS-CoV-2 в ликворе может иметь ложноположительный результат ввиду перекрестной реактивности с другими антигенами ЦНС [128]. Несмотря на вышеприведённые данные о редких случаях прямого поражения ЦНС на фоне COVID-19, невозможно игнорировать данные, подтверждающие нейротропность и нейроинвазивность вируса, а также обилие случаев краниальных мононевропатий (Рисунок 1.1) [6, 140, 170, 189].

Рисунок 1.1. Инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС (Белопасов В.В. и соавт., 2020)



Установлено, что коронавирус может ретроградно перемещаться по блуждающему нерву [139, 180]. В связи с этим логично считать [155], что тяжелый ОРДС при инвазии SARS-CoV-2 связан не только с повреждением пневмоцитов и альвеолярных клеток легкого, но и с нейротропным влиянием вируса на дыхательный центр продолговатого мозга [9]. В отношении развития «цитокинового шторма», в исследованиях García-Salido et al. 2020 года описан мультисистемный воспалительный синдром (он же детский мультисистемный воспалительный синдром, далее MIS - C), связанный с COVID –19, как тяжелое проявление инфекции SARS - CoV - 2 [118].

Течение и проявления MIS - C имеют сходства с болезнью Кавасаки, синдромом токсического шока, бактериальным сепсисом и синдромом активации макрофагов [134]. К патологии приводят изменения в системе

цитокинов: изменение количества одного или нескольких цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета. Как избыток, так и недостаток эндогенных цитокинов – причина развития патологии и инфекционных осложнений [62, 171]. Воздействие провоспалительных цитокинов (зачастую ИЛ 1 β и 6, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма) в высоких дозах индуцирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, усиливая, таким образом, тромбогенный потенциал крови. Последующая активация внутрисосудистой коагуляции способствует поражению различных органов и систем [11].

Исходя из результатов лабораторных исследований, у детей с MIS-C абсолютное количество лейкоцитов было не слишком повышено, однако отмечалась тяжелая лимфопения, тромбоцитопения, нейтрофилез, высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Гипервоспалительный ответ у пациентов без MIS-C, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), скорее был связан с тяжестью состояния и развитием двусторонней пневмонии в результате классического течения COVID-19 [103, 125, 185, 145, 135, 194]. По данным исследования 2020 года, отмечено, что острый менингоэнцефалит у детей при инфицировании SARS-CoV-2 может иметь иную вирусную или бактериальную природу. Так, в литературе описаны случаи развития острого менингоэнцефалита, возбудителем которого являлись Herpes simplex virus 1-го типа и Varicella zoster [154] при выявлении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР из носоглотки. Таким образом, на фоне сниженного иммунного ответа при COVID-19 носительство вирусов и бактерий может занимать позицию микст-инфекции. Описан случай геморрагического менингоэнцефалита, возбудителем которого являлся непосредственно SARS-CoV-2. Диагноз был выставлен обнаружением возбудителя в СМЖ [148]. Клиническая симптоматика манифестировала в виде развития эпилептического статуса, в то время как очаговой симптоматики отмечено не было. При доминировании в клинической картине психопатологических нарушений, отсутствии менингеальных и очаговых симптомов необходимо задуматься не

только о воспалительной, но и об аутоиммунной природе их возникновения [150, 158, 192].

Еще одной формой вторичного поражения головного мозга COVID-19 является острый геморрагический энцефалит (лейко-, полиоэнцефалит), некротический геморрагический энцефаломиелит (болезнь Харста) [9, 102, 104, 106, 99, 131, 167].

Еще один вариант патологии мозга, вызванной коронавирусом, сходный по патогенезу, морфологической картине с описанной выше формой, но отличный по исходу, объему, локализации, обратимости — острая геморрагическая задняя обратимая энцефалопатия [115]. Диагностируется у больных с головной болью, нарушенным сознанием, судорогами, поведенческими расстройствами без выраженных метаболических и соматических осложнений с использованием методов нейровизуализации. Типичный паттерн — субкортикальный вазогенный отек, билатеральное, чаще симметричное поражение белого вещества затылочных, височных долей, подкорковых ядер, кроме таламуса. При этом ликвор не изменен либо присутствуют протеинария, ксантохромия [76, 78, 98, 161]. Вирус SARS-CoV-2 в связи с инициированием «цитокинового шторма» может обуславливать развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, клинические и нейровизуализационные проявления которого имитируют острую некротическую энцефалопатию при COVID-19 [166, 167], сепсисе [114, 132], полиорганной недостаточности [152], коагулопатическом кровотечении вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания [9, 183]. В контексте поражений ЦНС при COVID-19 необходимо отметить цереброваскулярные осложнения. Их неблагоприятный исход наблюдается при нарастании гипоксемии, развитии сепсиса, полиорганной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания [124]. Причинами развития ОНМК по ишемическому типу при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, воспаление миокарда, нарушения сердечного ритма, реологии и свертывающей системы крови, нарастание уровней D-димера,

фибрина возникающие у больных с тяжелым ОРДС [84, 121, 127, 136, 144, 153, 162, 163, 185].

Характерные для ишемического инсульта очаговые симптомы обычно развиваются в ближайшие дни от начала заболевания [157]. Их семиотика зависит от области локализации нарушенного кровоснабжения. Наиболее часто образование инфарктов мозга связано с окклюзией внутренней сонной, средней мозговой, позвоночной, основной или задней мозговой артерии [87, 186, 195]. Прогноз определяется не столько размером ишемии, сколько особенностями течения основного заболевания [177]. В инициации геморрагических осложнений, в частности ОНМК по геморрагическому типу, первостепенное значение отводится нарушениям гемостаза и проницаемости гемоваскулярного барьера при воспалительной васкулопатии [174]. Особенностью клинических проявлений интрацеребрального кровоизлияния, геморрагического инфаркта при тромбозе внутримозговых синусов является преобладание общемозговых симптомов над очаговыми [83, 126]. Отрицательные результаты нейровизуализации не исключают обнаружения эритроцитов и ксантохромии в ликворе. Выполнение люмбальной пункции при негативных данных нейровизуализации является обязательным. Наличие высокой температуры, симптомов раздражения мозговых оболочек делает необходимым проведение дифференциального диагноза с инфекционным менингитом [169]. Основными причинами летального исхода являются, обусловленные «цитокиновым штормом», ОРДС, сочетание дыхательной и сердечной недостаточности, септический шок, множественные тромбозы вследствие коагулопатии, полиорганная недостаточность [160, 175, 191].

Учитывая описанные выше варианты поражения структур головного мозга при COVID-19, можно сделать выводы, что спектр неврологических нарушений достаточно широк: от краниальных мононевропатий до тяжелых поражений головного и спинного мозга в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии и миелопатий. Неврологические нарушения при COVID-19 имеют множество патогенетических механизмов и могут быть

обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), «цитокиновым штормом», а также смешанным воздействием перечисленных факторов. Все перечисленное определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению COVID-19 и его осложнений [9].

1.5. Токсическая энцефалопатия у детей первых лет жизни как осложнение тяжелых острых респираторных и кишечных инфекций. Взаимодействие оси «кишечник-мозг»

У детей первых лет жизни клинические симптомы поражения мозга могут развиваться и при отсутствии сепсиса и нейроинфекций. Особенности нервной системы, приводящих к быстрому развитию тяжелых нервно-вегетативных нарушений, для обозначения данного состояния принято использовать термин «токсическая энцефалопатия» или «нейротоксикоз». Токсическая энцефалопатия представляет собой острую реакцию детского организма на внедрение в циркуляторное русло микробных или вирусных токсинов, способствующих мобилизации биологически активных веществ [59, 68]. Токсическая энцефалопатия чаще всего развивается на фоне тяжелого течения респираторных вирусных инфекций, а также инвазивных острых кишечных инфекций (ОКИ), начинается с нейровоспаления и может привести к нейродегенерации. При этом компьютерная томография мозга, исследование цереброспинальной жидкости патологии не выявляют.

К особенностям нервной системы, способствующим развитию токсической энцефалопатии у детей первых лет жизни, относят: функциональное доминирование в ЦНС ретикулярной формации и паллидарной системы, незаконченную миелинизацию нервных волокон, слабую дифференцировку нервных центров, слабую координирующую функцию коры головного мозга, преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы, что обуславливает склонность детского организма раннего возраста к диффузным общемозговым реакциям, быстрому появлению судорог, развитию

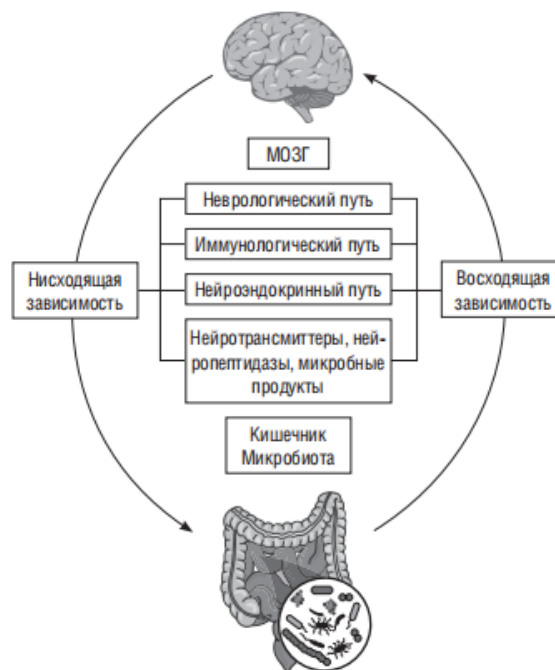
недостаточности ГЭБ с повышенной проницаемостью капилляров и быстрому отеку мозга.

Бактериальные и вирусные токсины повреждают эндотелий сосудов, индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ (серотонин, гистамин, кинин, внутренние факторы свертывания крови) [59]. В результате комплексного воздействия токсинов и биологически активных веществ на сердечно-сосудистую систему и ЦНС развивается централизация кровообращения. Перегруженная активными веществами кровь, поступает в головной мозг и способствует повышению проницаемости ГЭБ. Повреждение эндотелия сосудов приводит к агрегации тромбоцитов, выпадению фибрина. В периваскулярное пространство выходят жидкость, электролиты, мелкодисперсные белки, как следствие развивается вазогенный отек мозга. Параллельно за счет сгущения крови, нарушаются ее реологические свойства, скорость кровотока замедляется, возникает ишемия мозга [85]. В дальнейшем нарушается образование и циркуляция СМЖ с формированием синдрома внутримозговой гипертензии. Вазогенный отек мозга снижает транскапиллярный обмен и энергообеспечение и трансформируется во внутриклеточный ОНГМ, что клинически проявляется комой, генерализованными судорогами. Прогрессирующая гипоксия мозга, а также циркулирующие биологически активные вещества и токсины вовлекают в патологический процесс нейроны, формирующие дыхательный, сосудодвигательный, терморегуляторный центры [59]. Течение токсической энцефалопатии зависит от соотношения между неврологическими и циркуляторными расстройствами. Если доминирует недостаточность периферического кровотока, то процесс протекает быстро и нередко злокачественно. В случае преобладания неврологических нарушений, токсическая энцефалопатия имеет не столь бурное течение. Ухудшение неврологического статуса нарастает постепенно — от оглушения до комы, которая может сохраняться в течение нескольких суток. Подобное состояние требует дифференциальной диагностики с нейроинфекциями [8, 68].

Рассматривая тему токсической энцефалопатии как осложнения ОКИ, необходимо отметить влияние состояния микробиоты кишечника на нейровоспаление.

Целый ряд комменсальных микробов действуют как отдельная экосистема. Желудочно-кишечную микрофлору можно рассматривать как отдельный орган в органе, способствующий пищеварению хозяина, регулировке развития кишечного ангиогенеза, защите от патогенов и развитию иммунного ответа [43]. За последние годы четко определена роль кишечника в запуске критических состояний и развитии воспаления в головном мозге. Существует общая концепция двунаправленной оси кишка-мозг-микробиота [10]. Мозг регулирует кишечник и его микробиоту через нейроанатомический, иммунологический и нейроэндокринный пути, связывающиеся по средствам нейротрансмиттеров, нейропептидов, или микробных продуктов, влияющие на микробиоту кишечника [13] (Рисунок 1.2). Соответственно, кишечная микробиота влияет на мозг. Эти два направления образуют связь и взаимодействие между кишечником и мозгом [13, 25].

Рисунок 1.2. Взаимодействие кишечника и мозга (А.Н.Колесников, 2022)



Защитная роль нормальной микрофлоры определяется ее иммуномодулирующим действием за счет стимуляции лимфоидного аппарата кишечника, коррекции синтеза иммуноглобулинов, уровней пропердина, комплемента и лизоцима, снижения проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов микроорганизмов [75]. Также известно, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки слизистой оболочки кишечника, вызывая воспаление и дисбиоз кишечника. Это может привести к кратковременным и долгосрочным изменениям в микробиоте, которые могут способствовать нейровоспалению и нейродегенерации [60].

1.6 Использование интегральных лейкоцитарных индексов для оценки тяжести и прогнозирования течения инфекционных поражений ЦНС у детей

По изменениям в лейкоцитарной формуле, с учетом других гематологических показателей можно судить о выраженности воспалительного процесса. Диагностические и прогностические возможности расчётных индексов приобретают в настоящее время все большую значимость, поскольку определенные сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции [48]. При развитии иммунопатологических состояний, в том числе острых интоксикаций, быстрее развиваются и преобладают неспецифические изменения иммунной реактивности [35]. Определение лейкограммы позволяет получить представление о функциональном состоянии кроветворных органов, выраженности воспалительной реакции и эффективности проводимой терапии. Дополнительные сведения о состоянии неспецифической резистентности можно получить при расчете различных лейкоцитарных индексов [19]. Ю.Я. Венгеров считает, что определение лейкоцитарных индексов всегда предпочтительнее отдельных показателей, так как сочетают в себе несколько признаков и меньше зависят от разброса индивидуальных данных [7].

Соотношение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток отражает интегральные характеристики гомеостатических систем организма при различных патологических процессах [58].

На протяжении последних 60 лет предложено множество интегральных лейкоцитарных индексов, определяемых по данным общего анализа крови. В данном исследовании все гематологические индексы были разделены на индексы интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, ядерный индекс эндотоксикоза, гематологический показатель интоксикации, лимфоцитарный индекс) и индексы реактивности (индекс иммунореактивности, индекс Гаркави, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу является самым распространенным индексом интоксикации в различных отраслях медицины. ЛИИ определяется на основании гемограммы и вычисляется по формуле:

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

где ми- миелоциты (%); ю – юные формы (%); п – палочкоядерные нейтрофилы (%); с – сегментоядерные нейтрофилы (%); пл – плазматические клетки (%); л – лимфоциты (%); м – моноциты (%); э – эозинофилы (%) [16].

Данный индекс показывает количественное выражение сдвига лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилов, в то время как на практике данный сдвиг оценивается врачами приблизительно и лишь констатируется как таковой, зачастую без количественной характеристики. Такая оценка нейтрофильного сдвига весьма субъективна, что снижает ценность этого метода [79]. Нормальное значение ЛИИ в зависимости от возраста колеблется от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$. ЛИИ $2,7-3,7 \pm 0,67$ усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации, $3,6-4,8 \pm 0,53$ усл. ед. — средней степени, $5,8-8,5 \pm 1,4$ — тяжелой степени, ЛИИ $> 8,6$ усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень эндогенной интоксикации. При стойком повышении ЛИИ выше $6,9 \pm 1,5$ усл. ед. (на протяжении 3–5 дней и более) независимо от проводимой терапии

высока вероятность неблагоприятного исхода. Повышение ЛИИ в 4–9 раз свидетельствует о влиянии бактериальных токсинов, если ЛИИ превышает норму в 2–3 раза — об интоксикации продуктами аутолиза [16]. Показатели ЛИИ колеблются в течение 4–12 часов в пределах 30–45%, а порой меняются в 2–3 раза в ту или иную сторону, что зависит от эффективности проводимой терапии.

Ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ) вычисляется способом Г.А.Даштаянца по формуле:

$$\text{ЯИЭ} = \frac{(\text{м} + \text{ю} + \text{п})}{\text{с}}$$

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

В норме ЯИЭ составляет $0,1 \pm 0,03$ усл.ед. [56]. При значениях индекса до 0,1 усл. ед. состояние пациента характеризуется как удовлетворительное. В случае градации значений в пределах 0,3 – 1,0 усл.ед. – состояние средней тяжести, при значении более 1,0 – состояние пациента тяжелое. У больных в стадии токсемии ЛИИ и ЯИЭ может снижаться, что свидетельствует о декомпенсации систем кроветворения и детоксикации. В этих случаях значительная часть токсичных продуктов белковой природы и эндотоксинов фиксируется на микросгустках и агрегатах и, выключаясь из общего кровотока, снижает токсичность крови.

Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) также отражает выраженность эндогенной интоксикации и вычисляется по формуле:

$$\text{ГПИ} = \frac{\text{ЛИИ} \times \text{лейк.} \times \text{СОЭ}}{1000}$$

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

В норме значение ГПИ равно $0,62 \pm 0,09$ [15, 32]. Практическая ценность ГПИ определяется двумя обстоятельствами. С одной стороны, ГПИ позволяет

установить степень эндогенной интоксикации и уже исходя из этого, в случае необходимости, провести детоксикацию. С другой стороны, по изменению ГПИ можно отслеживать эффективность и динамику лечения [81].

Индекс иммунореактивности (ИИР) в норме равен 4,05 – 18,14 усл.ед. [29] и вычисляется по формуле:

$$\text{ИИР} = \frac{\text{лимф.} + \text{э}}{\text{м}}$$

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

Повышенное значение данного индекса можно трактовать как увеличение иммунологической активности. Дефицит одного из типов клеток, входящих в состав формулы, может отражать сдвиги в спектре цитокинов и факторах детоксикации: гипозергический ответ отражает дефицит цитокинов лимфоцитарного происхождения и ограниченность резервов адаптации, а гиперэргический ответ свидетельствует о гиперпродукции цитокинов и подчеркивает дисбаланс медиаторов [33].

Известно также, что под влиянием ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемых Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа, эозинофилы способны начать продукцию цитокинов: ИЛ- 1, 3, 5, 6, 8, колониестимулирующих факторов, тромбоцитарного фактора роста, молекул адгезии, что вносит свой вклад в общий цитокиновый профиль и, следовательно, в спектр вторичных медиаторов воспаления [29].

Индекс Гаркави (ИГ) отражает адаптационный потенциал организма и вычисляется по формуле:

$$\text{ИГ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{с/я}}$$

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

Норма данного индекса – 0,3-0,5 усл.ед. Индекс отражает взаимоотношение двух звеньев иммунитета: клеточного и гуморального [23]. Повышение индекса указывает на активную ответную реакцию клеток на

воспаление. Снижение значения означает неполноценность иммунного ответа при воспалительной реакции [41].

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) определяется путем деления процентного содержания нейтрофилов к лимфоцитам. Нормальное значение данного показателя от 1,7 до 3,5 усл.ед. НЛИ в повседневной медицинской практике используется как маркер субклинического воспаления. Изменения отношения нейтрофильных гранулоцитарных лейкоцитов к агранулоцитарным лимфоцитам является простым и быстрым способом оценки уровня воспалительных реакций [24]. С началом пандемии новой коронавирусной инфекции, было выявлено, что высокий НЛИ является предиктором более тяжелого течения заболевания.

Лимфоцитарный индекс (ЛИ) по А.М. Капитаненко и И.И.Дочкину в норме равен $0,41 \pm 0,03$ и вычисляется по формуле:

$$ЛИ = \frac{\text{лимф.}}{с+п+ми+мета}$$

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

Данный индекс отражает состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Наибольшую значимость ЛИ приобретает в сочетании с показателями ЛИИ. Так, регистрируемое повышение ЛИИ на фоне низкого уровня ЛИ указывает на развитие иммунодефицитного состояния при наличии клинической картины интоксикации [19].

РАЗДЕЛ 2.МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинические наблюдения

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.

Тип исследования: когортное про- и ретроспективное исследование.

Критерии включения в исследование:

- 1) клинический диагноз инфекционного поражения ЦНС вне зависимости от этиологии;
- 2) возраст детей от 2 месяцев до 16 лет;
- 3) согласие родителей или опекунов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) несоответствие критериям включения;
- 2) врожденные пороки развития ЦНС;
- 3) новообразования ЦНС;
- 4) 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 2.1.

Таблица 2.1. Распределение пациентов по возрасту в группах исследования и средняя длительность лечения в ОИТ

Возраст	Бактериальные поражения ЦНС	Вирусные поражения ЦНС+токс. 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 2.2.

Таблица 2.2. Распределение пациентов по возрасту с учетом сроков госпитализации

Возраст	Бактериальные поражения ЦНС		Вирусные поражения ЦНС+токс. 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.

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 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. Черный, 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 оксибата (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 2.3 отражена структура летальности и церебральных осложнений с учетом этиологии заболевания. 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).

Таблица 2.3. Структура церебральных осложнений и летальности у больных с инфекционным поражением ЦНС различной этиологии

Этиология 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)	

2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные обследования

Всем больным рутинно проводилась термометрия, измерения частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации кислорода в крови. Тяжесть состояния больных оценивалась по шкале pSOFA (Таблица 2.4).

Таблица 2.4. Бальная шкала pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment) для оценки тяжести полиорганной дисфункции у детей

Параметры, оцениваемые в шкале pSOFA	Оценка тяжести нарушения органических дисфункций в баллах			
	1	2	3	4
Дыхательная система (индекс оксигенации)	399-300	299-200	199-100	<100
Сердечно-сосудистая система (среднее АД мм.рт.ст. или вазопрессоры)				
1-11 месяцев	<55	Допамин <5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза)	Допамин >5 мкг/кг/мин Адреналин или норадреналин ≤0,1 мкг/кг/мин	Допамин >5 мкг/кг/мин Адреналин или норадреналин >0,1 мкг/кг/мин
1-2 года	<60			
2-4 года	<62			
5-11 лет	<65			
12-18 лет	<67			

<i>Продолжение Таблицы 2.4.</i>				
Почки (креатинин, мкмоль/л)				
1-11 месяцев	26,5-35,4	35,5-61,9	62,0-99,5	>100,0
1-2 года	35,5-44,4	44,5-88,5	89,0-124,0	>125,0
2-4 года	53,0-70,9	71,0-132,9	133,0-195,0	>196
5-11 лет	62,0-88,5	97,5-150,0	151,0-221,0	>222,0
12-18 лет	88,5-141,0	150,0-249,0	250,0-360,0	>360,0
Коагуляция (тромбоциты Г/л)	<150	<100	<50	<20
Функция печени (общий билирубин, мкмоль/л)	20-30	33-101	102-204	>204
Функция ЦНС (оценка по Шкале ком Глазго)	13-14	10-12	6-9	<6

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. Также оценена функция нервной системы, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, свертывающей системы крови. В соответствии со шкалой, 0 баллов означает отсутствие нарушения функции; при возникновении дисфункции, оценивалась степень ее выраженности от 1 до 4 баллов. 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.

В исследовании отражены динамика данных клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи и ликвора. Рассчитаны интегральные лейкоцитарные индексы: индекс Гаркави (ИГ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), индекс иммунореактивности (ИИР), гематологический показатель интоксикации (ГПИ) и лимфоцитарный индекс (ЛИ). 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. По показаниям пациентам проводились электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости.

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка материалов проводилась при консультации зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения, экономики

здравоохранения, к.мед.н. доц. И.В.Коктышева. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). 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) [21]. Для сравнения двух независимых совокупностей использовался только U -критерий Манна-Уитни ввиду отсутствия признаков нормального распределения данных. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U -критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (2.1),$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U -критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если

рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий [45]. При сравнении нескольких (более двух) выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Критерий Краскела-Уоллиса вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (2.2),$$

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок. В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза [50].

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2.3),$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij . Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (2.4).$$

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!} \quad (2.5),$$

где A , B , C , D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, $!$ – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ),

определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (2.6)$$

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2.7)$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2.8)$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (2.9)$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.10)$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии

статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$p = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)} \quad (2.11),$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, здесь значение зависимой переменной y линейно зависит от независимых переменных $x_1, \dots, x_n$, то есть выражается регрессионным уравнением вида:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n \quad (2.12),$$

где $b_0, b_1, \dots, b_n$ – регрессионные коэффициенты.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 [77]. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений

площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной использовался показатель, принимающий два значения, которые кодировались, соответственно, как 1 (да) и 0 (нет). Независимыми переменными служили количественные показатели. Модель строилась по принципу возможности предсказания зависимой переменной исходя из значений измеренных факторных признаков и представлялась в виде следующего уравнения:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad (2.13),$$

где y – зависимая переменная, a_0 – константа, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, $x_1 \dots x_n$ – независимые переменные (значения факторных признаков).

Статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах (центроидов) определялась при помощи коэффициента λ Уилкса.

Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывались показатели ее чувствительности и специфичности. Диагностическая эффективность модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений [147].

Для объединения пациентов по группам, исходя из их сходства по измеренным признакам, нами применялся кластерный анализ методом К-средних. Анализ проводился в несколько этапов:

- 1) выбор переменных-критериев для кластеризации;
- 2) выбор способа измерения расстояния между объектами, или кластерами;
- 3) формирование кластеров методом слияния;
- 4) интерпретация результатов.

В качестве способа измерения расстояния между кластерами был выбран квадрат Евклидова расстояния, согласно которому расстояние между объектами равно сумме квадратов разностей между значениями одноименных

переменных объектов. Для решения проблемы шкалирования переменных, включенных в кластерный анализ, все переменные приводились к стандартной z-шкале. Слияние объектов проводилось путем межгруппового связывания, при котором объединялись группы, между которыми наблюдается наименьшее среднее расстояние. После формирования кластеров, для каждого из них с помощью методов описательной статистики рассчитывались средние значения изучаемых показателей, которые затем сравнивались друг с другом.

РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, лейкоцитарных индексов

В разделе описаны показатели гемограммы, клинического анализа ликвора, мочи, значений интегральных лейкоцитарных индексов отклонение от нормы средних значений, которых имело большую выраженность и характеризовало течение заболевания у пациентов в разных группах исследования. Несмотря на проведенный анализ, в представленных результатах опущены показатели, средние групповые значения которых не имели отклонений от нормы либо не оказывали влияния на тяжесть течения заболевания и терапевтическую тактику.

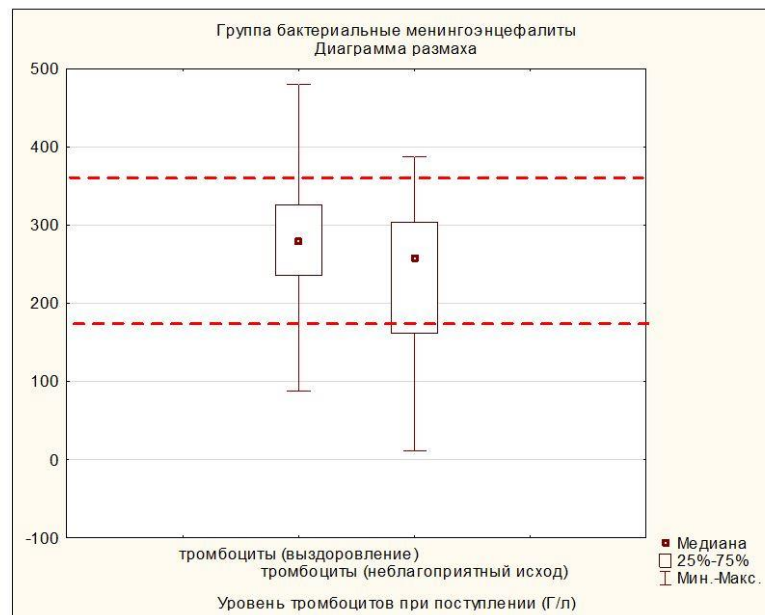
3.1.1. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, лейкоцитарных индексов у пациентов с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами

В группе поражений ЦНС бактериальной этиологии средний возраст пациентов составил $3,7 \pm 0,4$ года; $Me=2,0$ (95% ДИ=2,9 – 4,5).

В первой группе исследования тяжелая тромбоцитопения являлась предиктором неблагоприятного исхода заболевания (Рисунок 3.1). При поступлении среднее значение показателя в группе составило $274,2 \pm 14,2$; $Me=277,0$ (95%ДИ 245,7 – 302,8). Однако, у двух пациентов с фульминантной формой менингококковой инфекции и летальным исходом вскоре после поступления, уровень тромбоцитов был ниже критического числа Франка (25 тыс. Ед/мкл).

Среднее значение показателя на 4е сутки составило $288,7 \pm 20,9$; $Me=278,0$ (95% ДИ 246,1 – 331,3). На 7е сутки среднее значение $319,7 \pm 22,0$; $Me=289,0$ (95% ДИ 274,6 – 364,9).

Рисунок 3.1. Динамика отклонения от нормы средних значений тромбоцитов при поступлении у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (где 170 – 360 Г/л – пределы значения нормальных показателей)



Снижение уровня тромбоцитов в динамике, у пациентов с изначально нормальными значениями, сопряжено с развитием сепсиса, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, резистентностью возбудителя заболевания к проводимой антибактериальной терапии. Объяснить этот факт можно участием тромбоцитов в воспалительных реакциях, угнетением мегакариоцитарного ростка кроветворения при сепсисе, а также истощением пула тромбоцитов при геморрагическом синдроме. На протяжении периода наблюдения (в течение 7 дней), тяжелая тромбоцитопения сопровождалась дальнейшей летальности у 3 пациентов (6,3%). Также у детей не было отмечено случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении, хотя большинство пациентов получали гепарин на протяжении всего лечения в лечебных и профилактических дозах. Среднее значение лейкоцитов при поступлении было в пределах умеренного лейкоцитоза и составило $12,9 \pm 1,2$; $Me = 12,1$ (95%ДИ 10,5-15,2), при норме 4,5-9,5 Г/л. В динамике в средних значениях отмечалось незначительное нарастание показателей, с плавным снижением до нормы к концу первой недели пребывания в ОИТ. Так, на 4е

сутки среднее значение лейкоцитоза в данной группе $14,4 \pm 1,2$; $Me=13,1$ (95% ДИ 11,9-16,9). На 7е сутки среднее – $12,1 \pm 1,4$; $Me=9,8$ (95% ДИ 9,2 – 15,0). Не учитывая отдельные случаи, возврату уровня лейкоцитов к нормальным значениям способствовала адекватная эмпирическая антибактериальная терапия с момента поступления или назначение антибиотиков по чувствительности, после полученных данных бактериологического посева на 4е – 5е сутки. Отдельные тяжелые случаи течения воспалительного процесса головного мозга бактериальной этиологии характеризовались лейкопенией у 6 детей (12,8%) и высоким лейкоцитозом у 8 детей (17,0%). В первый день наибольшее снижение уровня лейкоцитов отмечалось в 4 раза ниже нормы и составило $1,1 - 1,7$ Г/л, а наибольшие повышения в 10 раз выше нормальных значений – $44,5$ Г/л к 7му дню. В случае высокого лейкоцитоза или гиперлейкоцитоза были возможны три варианта течения заболевания. Наиболее частый вариант, отмеченный у большинства пациентов, снижение показателя до нормальных значений на фоне адекватной антибактериальной терапии. В одном случае при стартовом значении $25,7$ Г/л, отмечалась лейкопения к 7м суткам до $3,1$ Г/л. Третий вариант – постоянный высокий лейкоцитоз, не поддающийся снижению на фоне коррекции антибактериальной терапии, таких случаев было 2 (4,3%), оба с летальным исходом. 13 пациентов (27,7%) поступили в ОИТ с нормальным уровнем лейкоцитов ($4,0 - 9,9$ Г/л). Из которых, в 6 случаях (12,7%), на протяжении всего лечения уровень лейкоцитов находился в пределах нормы. В 7 случаях (14,9%), несмотря на эмпирическую терапию с момента поступления, уровень лейкоцитов нарастал: 2 пациента из представленных 7 (28,5%), имели сохраняющийся гиперлейкоцитоз на протяжении всего лечения (с максимальным значением до 63 Г/л) и летальный исход (Рисунок 3.2.). В 95,7% случаев (45 пациентов) в группе бактериальных менингоэнцефалитов, был выражен сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм. Отличительным остается факт, что при поступлении в ОИТ сдвиг формулы влево имеет обратную зависимость от уровня лейкоцитов: более выраженным является у пациентов с нормальным или умеренно повышенным

уровнем лейкоцитов при поступлении и количество палочкоядерных нейтрофилов порой повышено в 10 раз от нормы (норма до 5%) и достигает 50%. В то же время, при умеренном и высоком лейкоцитозе в 84% случаев уровень палочкоядерных нейтрофилов колебался от 8 до 15%. Среднее значение при поступлении палочкоядерных нейтрофилов $27,1 \pm 2,5$; $Me=24,0$ (95% ДИ 22,1 – 32,0), на 4е сутки пребывания в ОИТ – $13,4 \pm 10,3$; $Me=11,0$ (95% ДИ 9,9-16,9), на 7е сутки – $8,7 \pm 6,9$; $Me=6,5$ (95% ДИ 6,2-11,3) (Рисунок 3.3).

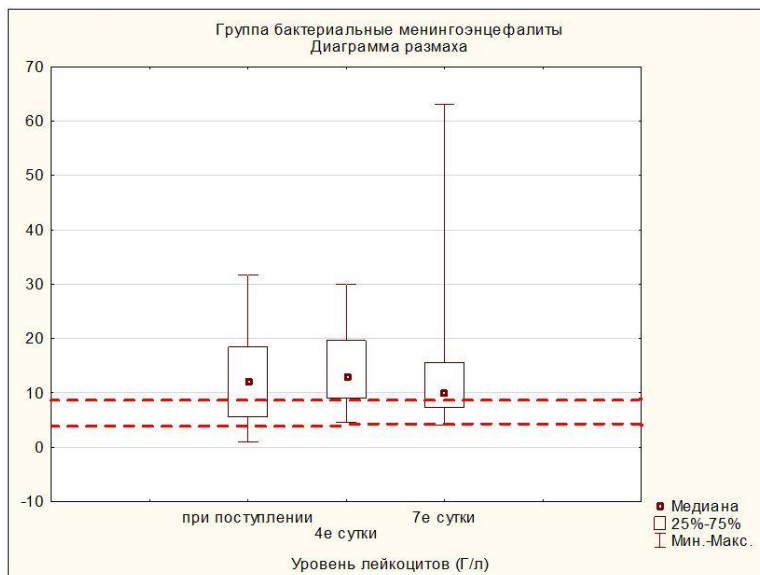


Рисунок 3.2. Динамика отклонения от нормы средних значений лейкоцитов при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4,5-9,5 Г/л – пределы значения нормальных показателей)

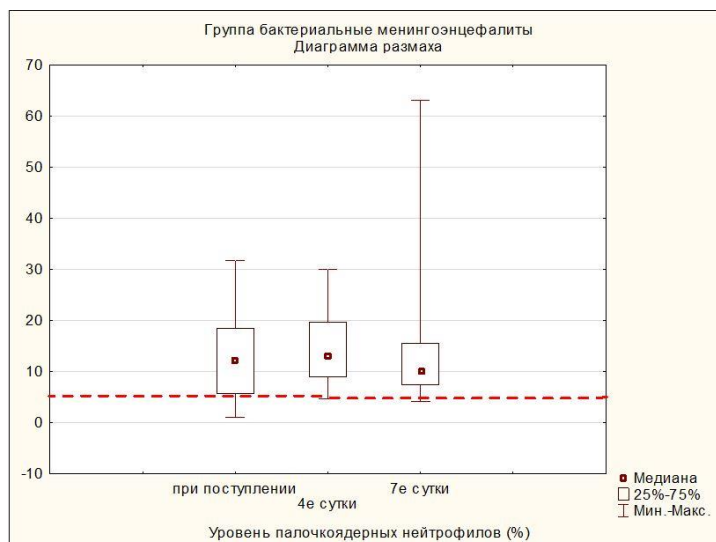


Рисунок 3.3. Динамика отклонения от нормы средних значений палочкоядерных нейтрофилов при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,5-5,0 % – пределы нормальных показателей)

Средние значения сегментоядерных нейтрофилов в динамике не имели отличий от нормы (25-60%) на момент госпитализации составили $43,3 \pm 19,2$; $Me=41,0$ (95% ДИ 37,5 – 49,0), к 4м суткам в ОИТ были равны $50,1 \pm 14,1$; $Me=48,0$ (95% ДИ 45,2 – 54,9), к 7м суткам – $45,7 \pm 18,6$; $Me=41,5$ (95% ДИ 38,7 – 52,6). При поступлении у 29 пациентов (61,7%) имела место лимфопения. Средний уровень лимфоцитов в 1е сутки в ОИТ – $22,8 \pm 2,8$; $Me=19,0$ (95% ДИ 17,2 – 28,3). В динамике по мере уменьшения нейтрофилеза, в средних показателях возвращался к норме уровень лимфоцитов: на 4е сутки среднее значение - $27,4 \pm 2,3$; $Me=27,5$ (95% ДИ 22,8-32,1), на 7е сутки - $35,3 \pm 3,7$; $Me=34,0$ (95% ДИ 27,8 – 42,9) (Рисунок 3.4). Пациенты с лимфопенией дольше нуждались в лечении в ОИТ (от 9 до 19 дней).

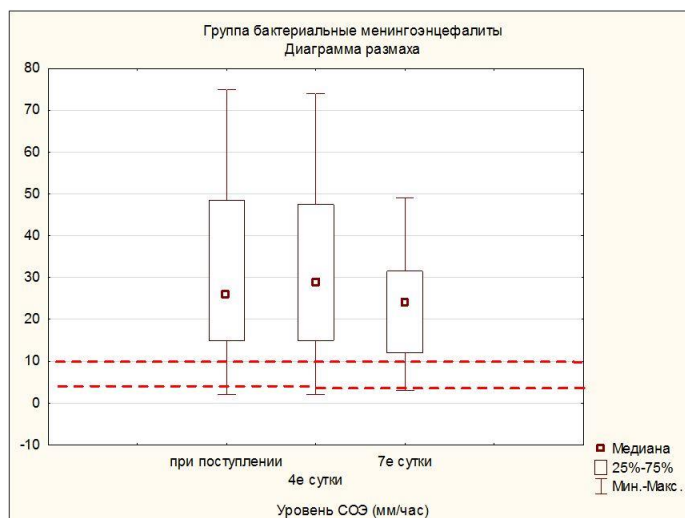


Рисунок 3.4. Динамика отклонения от нормы средних значений уровня лимфоцитов (где 28-60% – пределы нормальных показателей)

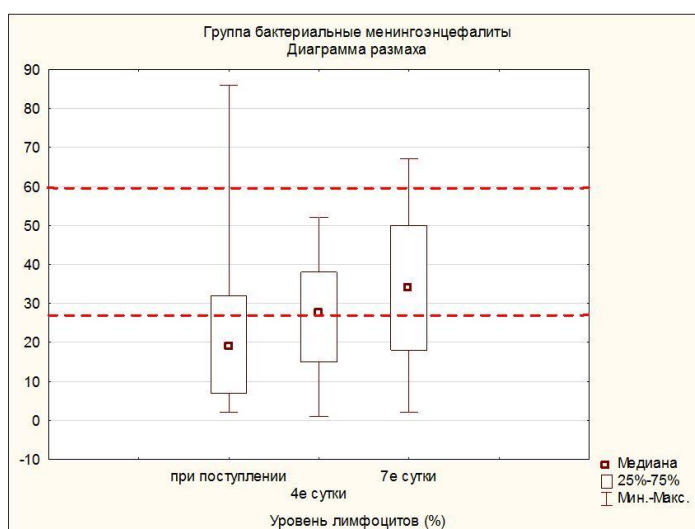


Рисунок 3.5. Динамика отклонения от нормы средних значений СОЭ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4-10 мм/час – диапазон нормальных показателей)

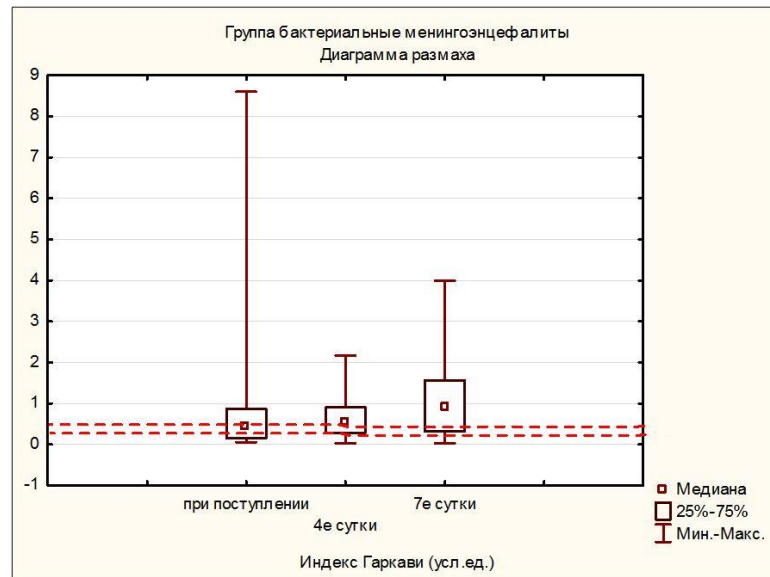
Скорость оседания эритроцитов по Панченкову, как неспецифический маркер воспаления, на момент поступления определялся повышенным у 39 пациентов (82,9%).

Среднее значение составило $32,7 \pm 3,2$; $Me=26,5$ (95% ДИ 26,2 – 39,2) при нормальном диапазоне 4-10 мм/час. В дальнейшем, к 4м и 7м суткам у таких пациентов СОЭ ускорялась в 2-3 раза больше нормы, а у пациентов с изначально высоким показателем, сохранялась на прежнем уровне (рисунок 3.5). Среднее значение на 4е сутки составило $32,5 \pm 3,5$; $Me=28,5$ (95% ДИ 25,4 – 39,7), на 7е сутки средний показатель равен $21,8 \pm 2,5$; $Me=24,0$ (95% ДИ 16,6 – 26,9).

Как показатель взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета, индекс Гаркави, в своих средних значениях, был незначительно повышен на момент госпитализации (норма 0,3-0,5). Средний показатель при поступлении – $0,9 \pm 0,2$; $Me=0,4$ (95% ДИ 0,4 – 1,3), на 4е сутки среднее значение $0,6 \pm 0,1$; $Me=0,5$ (95% ДИ 0,5 – 0,8). На 7е сутки среднее значение показателя достигает $1,1 \pm 0,2$; $Me=0,9$ (95% ДИ 0,7 – 1,4). Таким образом, можно предположить, что адаптационный механизм иммунной системы сохраняется длительно, даже после полной или частичной элиминации воспалительного агента. В четырех из пяти случаев летальности в группе бактериальных поражений ЦНС индекс Гаркави на момент поступления и в динамике был снижен в 3 раза (показатель равен 0,1 усл.ед.), что может говорить о несостоятельности работы клеточного и гуморального иммунитета и отсутствии ресурсов организма к адаптации на фоне эндогенного поражения. У одного пациента с быстрым летальным исходом индекс Гаркави при поступлении был равен 8,6, то есть в 17 раз превышал нормальное значение.

Таким образом, предиктором тяжелого течения заболевания и летальности может служить снижение индекса Гаркави, а в отдельных случаях его повышение до крайних значений (Рисунок 3.6).

Рисунок 3.6. Динамика отклонения от нормы средних значений индекса Гаркави при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,3-0,5 усл.ед.— диапазон нормальных показателей)

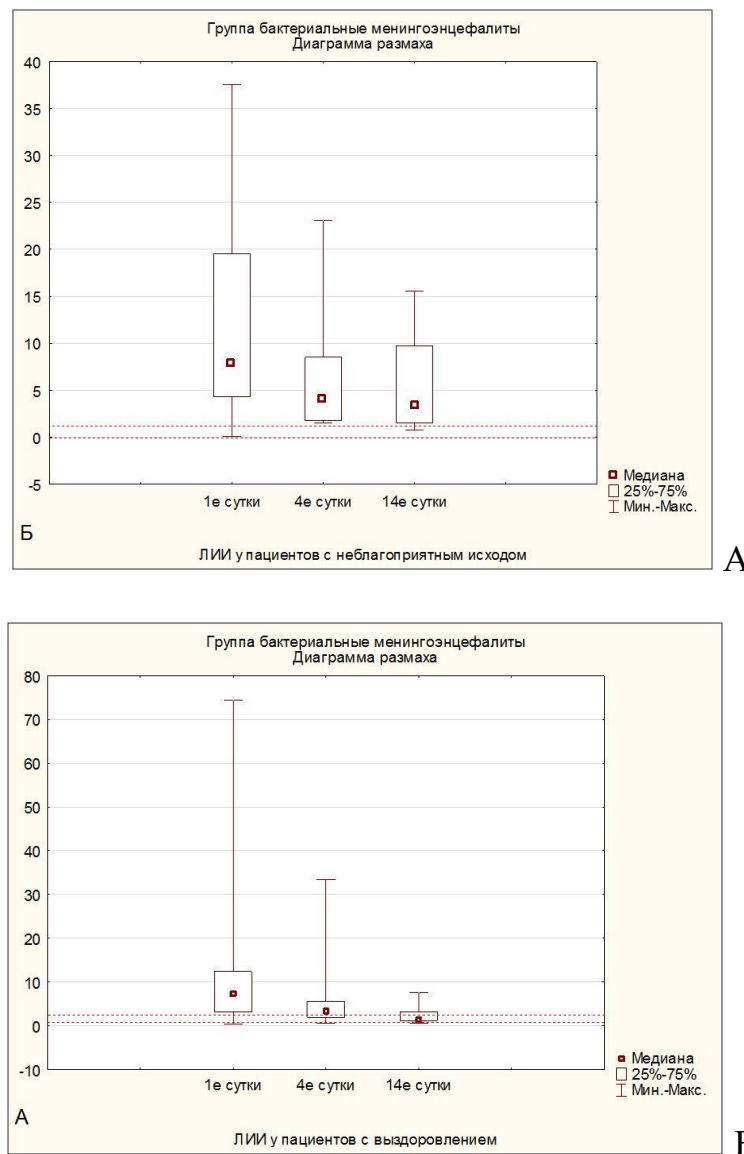


Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации при поступлении составило $14,7 \pm 4,2$; $Me=7,3$ (95% ДИ 6,2 – 23,2). По данным литературы, такие показатели говорят о тяжелом состоянии большинства пациентов в момент госпитализации и септическом поражении организма.

В динамике у троих пациентов на 4е и 7е сутки отмечалось нарастание показателя, с последующим снижением: 1 из случаев летальный, остальные переведены с улучшением. Среднее значение ЛИИ на 4е сутки составило $5,4 \pm 1,1$; $Me=3,6$ (95% ДИ 3,2 – 5,7), что говорит о состоянии средней тяжести у большинства пациентов. К 7м суткам показатель еще уменьшился и среднее значение составило $4,3 \pm 0,9$; $Me=2,5$ (95% ДИ 2,5 – 6,1). К концу второй недели лечения у всех пациентов с благоприятным исходом, ЛИИ был либо в норме, что свидетельствует об отсутствии эндогенной интоксикации, либо незначительно повышен и характеризовал пациентов как средней степени тяжести.

В трех летальных случаях в динамике отмечено нарастание показателя в 10 раз (до 15,3 усл.ед.), хотя у этих детей ЛИИ на момент госпитализации был превышен незначительно (Рисунок 3.7).

Рисунок 3.7. Динамика отклонения от нормы средних значений ЛИИ (А. – у пациентов с выздоровлением; Б. – у пациентов с летальным исходом или осложнениями, где 0,4-1,6 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

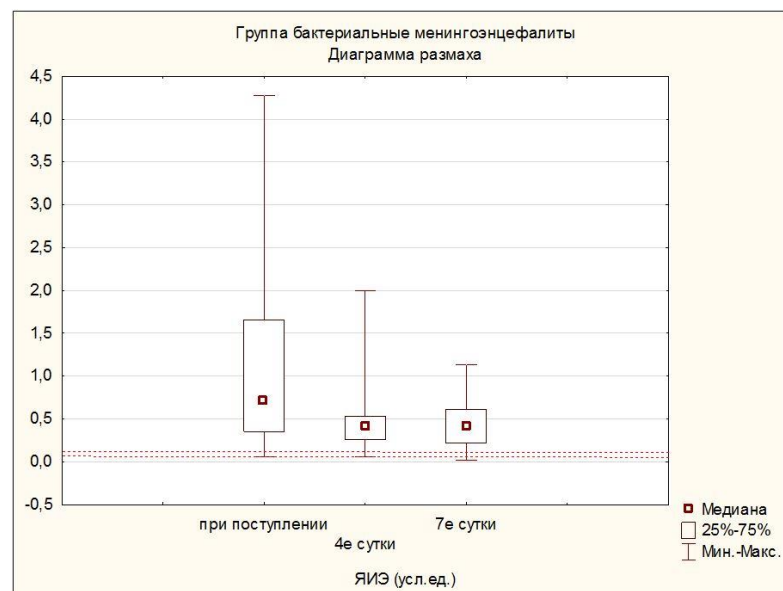


Ядерный индекс эндотоксикоза как чувствительный маркер эндогенной интоксикации при поступлении был повышен у всех пациентов с бактериальным поражением ЦНС (при норме $0,1 \pm 0,03$ усл.ед.).

Средний показатель индекса при поступлении в 10 и более раз превышал нормальное значение и составил $1,1 \pm 0,1$; $Me=0,7$ (95% ДИ 0,8 – 1,4). Индекс интоксикации более 1,0 говорит о тяжелом состоянии пациента. В динамике ЯИЭ снижался и к 4м сутки среднее значение составило $0,5 \pm 0,1$; $Me=0,4$ (95%

ДИ 0,4 – 0,6), к 7м сутки среднее – $0,4 \pm 0,1$; Ме=0,4 (95% ДИ 0,3 – 0,5) (Рисунок 3.8). Летальные случаи в первой группе исследования не характеризовались выраженным повышением показателя. У пациентов с неблагоприятным исходом ЯИЭ не превышал значения 1,2 и в динамике, на фоне проводимого лечения снижался. Необходимо учитывать, что у больных в стадии токсемии ЛИИ и ЯИЭ может снижаться, что свидетельствует о декомпенсации систем кроветворения и детоксикации.

Рисунок 3.8. Динамика отклонения от нормы средних значений ЯИЭ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где $0,1 \pm 0,03$ усл.ед. – диапазон нормальных показателей)



Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, как предиктор субклинического системного воспаления, в норме равен 1,7 – 3,5 усл.ед. При поступлении среднее значение в исследуемой группе превышено в 2 раза и составило $7,5 \pm 8,7$; Ме=3,9 (95% ДИ 4,9-10,0). В динамике показатель снижался и к 4м суткам среднее значение составило $6,7 \pm 8,7$; Ме=2,9 (95% ДИ 3,9-9,5), к 7м суткам среднее – $5,6 \pm 9,7$; Ме=1,5 (95% ДИ 1,9-9,2). Необходимо отметить, что значительное снижение НЛИ являлся предиктором неблагоприятного исхода, так, у трех пациентов, при снижении показателя от 3 до 17 норм отмечен

летальный исход (минимальное значение НЛИ составило 0,1 усл.ед.). У четырех пациентов, имеющих осложнение в виде абсцесса головного мозга, при поступлении индекс был в пределах нормы, а затем отмечалось его значительное снижение в два раза (до 1,0 усл.ед.). У 4х пациентов с летальным исходом, НЛИ составил 2-3 нормы, а у 6 пациентов было повышено до 6-12 значений нормы (максимальный уровень 44,5 усл.ед.) (Рисунок 3.10). У детей с благоприятным исходом в виде полного выздоровления показатель никогда не был ниже нормы, а повышение не превышало 3-6 значений от нормы (Рисунок 3.9).

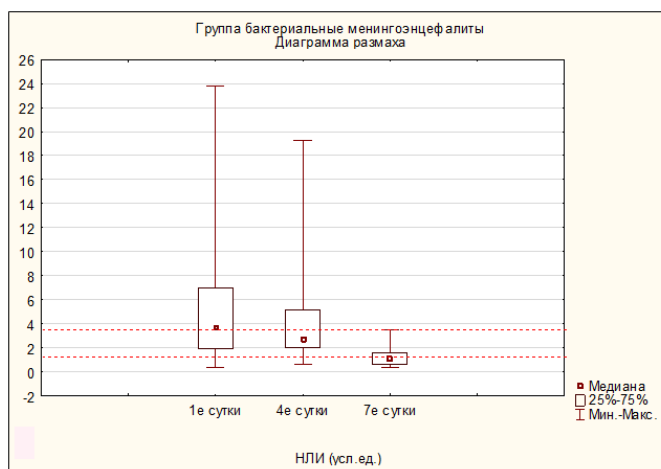


Рисунок 3.9. Динамика отклонения от нормы средних значений НЛИ у пациентов с выздоровлением (где 1,7-3,5 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

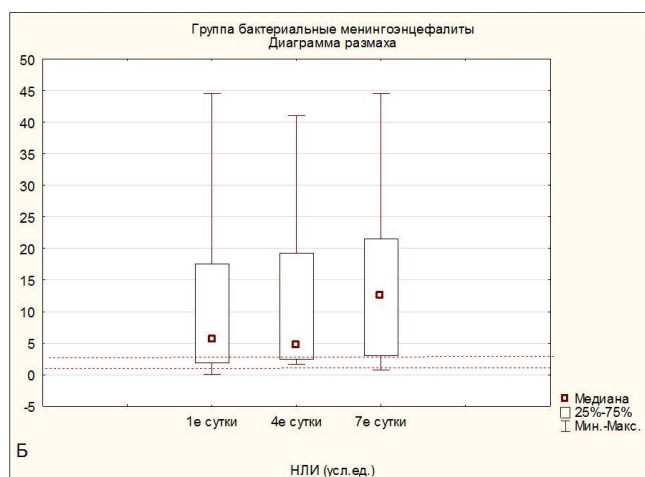
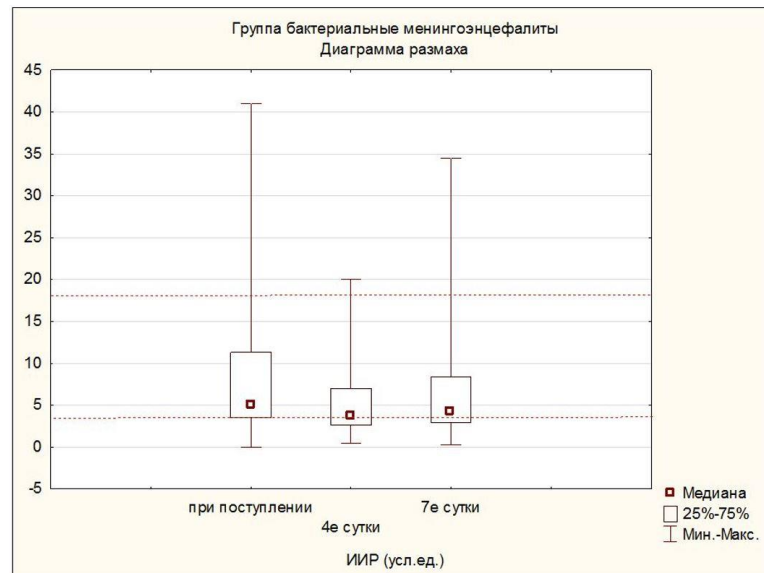


Рисунок 3.10. Динамика отклонения от нормы средних значений НЛИ у пациентов с неблагоприятным исходом (где 1,7-3,5 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

Индекс иммунореактивности в средних значениях на всем протяжении лечения в ОИТ находился в пределах нормы (4,05 – 18,14 усл.ед.). Так, в 1е сутки средней показатель ИРР $8,3 \pm 1,2$; $Me=5,0$ (95% ДИ 5,8 – 10,8), на 4е сутки показатель несколько снижался и среднее равно $5,0 \pm 0,6$; $Me=3,8$ (95% ДИ 3,8 –

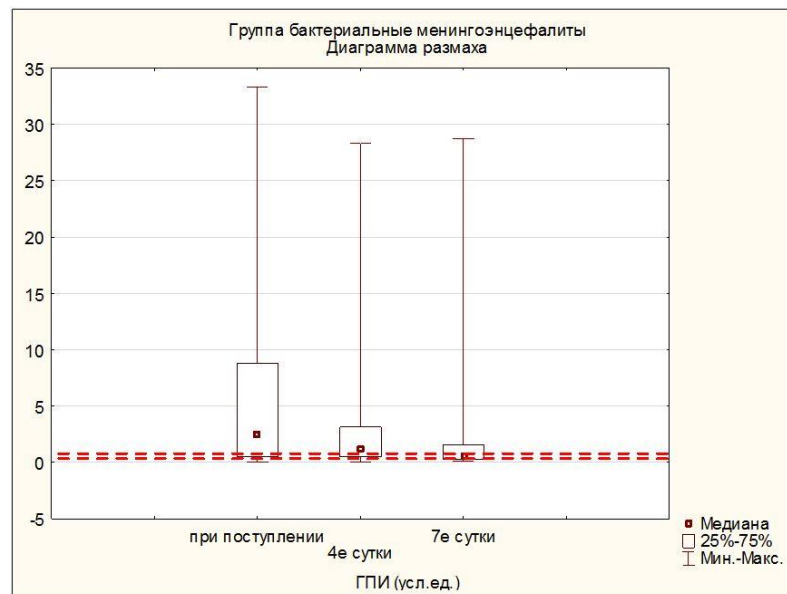
6,1), к 7м суткам среднее значение ИИР составило $7,5 \pm 1,6$; $Me=4,2$ (95% ДИ 4,3 – 10,7) (Рисунок 3.11).

Рисунок 3.11. Динамика отклонения от нормы средних значений ИИР при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4,05-18,14 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)



Гематологический показатель интоксикации в первой группе на момент госпитализации, при норме $0,5 \pm 0,25$ усл.ед., в своих средних значениях был повышен до $5,6 \pm 1,1$; $Me=2,3$ (95% ДИ 3,3 – 7,9). Общая тенденция в динамике показателя следующая: при значительно повышенном уровне ГПИ (максимальные значения 28,0 усл.ед. и 33,3 усл.ед.) показатель к 7м суткам значительно снижался (рисунок 3.12). В большинстве случаев, у больных с нормальным значением индекса при поступлении, на 4е сутки наблюдалось нарастание показателя интоксикации с дальнейшей стабильной регрессией. В 8,5% случаев (4 пациента) при поступлении был отмечен низкий уровень ГПИ и в динамике всегда приходил в норму.

Рисунок 3.12. Динамика отклонения от нормы средних значений ГПИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,5-0,75 усл.ед. – диапазон нормальных значений)



Итак, к 4м суткам среднее значение ГПИ составило $2,4 \pm 0,7$; $Me=0,5$ (95% ДИ 0,9 – 3,9), к 7м суткам среднее – $0,8 \pm 0,3$; $Me=0,2$ (95% ДИ 0,2 – 1,3). В отношении пациентов с летальным исходом, то во всех случаях ГПИ значительно превышал нормальные показатели, достигая значений 11,5 и 28,0 усл.ед.

Лимфоцитарный индекс, отражая соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, как самостоятельный показатель имеет противоречивую позицию. В норме показатель равен $0,41 \pm 0,03$ усл.ед. и незначительное его повышение и понижение может наблюдаться в отсутствии патологии, однако, в совокупности с клиническими симптомами и другими лабораторными данными, показатель является достаточно информативным. В группе бактериальных поражений ЦНС при поступлении среднее значение ЛИ повышено не было и составило $0,6 \pm 1,2$; $Me=0,3$ (95%ДИ 0,2-0,9). В динамике на 4е сутки в ОИТ среднее значение ЛИ составило $0,5 \pm 0,4$; $Me=0,4$ (95% ДИ 0,4-0,6), на 7е сутки среднее значение – $0,8 \pm 0,8$; $Me=0,7$ (95% ДИ 0,5 – 1,1) (рисунок 3.13). Необходимо отметить зависимость неблагоприятного исхода от снижения ЛИ в 10-30 раз: в 50% случаев у пациентов с летальным исходом и

осложнениями при поступлении показатель был на уровне 0,02 - 0,15 усл.ед. и в динамике не нарастал. В этой же группе у 43,8% пациентов при поступлении ЛИ был на нормальном уровне, однако у трех из этих пациентов отмечено дальнейшее снижение до 0,05 усл.ед. и летальный исход. Один случай с уровнем ЛИ 7,8 усл.ед. (превышение в 10 норм) также был летальным. В группе пациентов с выздоровлением ЛИ при поступлении был в норме у 61,3% (19 пациентов), и в большинстве случаев в дальнейшем таким и оставался. В 35,5% (11 больных) на фоне значительно сниженных значений (0,04-0,1 усл.ед.) всегда в динамике приходил в норму. У 1 пациента отмечено повышение ЛИ в 6 раз с последующим снижением до допустимого значения.

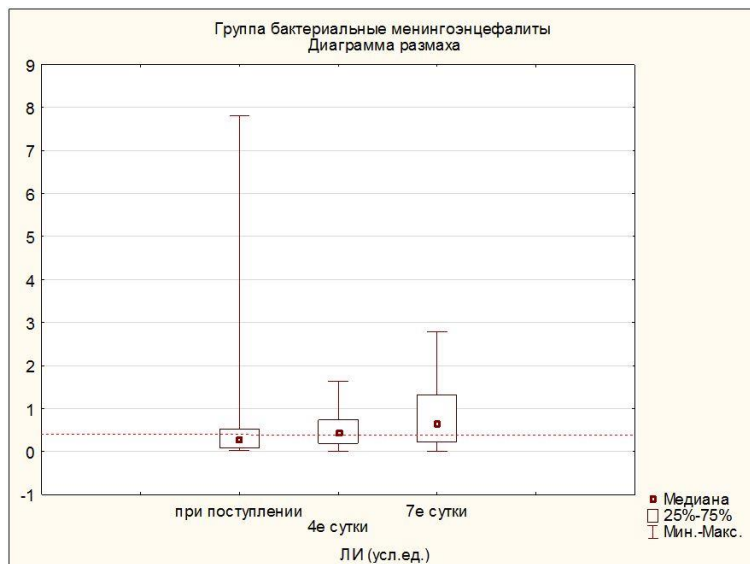


Рисунок 3.13. Динамика отклонения от нормы средних значений ЛИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где $0,41 \pm 0,03$ усл.ед. – диапазон нормальных значений)

Высокий уровень мочевины и креатинина отмечался у больных с дальнейшим формированием осложнений либо летальным исходом. В 1е сутки с момента поступления уровень мочевины у пациентов в своих средних значениях не превышал норму – $6,5 \pm 0,6$; $Me=5,9$ (95% ДИ 5,4 – 7,7). В динамике средний показатель к 5м суткам увеличивался - $19,5 \pm 7,7$; $Me=6,1$ (95% ДИ 3,1 – 35,9). На повышение средних значений сказывался высокий уровень мочевины у пациентов в крайне тяжелом состоянии. Так, к 5 суткам показатель был повышен в 4 – 20 раз (от 27,2 до 118,0 ммоль/л) у 8 больных (17%) среди которых 5 пациентов с летальным исходом (рисунок 3.14). У остальных больных наступило улучшение состояния со снижением уровня мочевины до нормы, однако сформировались осложнения в виде абсцесса

головного мозга, апаллического синдрома и ОНМК. Креатинин при поступлении в среднем был равен $76,0 \pm 11,8$; $Me=61,0$ (95% ДИ $52,1 - 99,8$). На 5е сутки в ОИТ среднее значение $149,5 \pm 68,0$; $Me=58,0$ (95% ДИ $38,0 - 295,3$). Повышение средних значений и размаха показателей на 5е сутки связано с тем, что исследование данных показателей проводилось у пациентов с отрицательной динамикой, либо у пациентов с изначально высокими значениями.

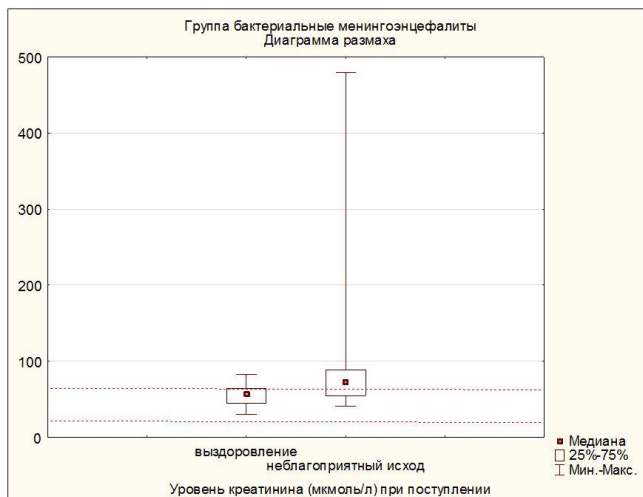


Рисунок 3.14. Динамика отклонения от нормы средних значений уровня мочевины (ммоль/л), где 1,8 – 6,4 – диапазон нормальных показателей)

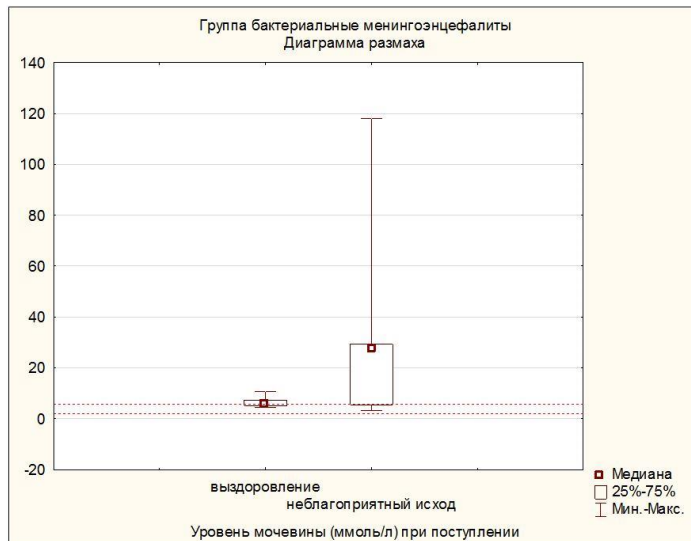
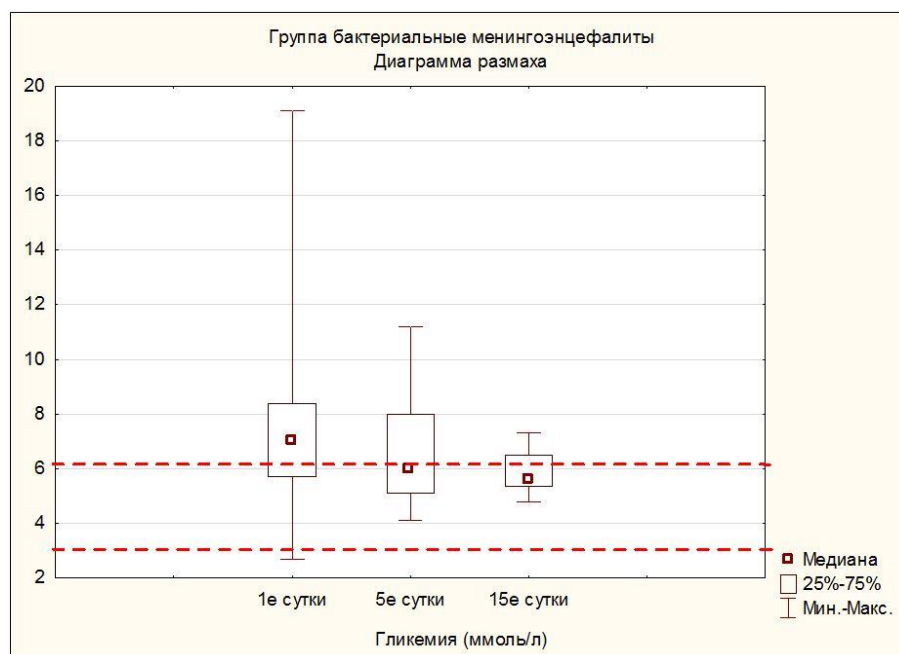


Рисунок 3.15. Динамика отклонения от нормы средних значений креатинина (мкмоль/л), где 28-65 - диапазон нормальных значений)

У троих пациентов уровень креатинина был повышен в 2-6 норм ($127 - 476$ мкмоль/л). У одного из пациентов к 5м суткам отмечено нарастание уровня креатинина до 15 норм (1070 мкмоль/л) с дальнейшим исходом в виде ОНМК. В остальных двух случаях значение креатинина повышено до 2-4 нормы (127 мкмоль – 287 мкмоль/л), в динамике значение креатинина нарастало, в этих случаях наступил летальный исход (Рисунок 3.15).

У детей с бактериальными поражениями ЦНС крайне важно определять глюкозу крови не только как изолированный показатель, но и как значения, на которое необходимо опираться при оценке глюкозы ликвора. Необходимо отметить, что ни один пациент не страдал сахарным диабетом, при этом на момент поступления среднее значение гликемии было несколько выше нормы и составило $7,5 \pm 0,5$; $Me=7,0$ (95% ДИ 6,5 – 8,4). В частности, в 36,2% случаев (17 пациентов) на момент госпитализации отмечалась гипергликемия, из которых в 10% случаев (5 пациентов) уровень глюкозы был выше 10 ммоль/л. В динамике у всех обследованных пациентов, вне зависимости от тяжести состояния и исхода, гипергликемия не выявлена. На 5е сутки уровень глюкозы в группе составил $6,5 \pm 0,6$ ммоль/л; $Me=5,8$ (95% ДИ 5,1-7,9), на 15 сутки в ОИТ среднее значение – $5,9 \pm 0,3$; $Me=5,7$ (95% ДИ 5,3 – 6,5) (Рисунок 3.16).

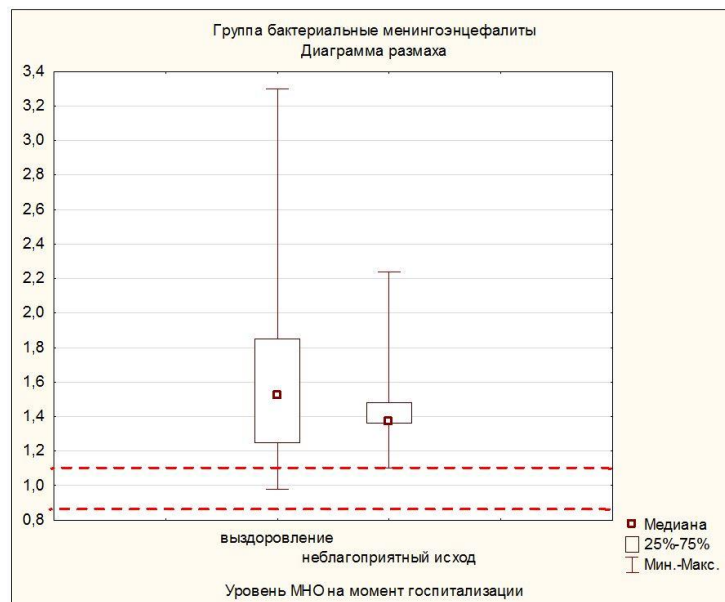
Рисунок 3.16. Динамика отклонения от нормы средних значений гликемии (ммоль/л), где 3,3-6,1 ммоль/л – диапазон нормальных показателей)



Таким образом, гипергликемию при поступлении у некоторых пациентов можно оправдать следующим: уровень глюкозы в крови более 7,7 ммоль/л у тяжелых пациентов выступает как ранний критерий септического состояния, забор крови для исследования произведен не натощак сразу после госпитализации в ОИТ, забор крови произведен на фоне инфузии глюкозы,

гипергликемия до высоких значений является стрессовой реакцией организма на септический процесс и уровень глюкозы снижается по мере купирования стрессовых биологических реакций. Протромбиновое время (норма 14-17 секунд) и его производные протромбиновый индекс (70-130%) и международное нормализованное отношение (0,85-1,18 усл.ед.) анализировались для оценки внешнего пути свертывания, степени нарушения синтеза факторов коагуляции в печени, а также эффективности терапии антикоагулянтами. При поступлении ПВ в средних значениях было выше нормы – $22,5 \pm 1,0$; Me=21,0 (95% ДИ 20,5-24,6). В дальнейшем всем пациентам проводилась терапия антикоагулянтами. К 5м суткам среднее значение ПВ составило $20,8 \pm 1,4$; Me=19,2 (95% ДИ 17,9-23,7), на 15е сутки – $19,2 \pm 1,1$; Me=17,5 (95% ДИ 16,9-21,6) (Рисунок 3.17).

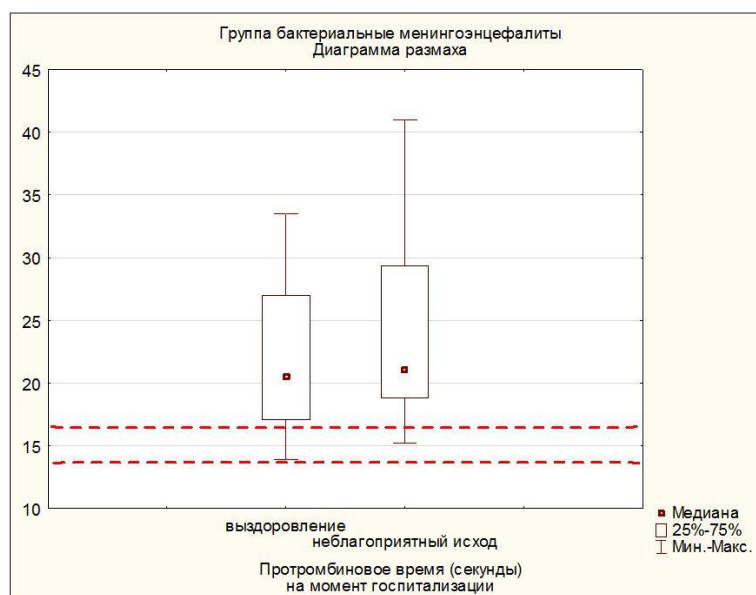
Рисунок 3.17. Динамика отклонения от нормы средних значений ПВ у пациентов с благоприятным исходом и у пациентов с летальностью и осложнениями (где 14-17 секунд – диапазон нормальных значений)



Параллельно с повышением уровня ПВ при поступлении и в динамике, о склонности к гипокоагуляции свидетельствовал уровень МНО (рисунок 3.24), среднее значение которого в 1е сутки составило $1,6 \pm 0,2$; Me=1,4 (95% ДИ 1,3-2,0), к 5м суткам - $1,2 \pm 0,2$; Me=1,2 (95% ДИ 1,1-1,3) (Рисунок 3.18).

Активированное частичное тромбопластиновое время (норма 24-35 секунд), отражая работу внутреннего пути свертывания, дефицит факторов свёртывания и наличие их ингибиторов, в средних значениях по данной группе пациентов был на верхних границах нормы. Так, при поступлении в ОИТ, среднее значение АЧТВ равно $37,7 \pm 1,9$; $Me=37,0$ (95% ДИ 33,8-41,6), на 5е сутки среднее – $38,5 \pm 4,6$; $Me=33,0$ (95% ДИ 28,5 – 48,5).

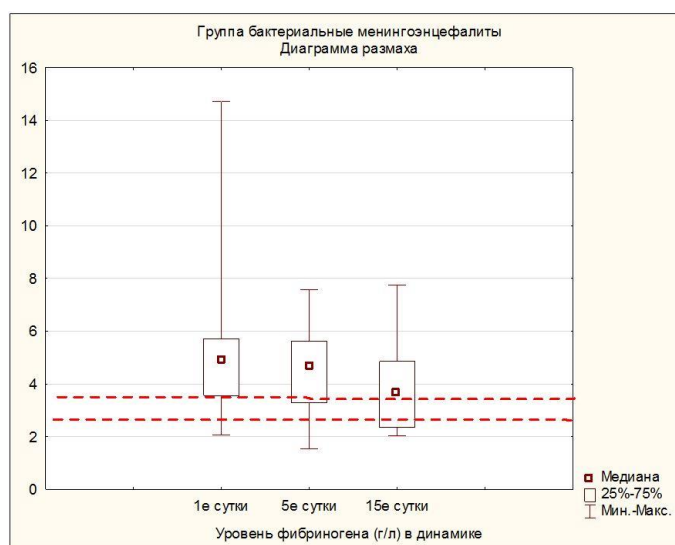
Рисунок 3.18. Динамика отклонения от нормы средних значений МНО у пациентов с благоприятным исходом и у пациентов с летальностью и осложнениями (где 0,85 – 1,15 усл.ед. – диапазон нормальных значений)



Фибриноген не только составляет основу сгустка при свертывании крови, но и является белком острой фазы (норма у детей 2,7-3,6 г/л), который повышается при местном или системном воспалении, массивном некрозе тканей, снижается при ДВС. В первой группе исследования в средних значениях при поступлении уровень фибриногена был повышен и составил $4,9 \pm 0,4$; $Me=0,4$ (95% ДИ 4,1-5,7). В динамике в средних значениях показатель снижался (Рисунок 3.19) и на 5 сутки составил $4,5 \pm 0,4$; $Me=4,6$ (95% ДИ 3,5-5,4), на 15е сутки среднее – $4,0 \pm 0,6$; $Me=4,3$ (95% ДИ 2,8-5,3). У пациентов с последующим выздоровлением в 44% случаев (14 больных) уровень фибриногена не отличался от нормы при поступлении и в динамике. В 56% случаев с благоприятным исходом на момент госпитализации фибриноген был повышен

до 2-4 норм и снижался к 5м суткам терапии в ОИТ. При неблагоприятном исходе заболевания фибриноген был выше допустимых значений у 9 человек (57% пациентов), из которых у трех пациентов заболевание с летальным исходом, у шести человек исход в виде формирования абсцесса головного мозга. У 7 пациентов (43% случаев) с дальнейшими неблагоприятными исходами фибриноген был в норме на всем протяжении лечения.

Рисунок 3.19. Динамика отклонения от нормы средних значений фибриногена (г/л) на протяжении лечения в ОИТ, где 2,7 – 3,6 г/л – диапазон нормальных значений)



Протеинурия на момент поступления наблюдалась у 31,9% пациентов (15 человек) и в средних значениях составила $0,4 \pm 0,2$; $Me = 0,1$ (95% ДИ 0,0-0,7) при норме до 0,033 г/л. Среднее значение протеинурии на 5 сутки составило $0,3 \pm 0,1$; $Me = 0,2$ (95% ДИ 0,1-0,5). У пациентов с благоприятным исходом всего у 25,8% больных (8 человек) при поступлении отмечалась протеинурия и к 5м суткам показатель не превышал 0,05 г/л, также количество лейкоцитов в моче не превышало 7 в поле зрения (при норме до 6-7 в поле зрения). У пациентов с летальным исходом и церебральными осложнениями в 43,8% случаев (7 пациентов) отмечена протеинурия на момент госпитализации, которая сохранялась к 5м суткам (максимальный показатель превышал норму в 36 раз и был равен 1,2 г/л) (Рисунок 3.20).

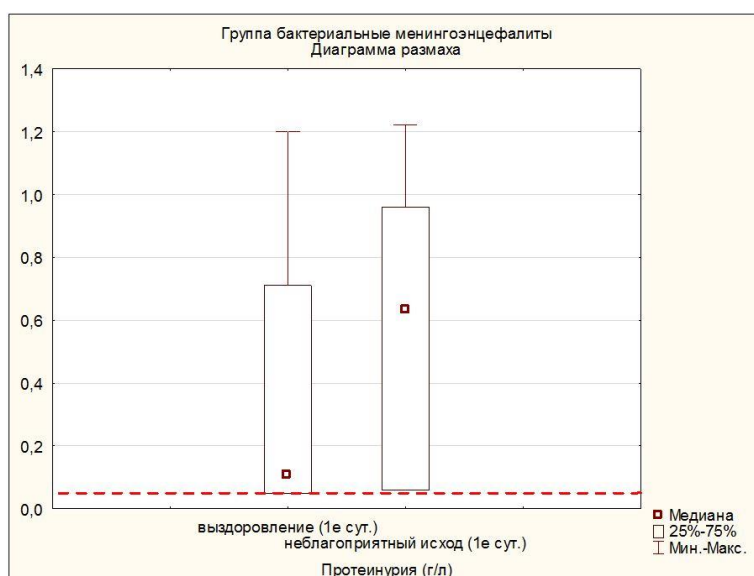


Рисунок 3.20. Динамика отклонения от нормы средних показателей протеинурии при поступлении (где 0,033 г/л – максимально допустимое значение)

У всех пациентов в представленной группе протеинурии сопутствовала лейкоцитурия от 20 в поле зрения до всего поля зрения. Из 7 больных, трое - с летальным исходом, у троих осложнение в виде абсцесса головного мозга и у одного пациента - ОНМК. У пациентов с бактериальным поражением ЦНС клинический анализ ликвора всегда был патологическим, у пациентов данной группы был исследован при поступлении, на 5е и 12е сутки пребывания в стационаре.

Протеиноархия (при норме до 0,4 г/л) в средних значениях при поступлении составила $1,86 \pm 0,35$ г/л; Ме=1,42 (95% ДИ 1,14 – 2,57). В средних значениях уровень белка в ликворе на фоне проводимого лечения снижался и на 5 сутки среднее – $0,96 \pm 0,15$; Ме=0,64 (95% ДИ 0,66 – 1,25), на 12е сутки средний показатель равен $0,64 \pm 0,08$; Ме=0,53 (95% ДИ 0,48 – 0,79). В динамике, независимо от исхода заболевания, значение общего белка в ликворе прогрессивно стремилось к норме (Рисунок 3.21).

Среди пациентов с летальностью у одного больного белок ликвора не превышал нормы (0,15 г/л), у остальных четырёх белок ликвора был в 5-7 раз выше предельно допустимого значения. Среди пациентов с осложнениями распределение следующее: у одного больного с апаллическим синдромом показатель был в норме, у всех пациентов с осложнением в виде абсцедирования головного мозга уровень белка был в пределах 1,85 – 3,51 г/л, В случае развития ОНМК данные неоднозначны, так как у одного из трех

пациентов показатель был в норме, а у другого уровень белка в ликворе достигал 14,59 г/л.

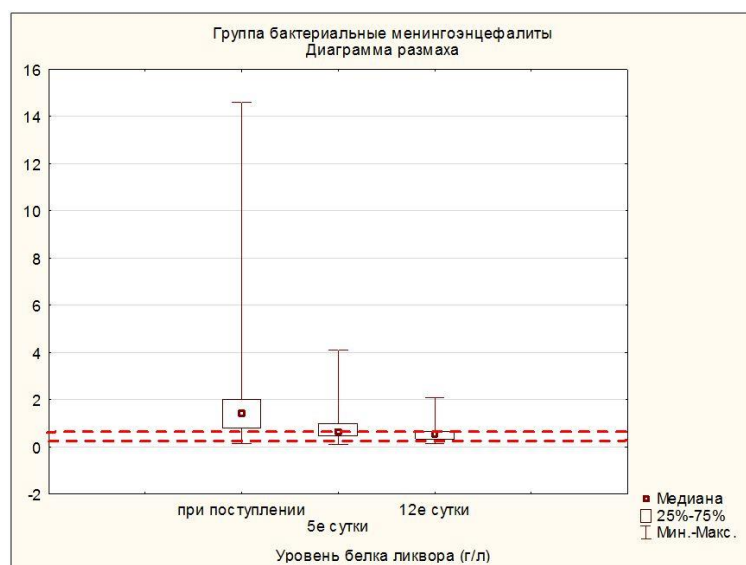


Рисунок 3.21. Динамика отклонения от нормы средних показателей белка в ликворе (г/л) на момент госпитализации, на 5е и 12е сутки в ОИТ (где 0,16 – 0,36 г/л – диапазон нормальных значений)

Бактериальные менингоэнцефалиты характеризуются высоким плеоцитозом ликвора, с преобладанием нейтрофилов над лимфоцитами. В норме возможно наличие в ликворе до 5 клеток за счет лимфоцитов. При поступлении в первой группе среднее значение плеоцитоза составило $5446,0 \pm 1046,3$; $Me=1858,5$ (95% ДИ 3332,8 – 7559,1), при этом клеточный состав ликвора представлен нейтрофилами (в %), со средним значением по группе - $88,4 \pm 3,3$; $Me=98,0$ (95% ДИ 81,8 – 98,9). Зависимости уровня плеоцитоза, преобладания нейтрофилов от исхода заболевания обнаружено не было. В динамике отмечено снижение плеоцитоза и нарастание лимфоцитарного преобладания как у детей с выздоровлением, так и у детей с неблагоприятными исходами. На 5е сутки среднее значение плеоцитоза составило $627,1 \pm 193,7$; $Me=169,0$ (95% ДИ 233,5 – 1020,7), снижалось процентное преобладание нейтрофилов, где среднее составило $73,0 \pm 4,7$; $Me=79,0$ (95% ДИ 63,4 – 82,6). К 12м суткам среднее значение плеоцитоза составило $105,0 \pm 27,4$; $Me=66,5$ (95% ДИ 49,1 – 160,9) с процентным содержанием нейтрофилов в средних значениях $48,5 \pm 5,2$; $Me=59,0$ (95% ДИ 37,9 – 59,1) (Рисунок 3.22).

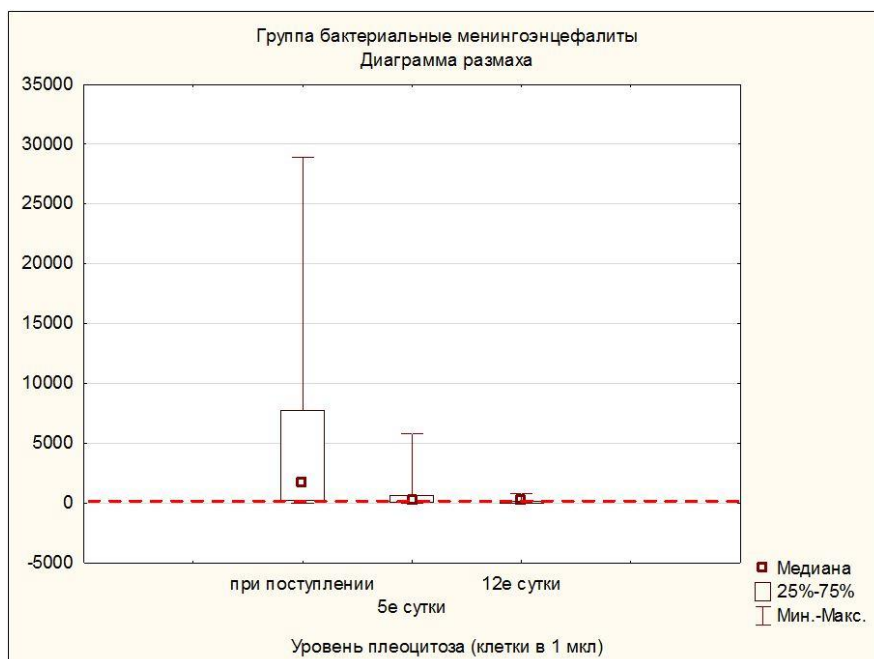


Рисунок 3.22.
Динамика отклонения
от нормы средних
показателей
плеоцитоза в ликворе
при поступлении, на
5е и 12е сутки (где 5,0 –
максимально
допустимое значение
за счет лимфоцитов)

Глюкоза ликвора в своих средних значениях в группе бактериальных поражений ЦНС не превышала норму (2,2 – 4,4 ммоль/л). При поступлении среднее значение показателя составило $3,4 \pm 1,4$; $Me=3,3$ (95% ДИ 2,0 – 4,6), на 5е сутки средний показатель был равен $3,7 \pm 1,4$; $Me=3,7$ (95% ДИ 2,2 – 4,9), к 12м суткам среднее значение было равным $3,3 \pm 1,1$; $Me=2,8$ (95% ДИ 2,2 – 4,1). В частных случаях у 25,5% пациентов (12 детей) при поступлении отмечалась гипогликоархия и минимальное значение было в 4 раза ниже допустимого (0,5 ммоль/л) при этом в анализе крови у таких пациентов отмечалась гипергликемия. В 42,6% случаев (20 пациентов) уровень глюкозы в ликворе при поступлении был в пределах нормы. Однако у 3 из 20 больных в динамике отмечалось снижение показателя в 2 раза от нормы, и эти пациенты выписаны с выздоровлением. У 3 из 20 детей имело место нарастание уровня глюкозы в ликворе до 1,5 норм, исход заболевания у таких пациентов в виде развития абсцесса головного мозга.

31,9% больных (15 детей) поступили с гипергликоархией: максимальное значение в 2 раза выше предельно допустимого (8,2 ммоль/л, у этого больного гликемия составила 16,1 ммоль/л). В динамике у пациентов с повышенным уровнем глюкозы у 53,3% (8 пациентов) данный показатель возвращался в

норму, у 46,7% (7 пациентов) оставался повышенным. В средних значениях у пациентов с развитием осложнений и летальным исходом отмечалось нарастание гипергликоархии, в то время как у пациентов с благоприятным исходом, в большинстве случаев, показатели либо с момента госпитализации были в норме, либо становились такими на фоне лечения (Рисунки 3.23, 3.24). Средний возраст пациентов в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии составил $5,9 \pm 1,2$ лет; Me= 5,0 (95% ДИ 5,1-6,8).

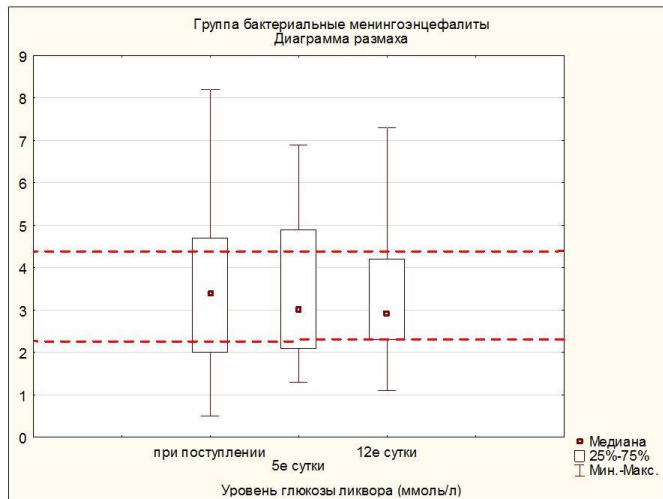


Рисунок 3.23. Динамика отклонения от нормы средних показателей гликоархии у пациентов с благоприятным исходом (где 2,2 – 4,4 ммоль/л диапазон нормальных значений)

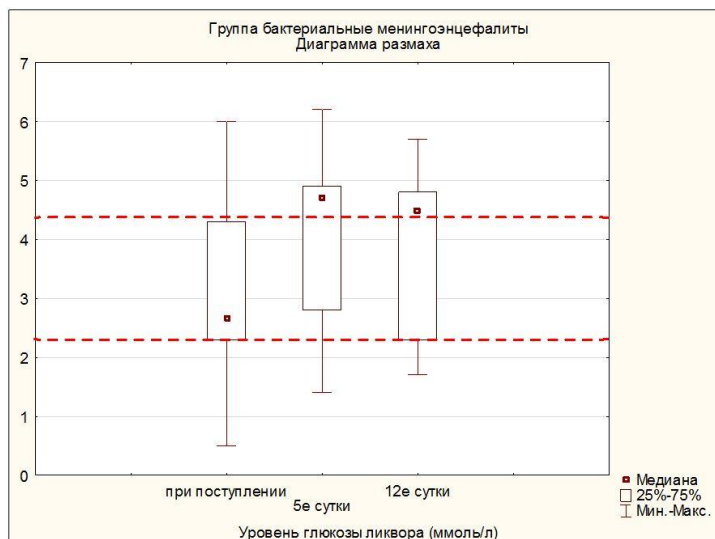
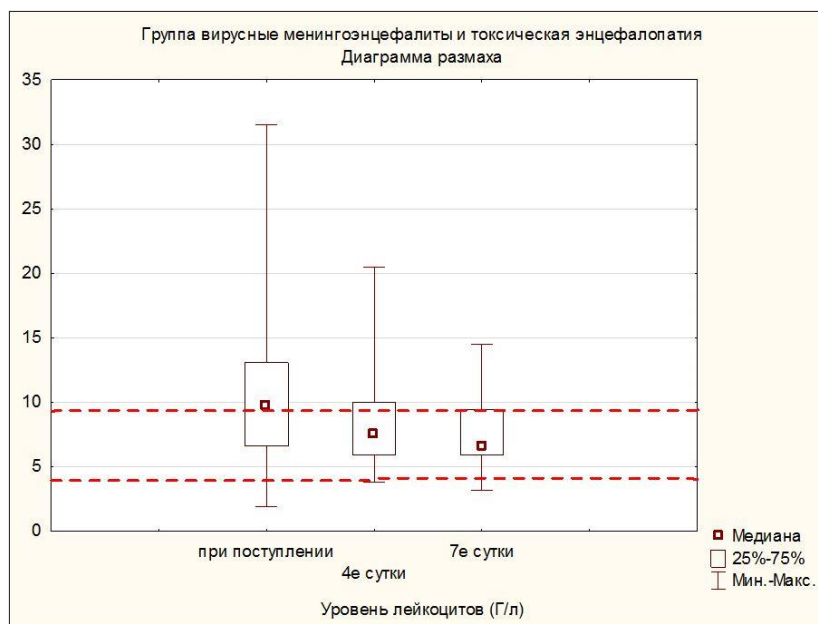


Рисунок 3.24. Динамика отклонения от нормы средних показателей гликоархии у пациентов с церебральными осложнениями и летальным исходом (где 2,2 – 4,4 ммоль/л диапазон нормальных значений)

3.1.2. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, лейкоцитарных индексов у пациентов с вирусными менингитами/менингоэнцефалитами и токсической энцефалопатией

Во второй группе средний уровень лейкоцитов при поступлении и в динамике не был превышен. Так на момент госпитализации средний показатель по группе ставил $10,3 \pm 5,6$; $Me=9,5$ (95%ДИ 8,8-11,8), при диапазоне нормальных значений 4,5-9,5 Г/л. В динамике показатель в средних значениях либо снижался, либо оставался неизменным. На 4е сутки в ОИТ среднее значение лейкоцитов составило $8,3 \pm 3,7$; $Me=7,6$ (95%ДИ 7,1-9,6), на 7е сутки среднее – $7,6 \pm 2,9$; $Me=6,6$ (ДИ 6,5 – 8,6) (Рисунок 3.25).

Рисунок 3.25. Динамика отклонения от нормы средних значений уровня лейкоцитов на момент поступления, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4,5-9,5 Г/л – диапазон нормальных значений)



У троих больных на момент поступления отмечена лейкопения 1,9 – 3,2 Г/л, в динамике уровень лейкоцитов возрастал до нормы. Все случаи с благоприятным исходом. В 74% случаев (40 пациентов) во второй группе отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм. Среднее значение палочкоядерных нейтрофилов на момент госпитализации составило $12,5 \pm 11,0\%$; $Me=8,0$ (95%ДИ 9,5-15,6). Максимальное значения палочкоядерных нейтрофилов на момент госпитализации достигло 58%, у этого

же пациента отмечалась лимфопения до 1,9%. На фоне терапии процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов снижалось у всех больных. К 4м суткам среднее значение по группе равно $6,3 \pm 5,7$; $Me=5,0$ (95%ДИ 4,4-8,2), к 7м суткам среднее составило $3,9 \pm 4,8$; $Me=3,0$ (95%ДИ 2,1-5,6) (Рисунок 3.26).

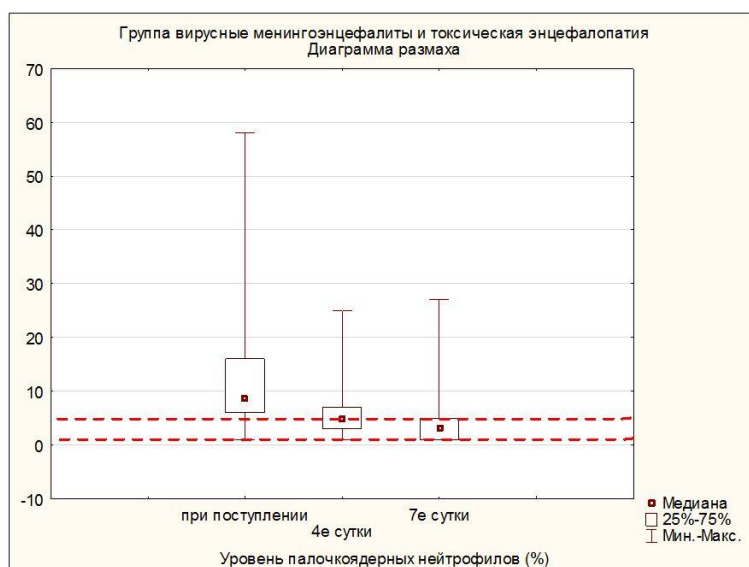


Рисунок 3.26. Динамика отклонения от нормы средних значений палочкоядерных нейтрофилов на момент госпитализации, к 4м и 7м суткам в ОИТ (где 1-5% – диапазон нормальных показателей)

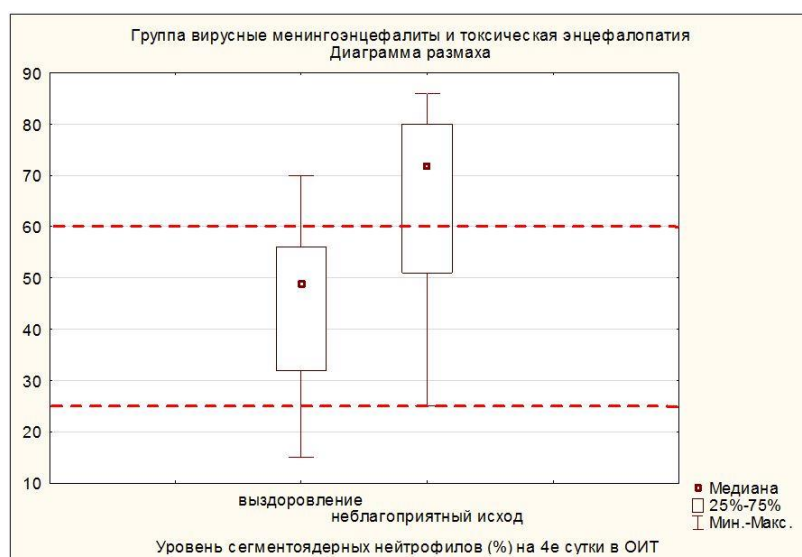


Рисунок 3.27. Отклонения от нормы средних значений сегментоядерных нейтрофилов на момент поступления, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 25-60% – диапазон нормальных показателей)

Среднее значение сегментоядерных нейтрофилов как на момент госпитализации, так и в динамике, превышено не было. При поступлении в ОИТ средний показатель по группе составил $58,7 \pm 16,7$; $Me=62,0$ (95%ДИ 54,1-63,6), к 4м суткам среднее равно $52,2 \pm 19,4$; $Me=52,0$ (95%ДИ 45,8-58,7), на 7е сутки средний уровень – $52,9 \pm 19,6$; $Me=61,0$ (95%ДИ 45,8-60,1) (Рисунок 3.27).

К концу первой недели в ОИТ, у больных с дальнейшим выздоровлением уровень сегментоядерных нейтрофилов приходил в норму, а у пациентов с неблагоприятным исходом стремился к повышению (Рисунок 3.28).

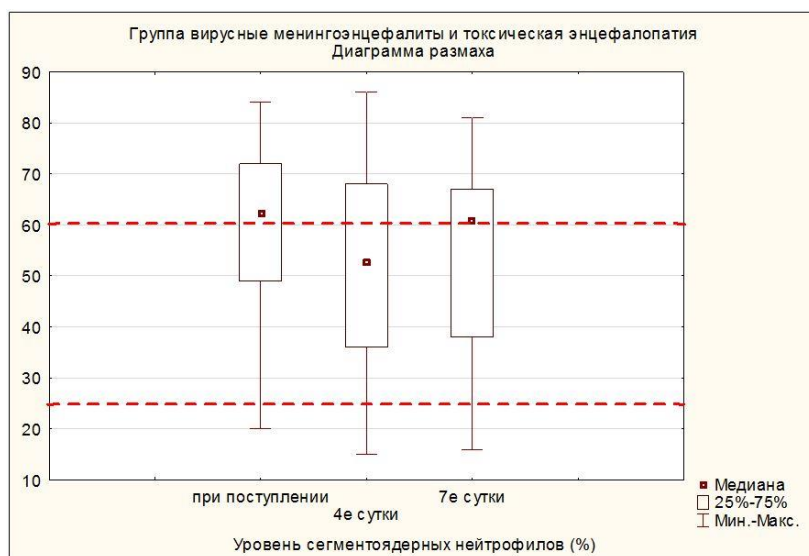


Рисунок 3.28. Динамика отклонения от нормы средних значений сегментоядерных нейтрофилов на 4е сутки в ОИТ у пациентов с церебральными осложнениями и летальным исходом (где 25-60% – диапазон нормальных показателей)

Лимфопения (менее 30%) на момент госпитализации была отмечена у 72,2% больных (39 пациентов). Лимфоцитоз не отмечен ни в одном из случаев. На момент госпитализации среднее процентное содержание составило $22,9 \pm 13,7$; $Me=19,0$ (95% ДИ 19,1-26,7), на 4е сутки среднее равно $32,9 \pm 19,1$; $Me=32,0$ (95% ДИ 26,6-39,3), к 7м сутки средний показатель составил $32,8 \pm 19,9$; $Me=27,0$ (95% ДИ 25,5-40,1). Таким образом, на протяжении первой недели в ОИТ в среднем по группе отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет преобладания нейтрофилов (Рисунок 3.29). На момент госпитализации, при сравнении группы выздоровления и неблагоприятного исхода, существенной разницы в процентном содержании лимфоцитов выявлено не было. Индекс Гаркави на момент поступления в средних значениях повышен не был, составил $0,5 \pm 0,5$; $Me=0,3$ (95% ДИ 0,4-0,6). К 4м и 7м суткам отмечалось нарастание индекса до $1,0 \pm 1,1$; $Me=0,6$ (95% ДИ 0,6-1,3) и $1,0 \pm 1,2$; $Me=0,4$ (95% ДИ 0,5-1,4) соответственно (Рисунок 3.30).

Рисунок 3.29. Динамика отклонения от нормы средних значений лимфоцитов при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 28-60% – диапазон нормальных показателей)

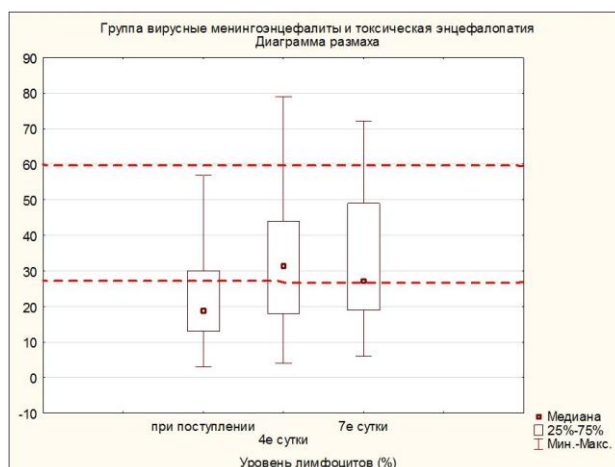
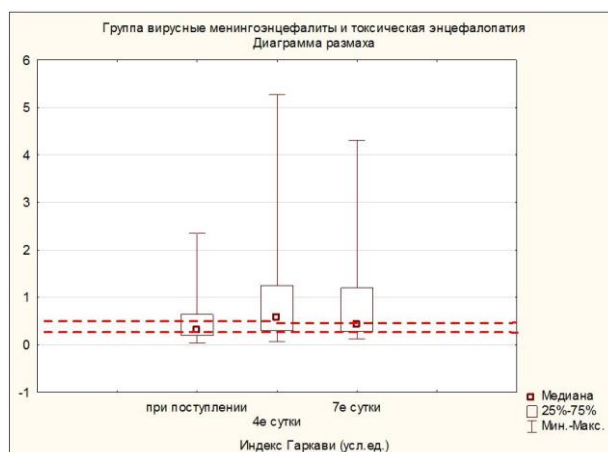


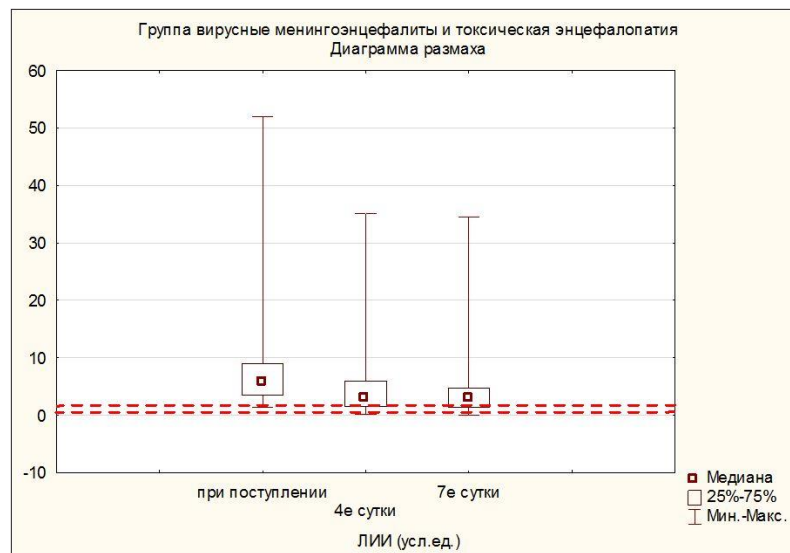
Рисунок 3.30. Динамика отклонения от нормы средних значений индекса Гаркави при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,3-0,5 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)



У 6 пациентов (11,1%) на момент госпитализации отмечено повышение индекса Гаркави более 1,2 усл.ед. с максимальным повышением до 2,35 усл.ед.. Среди больных со значительно повышенным показателем летальных неблагоприятных исходов отмечено не было. Из 14 больных со сниженным значением индекса Гаркави (минимальные значения 0,19 и 0,01 усл.ед.), у 42,9% больных (6 пациентов) наступил неблагоприятный исход среди которых 1 случай летальности. Таким образом, можно предположить, что снижение индекса Гаркави, как отражение дисфункции клеточного и гуморального

иммунитета, может служить косвенным прогностическим признаком развития церебральных осложнений и летального исхода. Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии при поступлении составило $8,1 \pm 9,0$; $Me=5,8$ (95%ДИ 5,6 – 10,6). Диапазон ЛИИ от 5,8 до 8,5 усл.ед. говорит о тяжелом состоянии больного. К 4м суткам терапии среднее значение ЛИИ снижалось до $4,9 \pm 6,3$; $Me=3,1$ (95%ДИ 2,9 – 7,0) и к 7м суткам оставалось почти неизменным – $4,9 \pm 7,1$; $Me=2,8$ (95%ДИ 2,4 – 7,5) (Рисунок 3.31).

Рисунок 3.31. Динамика отклонения от нормы средних значений ЛИИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,4-1,6 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

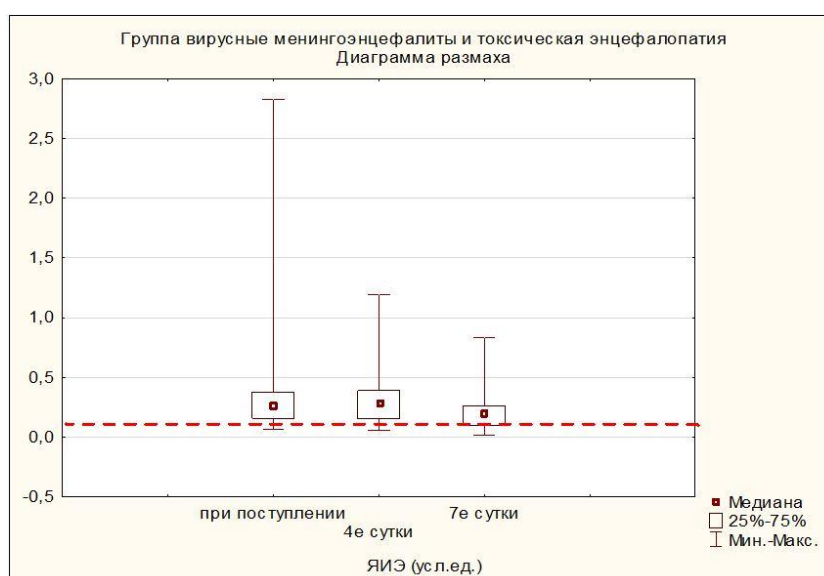


Из 14 детей с дальнейшим развитием церебральных осложнений и летальным исходом у 9 (64,3%) показатель был превышен с максимумом до 20,8 усл.ед. Ядерный индекс эндотоксикоза во второй группе исследования на момент госпитализации был повышен до $0,4 \pm 0,5$; $Me=0,3$ (95%ДИ 0,3 – 0,5).

В динамике по группе уровень эндогенной интоксикации не нарастал и стремился к нормальным значениям. На 4е сутки среднее значение ЯИЭ равно $0,3 \pm 0,2$; $Me=0,3$ (95%ДИ 0,2 – 0,4). На 7е сутки среднее – $0,2 \pm 0,2$; $Me=0,2$ (95%ДИ 0,2 – 0,3) (Рисунок 3.32).

При сравнении пациентов с выздоровлением и развитием осложнений, также не было определено существенной разницы в значении показателя. У 4 больных (7,4%) уровень ЯИЭ при поступлении был выше 1,0 усл.ед. (в максимальном значении достигал 2,8 усл.ед.). Всего у 1 больного из 4 с критическим значением показателя отмечен неблагоприятный исход в виде ОНМК, остальные больные с дальнейшим выздоровлением.

Рисунок 3.32. Динамика отклонения от нормы средних значений ЯИЭ (где $0,1 \pm 0,03$ усл.ед. – диапазон нормальных показателей)



Индекс иммунореактивности в средних значениях на всем протяжении лечения в ОИТ находился в пределах нормы. На момент госпитализации среднее значение показателя составило $6,4 \pm 5,5$; $Me=4,3$ (95% ДИ 4,9 – 7,9), на 4е сутки среднее равно $5,3 \pm 4,2$; $Me=4,4$ (95%ДИ 3,8 – 6,7). К 7м суткам отмечено нарастание ИИР. Где среднее значение - $7,0 \pm 6,1$; $Me=4,9$ (95%ДИ 4,7 – 9,3) (Рисунок 3.33). У пациентов с благоприятным исходом в 30% случаев (12 из 40 пациентов) отмечено снижение показателя, из которых в 33,4% ИИР был сниженным до 7х суток, в 66,6% возвращался в норму к 4м суткам в стационаре. В единственном случае летального исхода во второй группе ИИР был снижен до 3,0 усл.ед. на протяжении всего заболевания. Также отмечено, что у 64,3% пациентов (9 из 14 больных) с неблагоприятным исходом

заболевания на момент госпитализации ИИР был снижен и в динамике либо снижался еще больше, либо нарастал до нижней границы нормы.

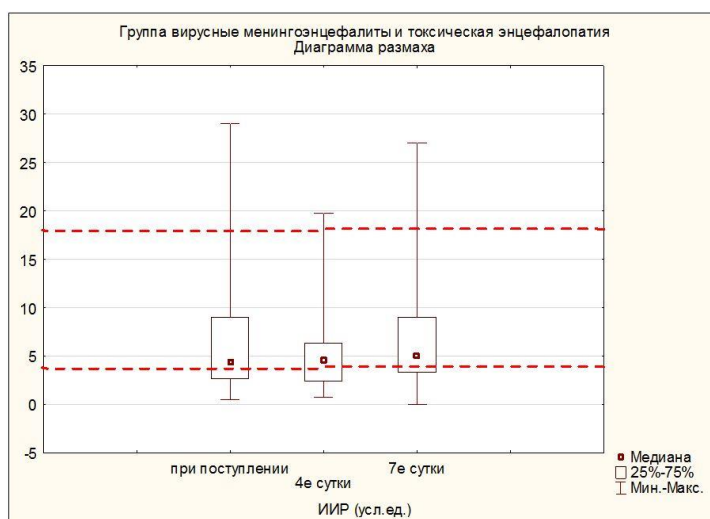


Рисунок 3.33. Динамика отклонения от нормы средних значений ИИР при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4,05-18,14 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

Средне значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса при поступлении в исследуемой группе превышено в 1,5 раза от нормы и составило $5,3 \pm 5,4$; $Me = 3,9$ (95%ДИ 3,9-6,8). В динамике к 4м суткам индекс в среднем еще оставался незначительно повышен $4,6 \pm 5,6$; $Me = 2,8$ (95%ДИ 2,7-6,4). К 7м суткам НЛИ в среднем возвращался к норме $2,9 \pm 2,3$; $Me = 2,6$ (95%ДИ 2,0-3,7) (Рисунок 3.34). Нормальным на момент поступления показатель оставался у 35,1% пациентов (19 человек) из которых в 26,3% случаев (5 пациентов) в дальнейшем развились тяжелые церебральные осложнения. Сниженный НЛИ на момент госпитализации наблюдался в 20,3% случаев (11 пациентов), из которых в 36,4% (4 пациента) в исходе развитие ОНМК. Высокий НЛИ на момент госпитализации наблюдался у 44,4% пациентов (24 ребенка). В большинстве случаев показатель превышал норму в 2-3 раза, в индивидуальных случаях нарастал до 30,0 усл.ед., что было выше предельно допустимого значения в 8 раз. У таких больных в 25% случаев наступил неблагоприятный исход. Гематологический показатель интоксикации в группе вирусных менингоэнцефалитов и токсической энцефалопатии в средних значениях был превышен только на момент госпитализации и составил $1,9 \pm 4,6$; $Me = 0,3$ (95% ДИ 0,6-3,1). В дальнейшем индекс возвращался к норме и к 4м суткам был равен

$0,6 \pm 1,4$; $Me=0,1$ (95% ДИ 0,3-1,0), к 7м суткам составил $0,3 \pm 1,1$; $Me=0,0$ (95% ДИ 0,0-0,6) (Рисунок 3.35).

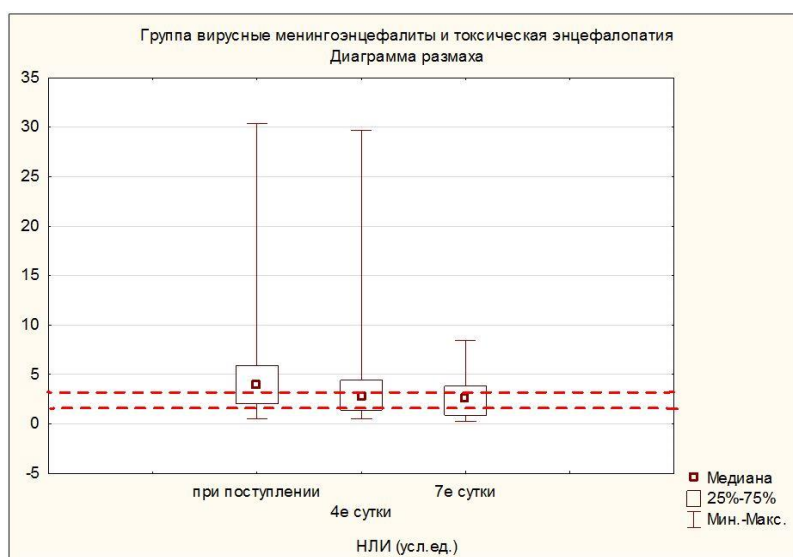


Рисунок 3.34. Динамика отклонения от нормы средних значений НЛИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 1,7-3,5 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

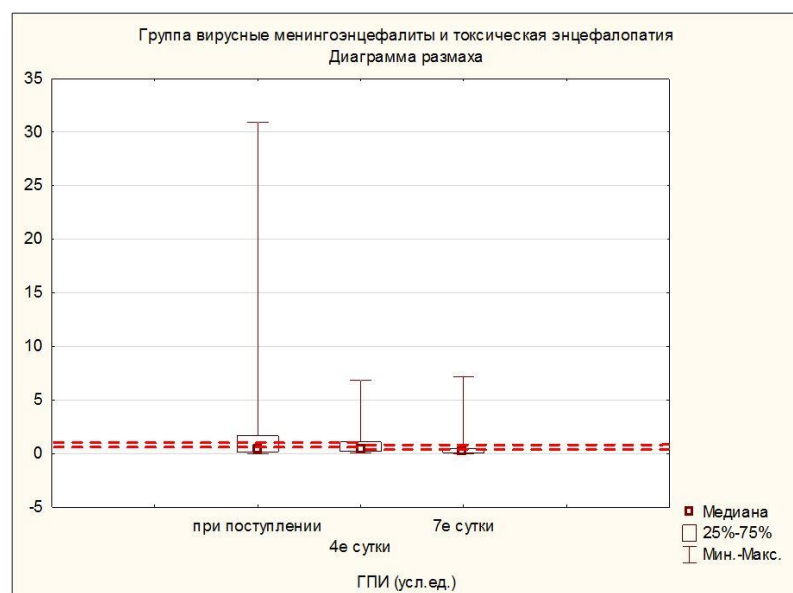
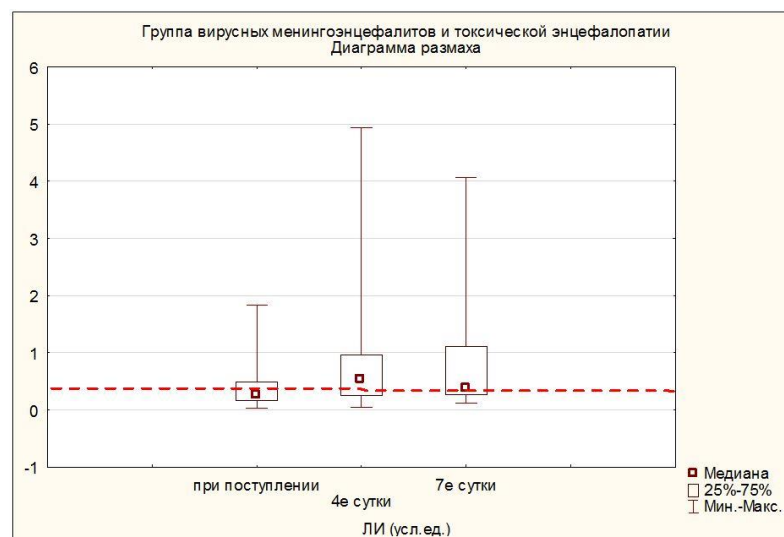


Рисунок 3.35. Динамика отклонения от нормы средних значений ГПИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,5-0,75 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

У больных с неблагоприятным течением процесса в 57% случаев (8 больных) на момент госпитализации отмечено снижение показателя в 2-3 раза от нормы. В динамике у 5ти больных индекс оставался сниженным на всем протяжении заболевания. У пациентов с благоприятным исходом в 57,5% случаев (23 пациента) на момент госпитализации также отмечено сниженное значение ГПИ, однако к 7м суткам индекс у 20 больных вернулся к норме. В данной группе в 25% случаев (10 детей) при поступлении показатель был превышен и возвращался к норме к 7м суткам в ОИТ.

В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии при поступлении среднее значение лимфоцитарного индекса повышено не было и составило $0,4 \pm 0,4$; $Me=0,3$ (95%ДИ $0,3-0,5$). В динамике на 4е и 7е сутки в ОИТ среднее значение ЛИ несколько повышалось до $0,8 \pm 1,0$; $Me=0,5$ (95%ДИ $0,5-1,2$) и $0,9 \pm 1,1$; $Me=0,4$ (95%ДИ $0,5 - 1,1$) соответственно (Рисунок 3.36). У пациентов с неблагоприятным течением заболевания в 71,4% случаев (10 из 14 больных) на момент госпитализации отмечено снижение ЛИ, у остальных пациентов показатель повышен не более чем в 2 раза от нормы.

Рисунок 3.36. Динамика отклонения от нормы средних значений ЛИ
(где $0,4 \pm 0,03$ усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

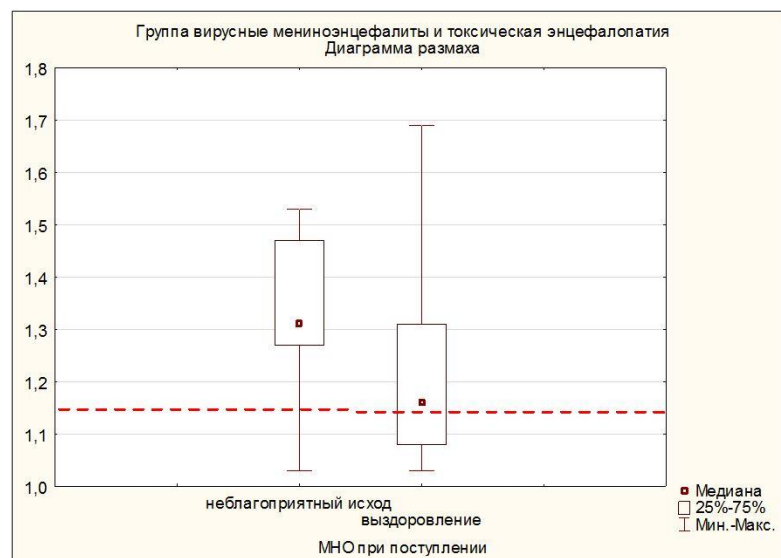


У больных в ОИТ для оценки состояния и функции почек наблюдали в динамике за мочевиной и креатинином. Уровень мочевины в среднем по группе на момент поступления составил $5,5 \pm 3,4$ ммоль/л; $Me=5,2$ (95%ДИ $4,5 - 6,6$), к суткам среднее значение мочевины также не выходило за пределы нормы $5,3 \pm 1,9$; $Me=5,1$ (95%ДИ $4,0 - 6,7$). Уровень креатинина на момент госпитализации в средних значениях был равен $69,2 \pm 31,1$; $Me=61,5$ (95%ДИ $59,5 - 78,4$), к 5м суткам среднее – $59,3 \pm 20,6$; $Me=51,0$ (95%ДИ $40,2 - 48,3$). Уровень креатинина на момент госпитализации был повышен у троих детей в дальнейшем с благоприятным течением заболевания. Максимальное значение составило 120 мкмоль/л, но в динамике у каждого ребенка показатели вернулись к норме. У пациентов с неблагоприятным исходом значение

креатинина было повышено также у 3 детей с максимумом до 217 мкмоль/л. Среди неблагоприятных исходов с повышенным исследуемым показателем летальных случаев не было: у двух пациентов развитие ОНМК, у одного – абсцесса головного мозга. В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии пациенты не страдали сахарным диабетом. При этом на момент госпитализации уровень глюкозы крови оставался нормальным только в 44,4% случаев (24 пациента). Случаев гипогликемии отмечено не было. В 55,6% случаев (30 детей) имела место гипергликемия от 6,3 до 13,9 ммоль/л. Среднее значение гликемии на момент госпитализации составило $7,2 \pm 3,3$; $Me=6,7$ (95%ДИ 6,3 – 8,2). Вне зависимости от уровня глюкозы крови при поступлении, к 5м суткам у всех пациентов отмечена нормогликемия со средним уровнем $5,9 \pm 1,4$; $Me=6,0$ (95%ДИ 5,0 – 6,8). При поступлении протромбиновое время в средних значениях было несколько выше нормы – $18,4 \pm 3,0$; $Me=17,9$ (95%ДИ 17,5-19,3). В дальнейшем всем пациентам проводилась терапия антикоагулянтами и на 5е сутки среднее значение составило $19,5 \pm 3,4$; $Me=18,3$ (95%ДИ 17,5 – 21,5). У больных с неблагоприятным исходом во всех случаях отмечалось увеличенное ПВ с максимальным значением в 22,9 секунды. У детей с дальнейшим благоприятным исходом в 46,7% случаев (14 пациентов) ПВ в допустимых пределах, а в 53,3% (16 больных) было удлинено с максимальным значением в 2 допустимые нормы (28,4 секунды). Наряду с протромбиновым временем, способность к коагуляции отражал уровень МНО, среднее значение которого в 1е сутки составило $1,2 \pm 0,2$; $Me=1,2$ (95%ДИ 1,1-1,3). В динамике на фоне терапии гепарином, отмечалось незначительно увеличение среднего значения МНО, которое на 5е сутки составило $1,4 \pm 0,5$; $Me=1,4$ (95%ДИ 1,0-1,8). У детей с дальнейшим неблагоприятным исходом в средних значениях уровень МНО был выше, чем у детей с выздоровлением (Рисунок 3.37). АЧТВ при поступлении в средних значениях составило $30,7 \pm 5,9$; $Me=31,0$ (95%ДИ 28,9-32,4), на 5е сутки среднее – $32,8 \pm 21,1$; $Me=29,0$ (95%ДИ 20,1 – 45,6). В частных случаях у одного больного с неблагоприятным исходом

на момент госпитализации отмечены признаки гипокоагуляции до 41,0 секунды, на 5е сутки АЧТВ составило 97,0 секунд, у этого пациента исход заболевания в виде ОНМК по геморрагическому типу. Среди пациентов с дальнейшим выздоровлением на момент госпитализации у 3 больных (7,5%) отмечена гиперкоагуляция до 17,0-18,0 секунд, в динамике показатели приходили в норму. Увеличенное АЧТВ у пациентов с благоприятным исходом отмечалось у 3 больных (7,5%), уровень незначительно превышал норму, максимально до 39,0 секунд.

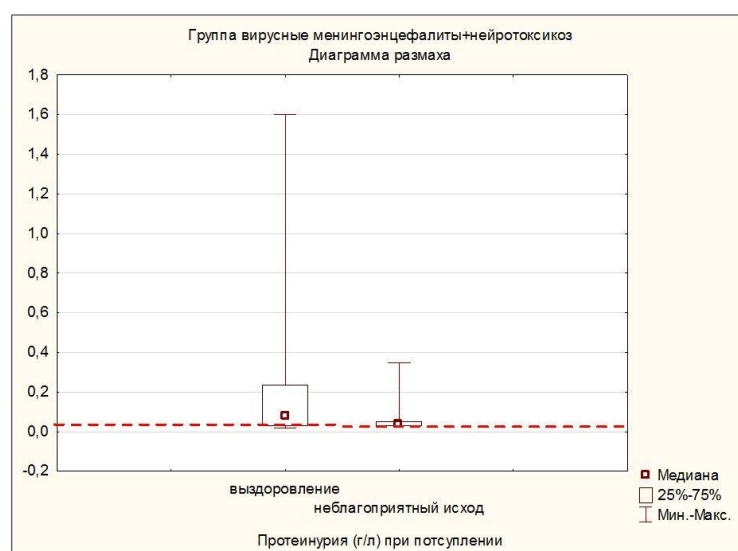
Рисунок 3.37. Динамика отклонения от нормы средних показателей МНО у пациентов с неблагоприятным исходом и у пациентов с выздоровлением (где 0,85 – 1,15 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)



В группе вирусных менингоэнцефалитов и токсической энцефалопатии в своих средних значениях при поступлении уровень фибриногена был на верхней границе нормы и составил $3,7 \pm 1,4$; $Me=3,2$ (95%ДИ 3,3-4,1). К 5м суткам в ОИТ в средних значениях показатель также оставался в пределах нормы $3,6 \pm 1,3$; $Me=3,6$ (95%ДИ 2,9-4,4). У пациентов с последующим выздоровлением в 17% случаев (7 больных) уровень фибриногена при поступлении был повышенным, в динамике снижался до нормальных значений. При неблагоприятном исходе заболевания фибриноген был выше допустимых значений у 3 человек (21,4% пациентов), однако не превышал 5,1 г/л.

Протеинурия на момент поступления наблюдалась у 25,9% пациентов (14 человек). В средних значениях в первые сутки протеинурия составила $0,2 \pm 0,4$; $Me=0,0$ (95%ДИ 0,0-0,5), на 5 сутки составило $0,1 \pm 0,1$; $Me=0,1$ (95%ДИ 0,0-0,2). При дальнейшем благоприятном исходе, у 22,5% больных (9 человек) при поступлении отмечалась протеинурия и к 5м суткам сохранялась только у 2 больных, не превышая 0,06 г/л (при норме 0,033 г/л). У пациентов с осложнениями и летальным исходом в 35,7% случаев (5 пациентов) отмечена протеинурия при поступлении, которая сохранялась к 5м суткам (максимальный показатель превышал норму в 10 раз и был равен 0,36 г/л) (Рисунок 3.38).

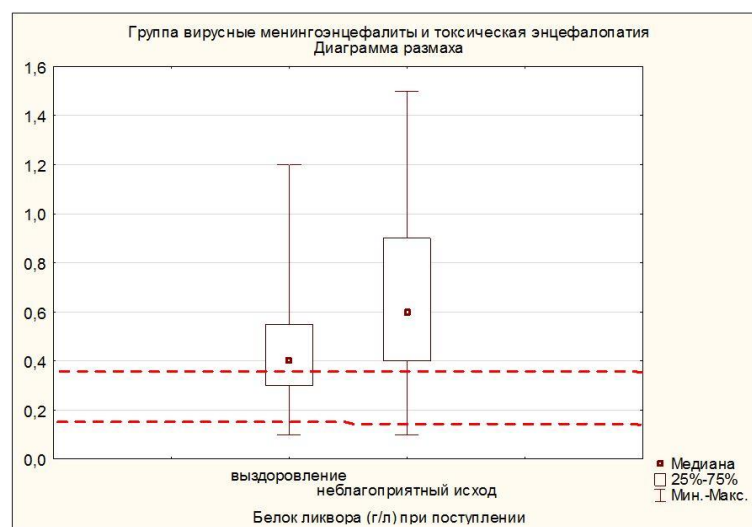
Рисунок 3.38. Динамика отклонения от нормы средних показателей протеинурии при поступлении в зависимости от исхода заболевания, где 0,033 – максимально допустимое значение



Лейкоцитурия при поступлении отмечена у 2 больных с неблагоприятным исходом (максимально до 35 в поле зрения) и у 2 пациентов с благоприятным течением болезни (максимально до 12 в поле зрения). Пациентам с менингитом или менингоэнцефалитом серозной этиологии выполнялась люмбальная пункция на момент госпитализации и в динамике. У больных с токсической энцефалопатией ликвор был исследован только при поступлении с целью дифференциальной диагностики нейроинфекции. У больных исследуемой группы, протеиноархия (при норме до 0,36 г/л) в средних

значениях при поступлении составила $0,5 \pm 0,36$ г/л; $Me = 0,387$ (95%ДИ 0,4 – 0,6). На фоне проводимого лечения уровень белка в ликворе к 5 суткам в среднем составил – $0,48 \pm 0,28$; $Me = 0,35$ (95%ДИ 0,32 – 0,52), на 12е сутки средний показатель равен $0,34 \pm 0,16$; $Me = 0,28$ (95%ДИ 0,27 – 0,41). В динамике, независимо от исхода заболевания, значение общего белка в ликворе прогрессивно снижалось. Среди пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями и летальным исходом белок ликвора не превышал нормы у 50% больных (7 пациентов), у остальных 50% пациентов показатель максимально был повышен до 3-4 норм. В случаях пациентов с благоприятным исходом повышение показателя отмечалось лишь у 25% (10 больных) с максимальным значение также в 3 нормы (Рисунок 3.39).

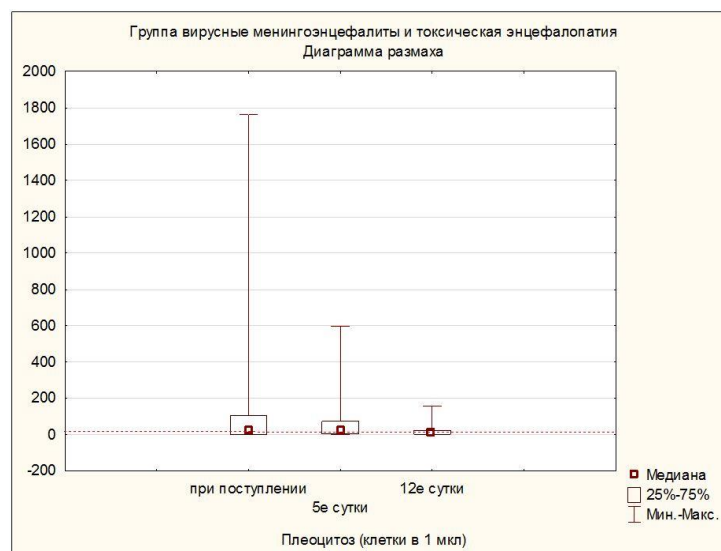
Рисунок 3.39. Динамика отклонения от нормы средних показателей белка в ликворе в зависимости от исхода заболевания (где 0,16 – 0,36 г/л – диапазон нормальных показателей)



В случае менингоэнцефалитов серозной этиологии, плеоцитоз ликвора представлен в большинстве своем лимфоцитами. Так, при поступлении в данной группе среднее значение плеоцитоза составило $111,0 \pm 281,4$; $Me = 29,0$ (95%ДИ 30,2 – 191,8). При этом клеточный состав ликвора представлен лимфоцитами (в %), со средним значением по группе – $65,4 \pm 31,0$; $Me = 72,0$

(95% ДИ 56,4 – 74,3). На 5е сутки среднее значение плеоцитоза снижалось до $66,3 \pm 120,7$; $Me=17,0$ (95%ДИ 22,0 – 110,5), с нарастанием процентного содержания лимфоцитов до $75,8 \pm 21,6$; $Me=76,0$ (95%ДИ 67,9 – 83,7). К 12м суткам плеоцитоз составил $20,7 \pm 33,6$; $Me=10,5$ (95%ДИ 5,8 – 35,6) (рисунок 3.40), среди которых среднее количество лимфоцитов (%) равно $89,3 \pm 11,3$; $Me=92,0$ (95%ДИ 84,3 – 94,4) (Рисунок 3.41).

Рисунок 3.41. Динамика отклонения от нормы уровня лимфоцитов в ликворе при поступлении, на 5е и 12е сутки в ОИТ (где 100 % значение нормы)



Глюкоза ликвора в своих средних значениях, во второй группе исследования, не превышала норму (2,2 – 4,4 ммоль/л). При поступлении среднее значение показателя составило $4,2 \pm 1,4$; $Me=4,0$ (95%ДИ 3,8 – 4,6), на 5е сутки среднее равно $3,8 \pm 1,2$; $Me=3,9$ (95%ДИ 1,0 – 1,7), к 12м суткам - $2,9 \pm 1,4$; $Me=2,4$ (95%ДИ 1,0 – 1,9). Гипогликоархии не было отмечено ни у одного пациента в исследуемой группе. В частных случаях у 31,5% пациентов (17 детей) при поступлении отмечалась гипергликоархия с максимальным превышением допустимого показателя в 2 раза (8,6 ммоль/л). В 68,5% случаев (37 пациентов) уровень глюкозы в ликворе при поступлении был в пределах нормы. Из этих больных у 3 в динамике отмечалось нарастание показателя в 1,5 - 2 раза от нормы, у каждого из этих пациентов в дальнейшем исход в виде ОНМК. Среди пациентов с изначально нормальным уровнем глюкозы ликвора, у 5 больных в динамике отмечено снижение показателя с минимальным

значением в 1,3 ммоль/л – у всех больных благоприятный исход заболевания. В средних значениях у пациентов с развитием осложнений и летальным исходом отмечалось нарастание уровня глюкозы ликвора либо снижение значения ниже допустимого, в то время как у пациентов с благоприятным исходом, в большинстве случаев, показатели либо с момента госпитализации были в норме, либо становились такими на фоне лечения (Рисунок 3.42).

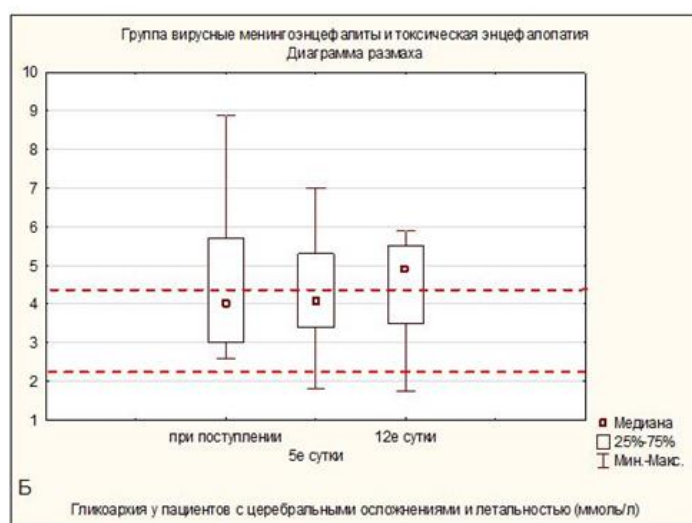
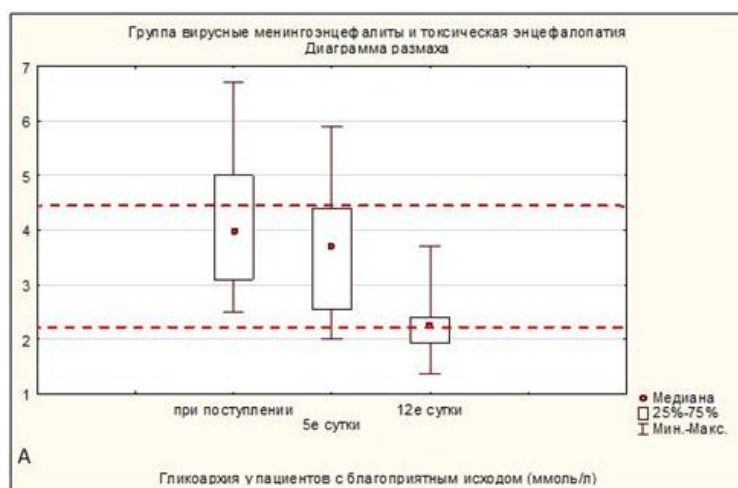


Рисунок 3. 42. Динамика отклонения от нормы средних показателей уровня глюкозы в ликворе: А - у пациентов с благоприятным исходом; Б – у пациентов с церебральными осложнениями и летальностью (где 2,2-4,4 ммоль/л – диапазон нормальных показателей)

3.1.3. Отклонения от нормы средних значений клинико-лабораторных показателей, интегральных лейкоцитарных индексов у пациентов с поражением ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C

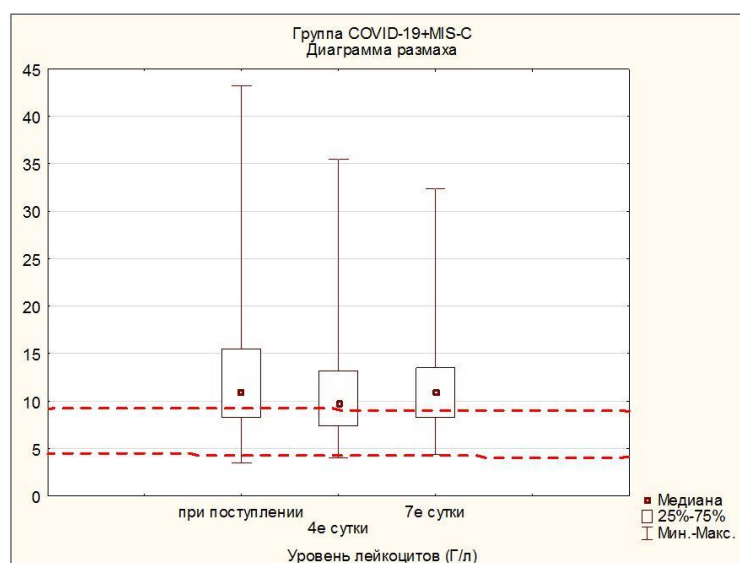
Средний возраст пациентов в группе составил $4,9 \pm 4,5$ лет; $Me = 3,0$ (95% ДИ 3,4- 6,3). В исследуемой группе в средних значениях на момент госпитализации отмечался умеренный лейкоцитоз – $12,4 \pm 6,0$ Г/л, $Me = 11,3$

(95%ДИ 10,4-14,3). К 4м суткам среднее значение лейкоцитов в данной группе $9,4 \pm 4,0$; $Me=8,4$ (95%ДИ 8,1-1,8), к 7м сутки среднее – $10,8 \pm 4,9$; $Me=10,7$ (95%ДИ 9,2 – 12,5) (Рисунок 3.43).

В частных случаях при наиболее тяжелом течении заболевания существует два варианта: лейкопения и лейкоцитоз. На момент госпитализации у двух больных отмечена лейкопения до 3,4 Г/л, в дальнейшем уровень лейкоцитов нарастал до нормального значения. В 41,8% случаев (28 пациентов) дети поступали с уровнем лейкоцитов 4,0 – 10,0 Г/л. Из пациентов с нормальными значениями лейкоцитов, в 35,7% (10 пациентов) в динамике нарастал умеренный (до 14,0 – 15,0 Г/л) или высокий (до 26,4 Г/л) лейкоцитоз с возвращением до нормы к концу второй недели лечения, а в 64,3% (18 больных) уровень лейкоцитов не нарастал на всем протяжении лечения.

Лейкоцитоз от 10,5 Г/л до 43,2 Г/л имел место в 53,7% случаев (36 больных) на момент госпитализации. У 30,6% (11 больных) в динамике отмечено нарастание лейкоцитоза с последующим снижением, у остальных пациентов показатель постепенно приходил в норму.

Рисунок 3.43. Динамика отклонения от нормы средних показателей уровня лейкоцитов на момент госпитализации, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4,5 – 10,0 – диапазон нормальных показателей)



У пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями и летальным исходом к 4м и 7м суткам отмечается более высокий лейкоцитоз, чем у больных с благоприятным исходом заболевания. В 68,7% случаев (46 пациентов) в третьей группе отмечен выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. На момент госпитализации в ОИТ сдвиг формулы влево имеет прямую зависимость от уровня лейкоцитов: чем больше лейкоцитоз, тем более выражен сдвиг лейкоцитарной формулы. Процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов у 11,9% больных (8 детей) превышено 40-60% при норме до 5%. В 46,3% случаях (31 пациент) уровень палочкоядерных нейтрофилов в пределах 10-30%. Среднее значение палочкоядерных нейтрофилов (%) при поступлении составило $17,9 \pm 14,6$; Me=13,5 (95%ДИ 13,2 – 22,5), сегментоядерных нейтрофилов (%) $59,8 \pm 18,7$; Me=64,0 (95%ДИ 53,8 – 65,7). В динамике лейкоцитарная формула в средних значениях возвращалась к норме. К 4м суткам средний показатель палочкоядерных нейтрофилов $6,2 \pm 7,7$; Me=4,0 (95%ДИ 3,6 – 8,7), сегментоядерных нейтрофилов – $58,4 \pm 16,1$; Me=59,0 (95%ДИ 53,0 – 63,7). На 7е сутки среднее значение палочкоядерных нейтрофилов составило $4,2 \pm 2,9$; Me=4,0 (95%ДИ 3,2 – 5,1) (Рисунок 3.44), а среднее значение сегментоядерных составляет $57,7 \pm 17,5$; Me=61,0 (95%ДИ 51,9 – 63,6).

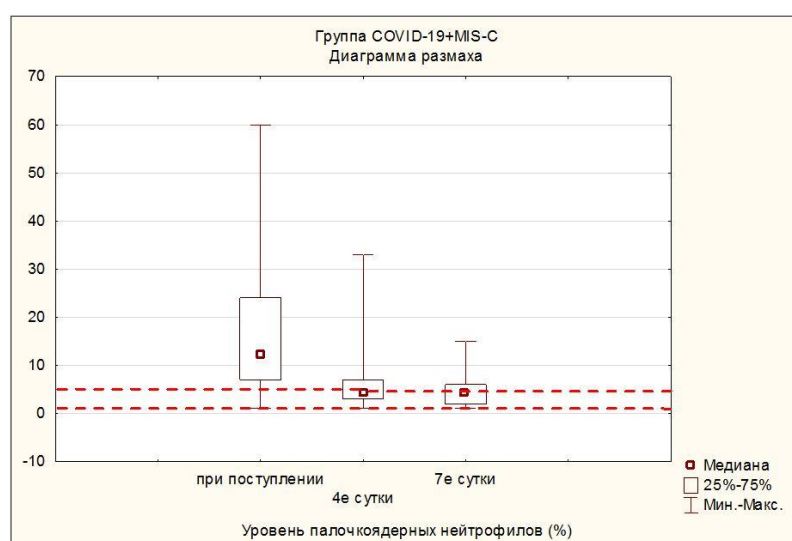


Рисунок 3.44. Динамика отклонения от нормы уровня палочкоядерных нейтрофилов при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 1,0-5,0% - диапазон нормальных значений)

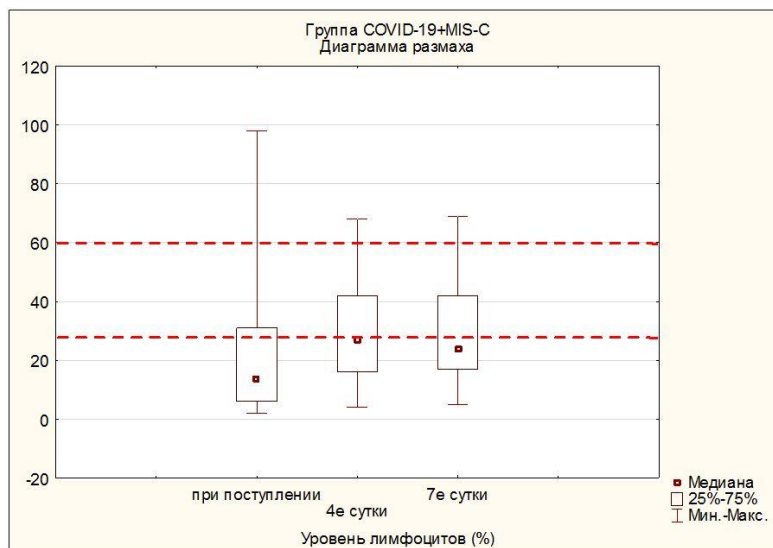


Рисунок 3.45. Динамика отклонения от нормы уровня лимфоцитов при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 28-60% - диапазон нормальных значений)

У пациентов с дальнейшими осложнениями и летальностью в 55,6% случаев (5 больных) на момент госпитализации отмечена тяжелая лимфопения с уровнем лимфоцитов от 6 до 12%. У больных с дальнейшим благоприятным исходом лимфопения в пределах 2 – 13% отмечена в 44,8% случаев (26 больных), в динамике у таких больных к 4м суткам уровень лимфоцитов если не составлял норму, то был близок к ней. В динамике у детей с благоприятным исходом отмечено стремительное нарастание процентного содержания лимфоцитов, в то время как у детей с церебральными осложнениями и летальным исходом лимфопения длительно сохранялась (Рисунок 3.46). Индекс Гаркави в средних значениях на момент госпитализации у пациентов третьей группы повышен не был, однако в динамике к 7м суткам несколько нарастал. Итак, среднее значение индекса на момент госпитализации составило $0,4 \pm 0,6$; $Me=0,2$ (95%ДИ 0,2 – 0,6), к 4м суткам среднее значение индекса равно $0,6 \pm 0,5$; $Me=0,4$ (95%ДИ 0,4 – 0,7), к 7м суткам среднее - $0,7 \pm 0,8$; $Me=0,4$ (95%ДИ 0,5 – 1,0) (Рисунок 3.47). У 22,4% пациентов (15 детей) на момент госпитализации в ОИТ отмечено повышение индекса Гаркави от 1,0 до 7,8 усл.ед.. В отношении исхода заболевания, то у пациентов с церебральными осложнениями, летальным исходом при поступлении индекс Гаркави был либо значительно снижен, либо повышен до 8-16 норм.

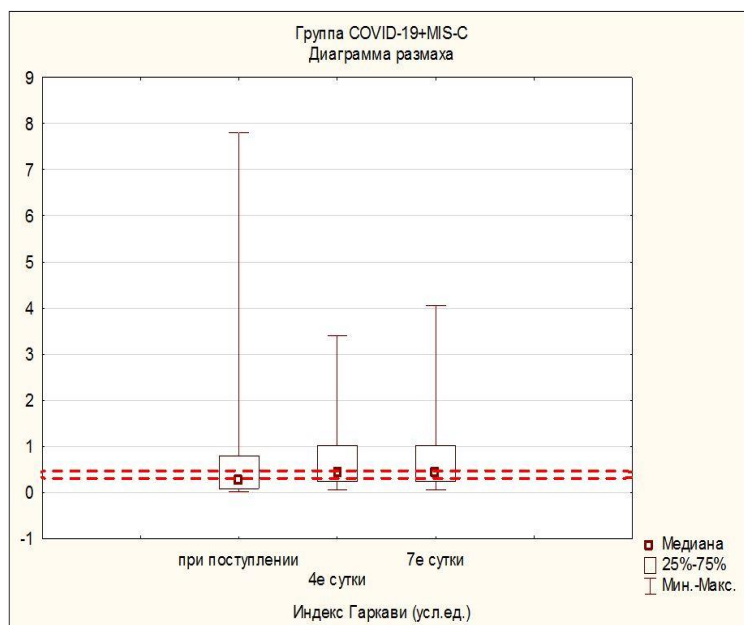


Рисунок 3.46. Динамика отклонения от нормы уровня лимфоцитов на 7е сутки в ОИТ у пациентов в зависимости от исхода заболевания (где 28-60% - диапазон нормальных значений)

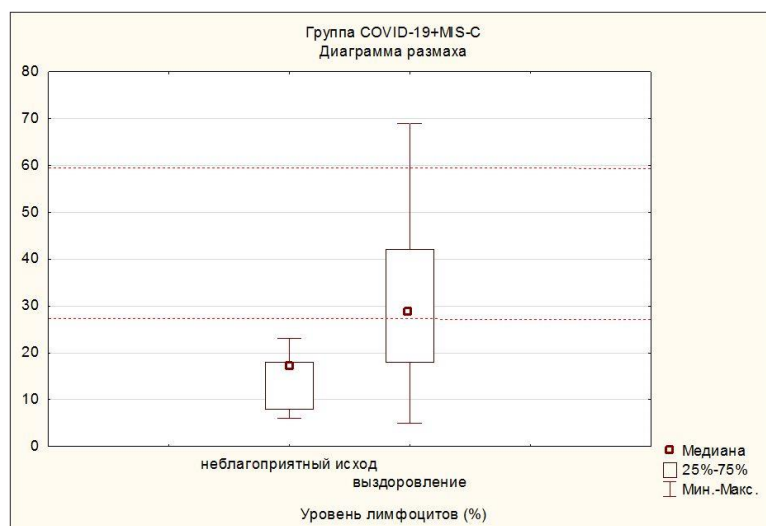


Рисунок 3.47. Динамика отклонения от нормы индекса Гаркави на момент госпитализации, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,3 – 0,5 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации в группе COVID-19 и MIS-C при поступлении составило $13,2 \pm 15,7$; $Me=9,4$ (95%ДИ 8,2 – 18,2). Значение ЛИИ более 8,5 усл.ед. свидетельствует о тяжелом состоянии больных. Из пациентов дальнейшим развитием церебральных осложнений и летальным исходом у 55,6% (5 детей) показатель был выше нормы с максимальным значением до 15,5 усл.ед. У детей с неблагоприятным исходом в динамике ЛИИ либо нарастал, либо оставался на прежнем уровне. У детей с выздоровлением в 48,3% (28 пациентов) на момент госпитализации ЛИИ превышен до 32,0 усл.ед., однако у всех больных в динамке показатель возвращался к нормальным значениям. На 4е сутки составило $5,4 \pm 5,3$; $Me=3,2$

(95%ДИ 3,7-7,2), к 7м суткам показатель свидетельствовал о легкой интоксикации и был равен $3,9 \pm 3,0$; Ме=3,3 (95%ДИ 2,9 – 4,9) (Рисунок 3.48). Ядерный индекс эндотоксикоза был превышен в средних значениях как при поступлении, так и в динамике.

Средний показатель индекса на момент госпитализации в 5 раз превышал нормальное значение и составил $0,5 \pm 0,6$; Ме=0,3 (95%ДИ 0,3 – 0,7). На 4е сутки среднее значение $0,3 \pm 0,2$; Ме=0,2 (95%ДИ 0,2 – 0,3), на 7е сутки среднее – $0,2 \pm 0,2$; Ме=0,2 (95%ДИ 0,2 – 0,3) (Рисунок 3.49). 5 из 6 летальных случаев в рассматриваемой группе характеризовались повышением показателя до 5-10 норм (максимум 1,2 усл.ед.).

Индекс иммунореактивности в третьей группе исследования на момент поступления в средних значениях находился на нижней границе нормы и составил $4,7 \pm 3,4$; Ме=3,7 (95%ДИ 3,6 – 5,8), на 4е сутки показатель несколько снижался, где среднее значение $4,5 \pm 3,4$; Ме=3,2 (95%ДИ 3,4 – 5,7), к 7м суткам среднее значение составило $7,0 \pm 6,4$; Ме=4,6 (95%ДИ 4,9 – 9,1) (Рисунок 3.50).

Рисунок 3.48. Динамика отклонения от нормы ЛИИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,6 – 1,6 усл.ед. – диапазон нормальных значений)

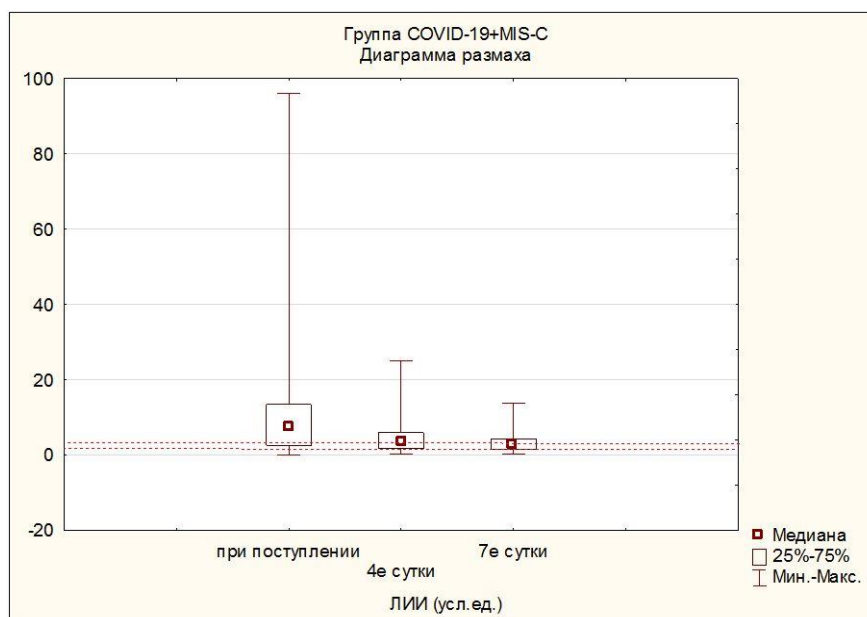


Рисунок 3.49. Динамика отклонения от нормы ЯИЭ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где $0,1 \pm 0,03$ усл.ед. – диапазон нормальных значений)

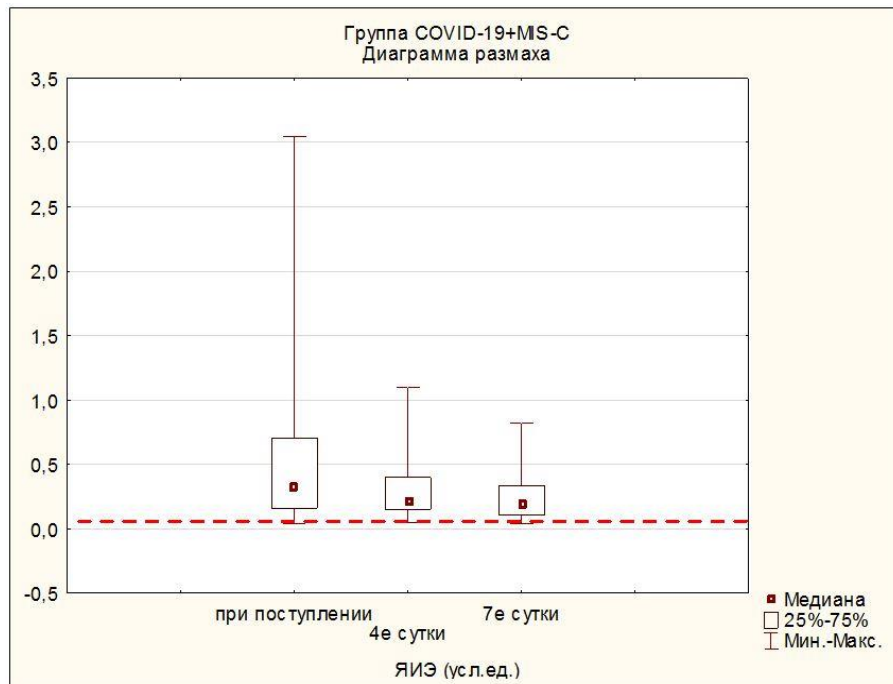


Рисунок 3.50. Динамика отклонения от нормы ИИР при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 4,05-18,14 усл.ед. – диапазон нормальных значений)

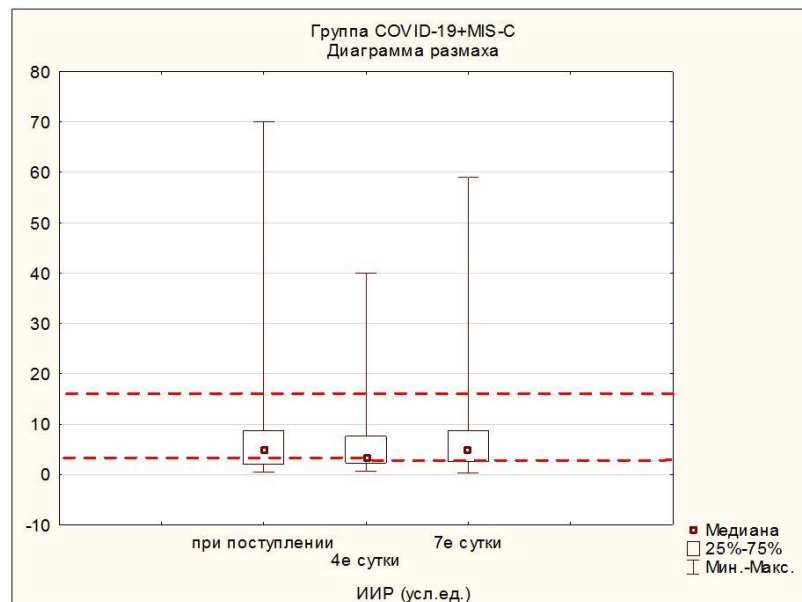
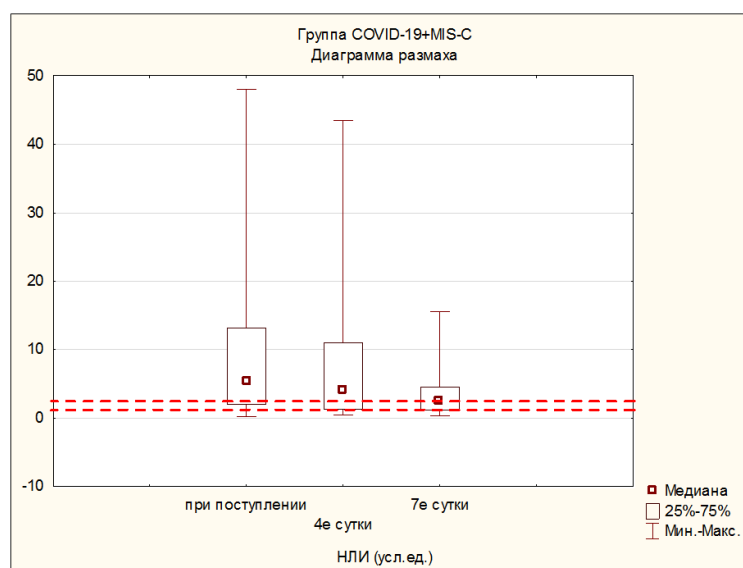


Рисунок 3.51. Динамика отклонения от нормы НЛИ при поступлении, на 4е и 7е сутки в ОИТ (где 1,7-3,5 усл.ед. – диапазон нормальных значений)



Для больных коронавирусной инфекцией характерен высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Так, НЛИ в своих средних значениях при поступлении в этой группе составило $9,7 \pm 11,7$; $Me=5,4$ (95%ДИ 6,9 – 12,6), к 4м суткам индекс также оставался повышен - $8,2 \pm 9,6$; $Me=4,0$ (95%ДИ 5,8 – 10,6). На фоне лечения и стабилизации состояния, НЛИ снижался к 7м суткам и составлял $3,5 \pm 3,4$; $Me=2,6$ (95%ДИ 2,6 – 4,4) и $2,6 \pm 3,2$; $Me=1,4$ (95%ДИ 1,7 – 3,5) соответственно (Рисунок 3.51).

В отношении неблагоприятного исхода заболевания, то при поступлении различий индекса у детей с выздоровлением и осложнениями/летальностью не выявлено. Однако, в динамике на 7е сутки у больных с благоприятным течением заболевания НЛИ возвращалось к норме, а в группе с неблагоприятным исходом индекс сохранялся высоким, либо нарастал. Исходя из этого, нарастание НЛИ в динамике можно расценивать как признак более высокой вероятности развития септического состояния и неблагоприятного исхода (Рисунок 3.52).

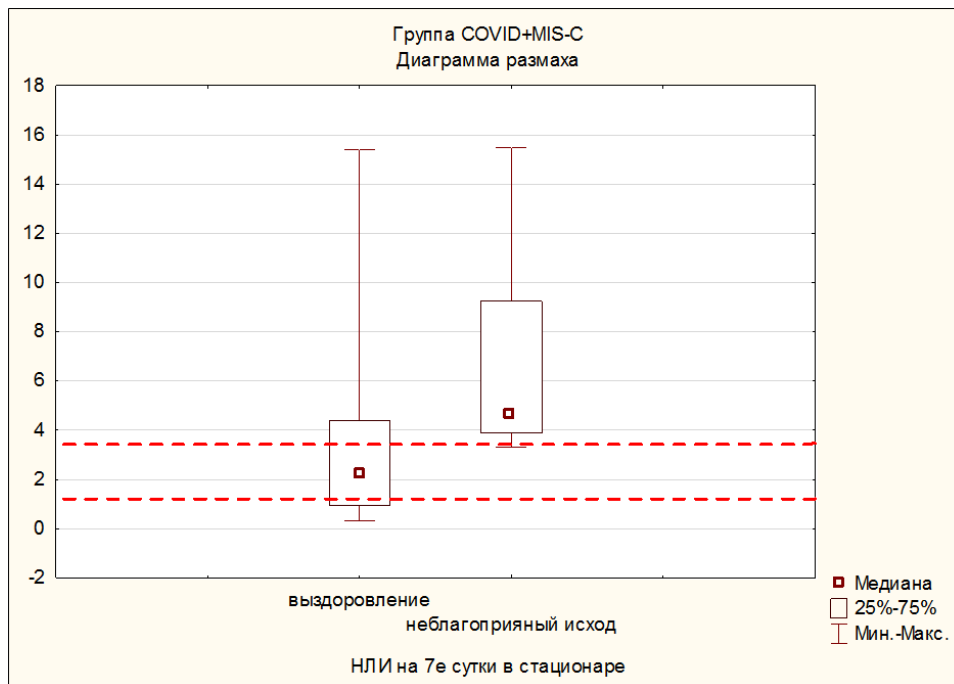


Рисунок 3.52.
Динамика отклонения от нормы НЛИ на 7е сутки в ОИТ в зависимости от исхода заболевания (где 1,7 – 3,5 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

Гематологический показатель интоксикации в группе COVID-19 и MIS-C, при поступлении в средних значениях превышал норму в 6,5 раз и составил $4,9 \pm 11,3$; $Me=1,2$ (95%ДИ 1,3 – 8,5). В динамике средние значения ГПИ снижались: на 4е сутки - $1,0 \pm 2,3$; $Me=0,4$ (95%ДИ 0,3 – 1,8), на 7е сутки среднее – $0,9 \pm 1,4$; $Me=0,2$ (95%ДИ 0,1 – 1,6) (Рисунок 3.53).

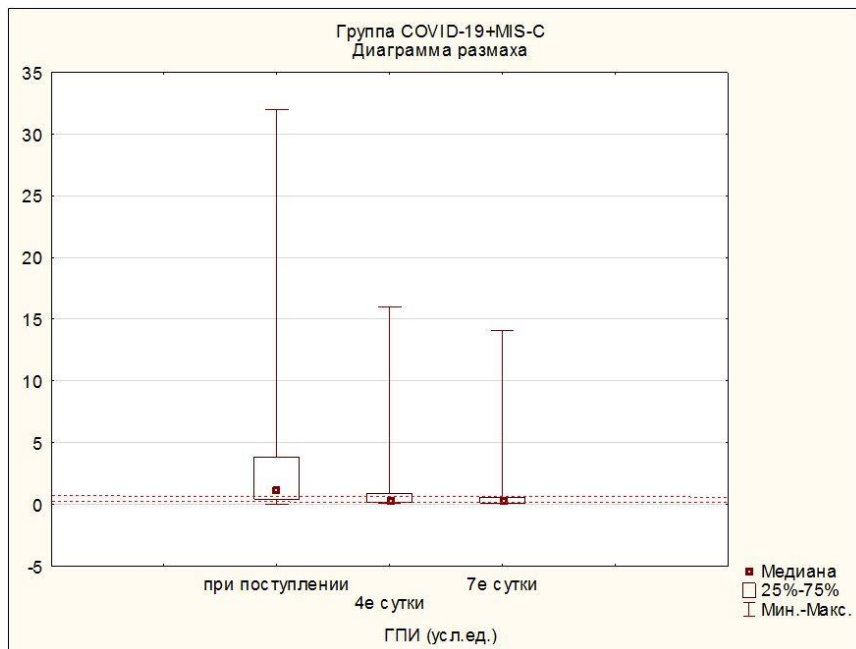


Рисунок 3.53.
Динамика отклонения от нормы ГПИ на момент госпитализации, 4е и 7е сутки в ОИТ (где 0,5 – 0,75 усл.ед. – диапазон нормальных показателей)

На момент госпитализации у пациентов с дальнейшим выздоровлением и у пациентов с развитием церебральных осложнений и летальностью существенной разницы в значениях ГПИ не обнаружено. Однако в динамике у больных с благоприятным исходом индекс прогрессивно снижался до нормы, а у больных с крайне тяжелым течением заболевания либо оставался на изначально высоком уровне, либо значительно нарастал. В третьей группе значение лимфоцитарного индекса при поступлении увеличено не было, в динамике показатель незначительно нарастал. Средний уровень ЛИ на момент госпитализации составил $0,5 \pm 0,9$; $Me=0,2$ (95%ДИ 0,3 - 0,7), на 4е сутки - $0,6 \pm 0,6$; $Me=0,4$ (95%ДИ 0,5 - 0,8), к 7м суткам среднее - $0,7 \pm 0,6$; $Me=0,4$ (95%ДИ 0,5 - 0,8), на 7е сутки - $0,9 \pm 0,7$; $Me=0,7$ (95%ДИ 0,7 - 1,1) (Рисунок 3.54). В 55,6% случаев (5 пациентов) с неблагоприятным исходом отмечено снижение ЛИ от 2 до 5 норм (минимальное значение 0,07 усл.ед.). Из этих 5 пациентов у 1 больного исход в виде ОНМК по геморрагическому типу, у одного больного – абсцесс головного мозга, а 3 случая с летальным исходом. У больных с выздоровлением сниженный ЛИ отмечен в 39,6% случаев (23 ребенка) с минимальным значением в 0,02 усл.ед. В этой группе больных в динамике ЛИ всегда стремился к нормальным значениям. Выявлена зависимость неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с критически низким лимфоцитарным индексом на момент госпитализации и отсутствием нарастания показателя в динамике. В средних значениях уровень мочевины на момент поступления составил $7,1 \pm 9,7$ ммоль/л; $Me=4,6$ (95%ДИ 4,0 - 10,3), к 5м суткам составил $5,8 \pm 3,7$; $Me=5,0$ (95%ДИ 4,0 - 7,6). У пациентов с неблагоприятным исходом всего у 1 пациента уровень мочевины был повышен до 26,6 ммоль/л, случай был летальным. У остальных больных с осложнениями и летальностью как при поступлении, так и в динамике мочевина определялась в нормальных значениях. У пациентов с дальнейшим выздоровлением в 6,9% случаев (4 ребенка) в 1е сутки в ОИТ уровень мочевины был высоким с максимумом до 56 ммоль/л, в динамике показатель всегда приходил в норму.

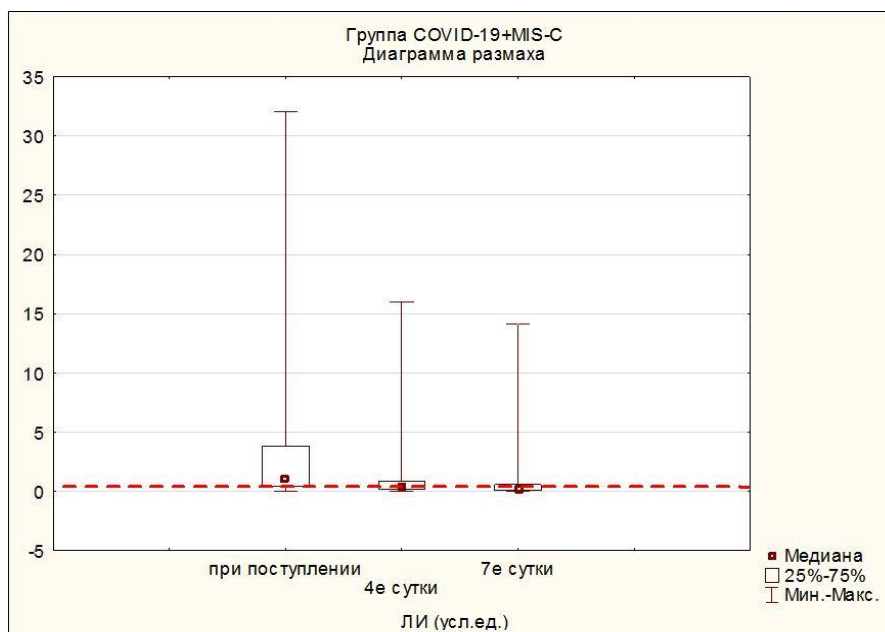


Рисунок 3.54.
Динамика
отклонения от
нормы ЛФТ на
момент
госпитализации, 4е и
7е сутки в ОИТ (где
 $0,41 \pm 0,03$ усл.ед. –
диапазон
нормальных
показателей)

Креатинин при поступлении в среднем составил $81,1 \pm 50,9$ мкмоль/л; $Me=68,0$ (95%ДИ 64,6 – 97,6), на 5е сутки в ОИТ среднее значение равно $69,9 \pm 16,6$; $Me=69,0$ (95%ДИ 61,9 - 77,9). Повышение уровня креатинина у больных с благоприятным исходом отмечено у 12% больных (7 пациентов) с максимальным значением в 337,0 мкмоль/л, в динамике у этих детей уровень креатинина всегда приходили в норму. В отношении больных с церебральными осложнениями и летальным исходом, креатинин был повышен у 2 из 9 больных (до 148,0 мкмоль/л и 154,0 мкмоль/л), оба случая летальные. В группе детей с коронавирусной инфекцией и мультисистемным воспалительным синдромом не было больных с сахарным диабетом. При этом на момент госпитализации повышенный уровень глюкозы крови отмечен у 43,3% больных (29 детей) с максимумом до 13,2 ммоль/л. В 6,0% случаев отмечена гипогликемия (минимальное значение 1,6 ммоль/л), один из случаев летальный. Среднее значение гликемии на момент госпитализации составило $6,2 \pm 2,2$; $Me=6,1$ (95%ДИ 5,5 – 6,9). Вне зависимости от уровня глюкозы крови при поступлении, к 5м у всех пациентов отмечена нормогликемия, где среднее составило $5,8 \pm 7,2$; $Me=5,5$ (95%ДИ 5,2 – 6,4). Протромбиновое время при поступлении в средних значениях было на верхней границе нормы – $17,2 \pm 2,0$; $Me=16,9$ (95%ДИ 16,6-

17,9), на 5е сутки - $16,0 \pm 1,5$; $Me=15,8$ (95%ДИ 15,3 – 16,8). Необходимо отметить, что все пациенты с момента госпитализации получали антикоагулянты. У 5 из 9 больных с неблагоприятным исходом отмечено увеличение ПВ с максимальным значением в 22,5 секунд. У детей с дальнейшим благоприятным исходом в 39,7% случаев (23 пациента) ПВ удлинено, у остальных больных в пределах допустимых значений (Рисунок 3.54). Среднее значение МНО в исследуемой группе на момент госпитализации составило $1,2 \pm 0,2$; $Me=1,2$ (95%ДИ 1,1-1,3). В динамике в средних значениях показатель не менялся и на 5е сутки равен $1,2 \pm 0,1$; $Me=1,1$ (95%ДИ 1,1-1,2). У детей с дальнейшим неблагоприятным исходом в средних значениях уровень МНО был выше, чем у детей с выздоровлением (Рисунок 3.55).

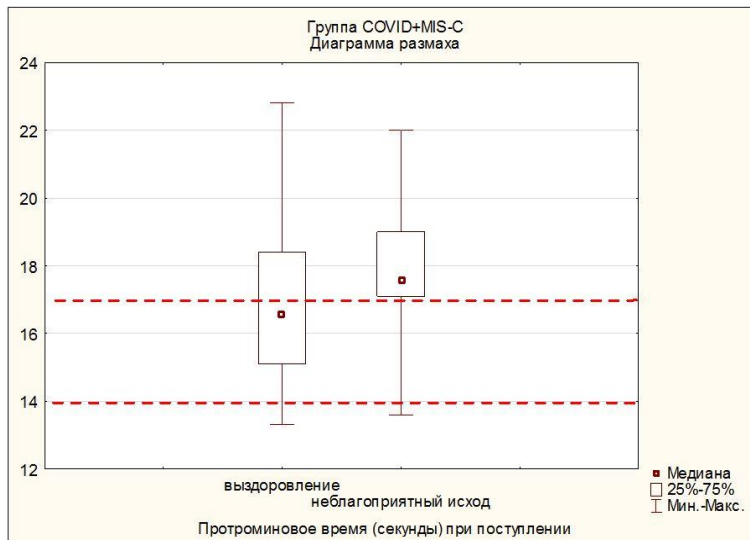


Рисунок 3.55. Динамика отклонения от нормы средних значений протромбинового времени в зависимости от исхода заболевания (где 14,0 – 17,0 секунд – диапазон нормальных значений)

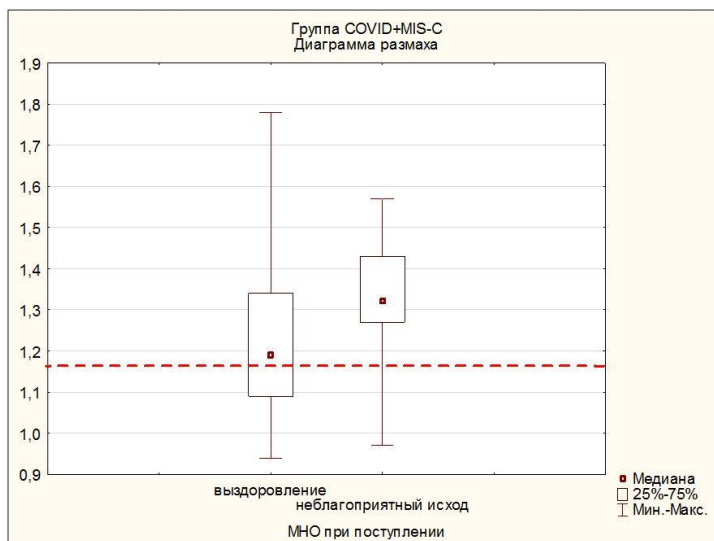


Рисунок 3.56. Динамика отклонения от нормы средних значений МНО в зависимости от исхода заболевания (где 0,85 – 1,18 усл.ед. – диапазон нормальных значений)

АЧТВ при поступлении в средних значениях составило $34,5 \pm 7,0$; $Me=32,5$ (95%ДИ 32,2-36,8), на 5е сутки среднее – $34,4 \pm 7,6$; $Me=32,0$ (95%ДИ 30,6 – 38,2). В частных случаях у двух больных с неблагоприятным исходом на момент госпитализации АЧТВ увеличено 54 секунд, на 5е сутки сохранялись данные о гипокоагуляции, оба случая летальные. Уровень фибриногена в группе COVID-19+MIS-C на момент госпитализации в средних значениях составил $4,1 \pm 1,4$; $Me=3,7$ (95%ДИ 3,6 – 4,6). На фоне терапии в средних значениях показатель несколько снизился и к 5м суткам составил $3,5 \pm 1,1$; $Me=3,1$ (95%ДИ 2,9-4,0) (Рисунок 3.56). У пациентов с последующим выздоровлением в 25,8% случаев (15 больных) уровень фибриногена при поступлении был повышенным, в динамике снижался до нормальных значений. При неблагоприятном исходе заболевания фибриноген был выше допустимых значений только у 1 пациента и достигал 1,5 норм (6,1 г/л). В динамике у больных с осложнениями и летальностью показатель не нарастал.

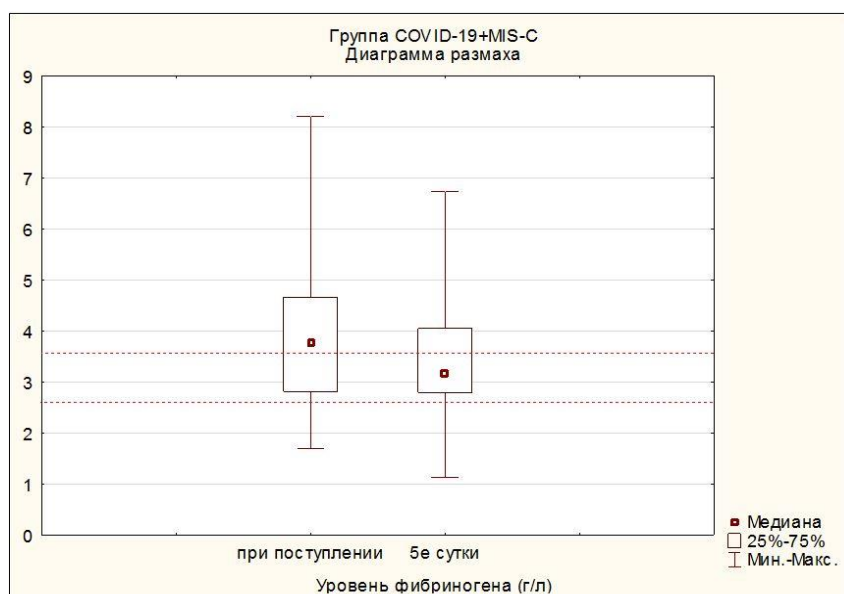


Рисунок 3.57.
Динамика отклонения
от нормы средних
значений фибриногена
в зависимости от
исхода заболевания (где
2,7-3,6 г/л – диапазон
нормальных значений)

Протеинурия на момент поступления наблюдалась у 38,8% пациентов (26 человек). В средних значениях в первые сутки протеинурия составила $0,2 \pm 0,3$ г/л; $Me=0,0$ (95%ДИ 0,0-0,3). Не было отмечено корреляционной связи протеинурии на момент госпитализации и в динамике с исходом заболевания. Так, при благоприятном исходе, у 29,3% больных (17 человек) при поступлении отмечалась протеинурия и к 5м суткам была не выше 0,05 г/л. У 6 из 9

пациентов с летальным исходом и осложнениями отмечена протеинурия при поступлении (максимальный уровень 1,14 г/л). Из 5 больных с протеинурией, повышенный уровень белка в моче сохранялся на 5е сутки у 4 больных (Рисунок 3.58).

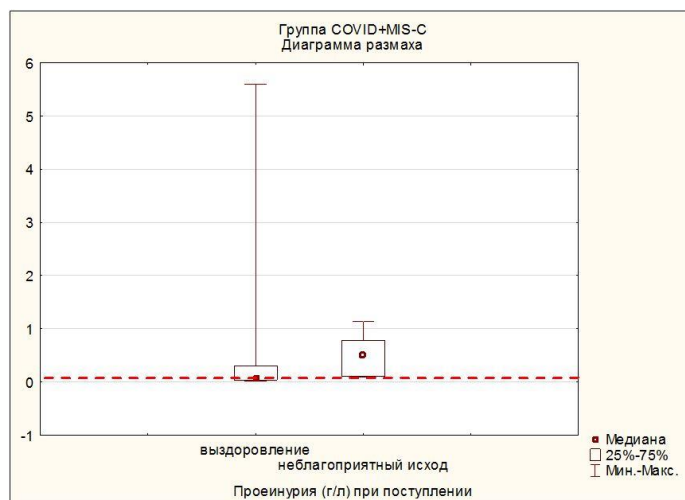


Рисунок 3.58. Динамика отклонения от нормы средних значений протеинурии в зависимости от исхода заболевания (где 0,033 г/л – максимально допустимое значение)

У пациентов с поражением ЦНС на фоне коронавирусной инфекции клинический анализ ликвора был выполнен только в момент госпитализации в стационар с целью дифференциальной диагностики нейроинфекции.

Протеиноархия в средних значениях при поступлении составила $0,45 \pm 0,6$ г/л, $Me=0,36$ (95%ДИ 0,2 – 0,8). Всего у двух больных из исследуемой группы уровень белка в ликворе был повышен (0,9 г/л и 1,08 г/л). У этих пациентов не отмечалось иных патологических изменений ликвора, оба случая с благоприятным исходом. У пациентов с неблагоприятным исходом повышения допустимого значения не обнаружено. В отношении плеоцитоза в группе COVID-19+MIS-C у двух больных отмечалось повышенное содержание клеток до 74,0 и 299,0 в 1 мкл, клеточный состав был на 100% представлен лимфоцитами. Иных изменений в ликворе не обнаружено. У обоих пациентов заболевание с благоприятным исходом.

3.2. Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации с учетом этиологии инфекционных поражений 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 госпитализации позднее 72 часов от начала заболевания ($n=69$) причиной позднего обращения служило медленное, вялотекущее начало заболевания в виде длительного отсутствия лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, назофарингита, ринита, головной боли с дальнейшим постепенным нарастанием токсикоза, неврологических симптомов и прогрессивным ухудшением состояния с вероятным постепенным истощением иммунного ответа. У детей с острым развитием заболевания ($n=98$), 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 клинико-лабораторными изменениями. В группе бактериальных поражений ЦНС зависимость от сроков госпитализации выявлена в отношении 5 лабораторных показателей и интегральных лейкоцитарных индексов (Таблица 3.1).

Таблица 3.1. 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 в ОИТ	$13,9 \pm 8,0$; 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 в ОИТ	$30,9 \pm 17,1$; 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

Продолжение Таблицы 3.1.

ЛИИ (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	13,4±15,7; Ме= 7,7 (95% ДИ 12,4-21,4)	6,9±4,5; Ме= 6,5 (95% ДИ 3,4-6,8)	p=0,02
ЯИЭ (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	1,3±1,1; Ме= 1,1 (95% ДИ 0,9-1,5)	0,8±0,8; Ме= 0,5 (95% ДИ 0,5-1,5)	p=0,01
Фибриноген (г/л) на 5е сутки в ОИТ	4,4±1,7; Ме= 4,6 (95% ДИ 3,4-5,5)	5,6,0±0,9; Ме= 5,6 (95% ДИ 2,9-14,0)	p=0,01

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 $20,8 \pm 12,5\%$. 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. У больных подгруппы 1а осложнение в виде абсцесса головного мозга встречалось в 2 раза реже, чем в

подгруппе 1б (10,3% и 22,2% соответственно). 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 корреляции 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). У пациентов с вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатией 2 критерия проявили зависимость от сроков госпитализации (Таблица 3.2).

Таблица 3.2. 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
Уровень п/я нейтрофилов (%) при поступлении в ОИТ	13,6±0,3; Me=11,0 (95% ДИ 9,4-17,8)	10,6±0,6; Me=7,0 (95% ДИ 6,6-15,4)	$p=0,03$
Протеинурия (г/л) при поступлении в ОИТ	0,08±0,03; Me=0,03 (95% ДИ 0,001-0,2)	0,5±0,3; Me=0,2 (95% ДИ 0,4-1,3)	$p=0,001$

В подгруппе 2б превышение значения палочкоядерных нейтрофилов (10,6±0,6%) менее выражено, чем у больных подгруппы 2а (13,6±0,3%). Также в подгруппе 2б отмечена умеренная протеинурия (0,5±0,3 г/л), которая в 6 и более раз превышала значения показателя у детей подгруппы 2а (0,08±0,03 г/л). В подгруппе 2а осложнения в виде ОНМК отмечено в 9,7%, тогда как в подгруппе 2б в 3 раза чаще, в 30,4% случаев. Определена зависимость формирования ОНМК в подгруппе 2б с отсутствием прироста палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,01$) и наличием умеренной или высокой протеинурии

($p=0,001$). По нашим предположениям, протеинурия является признаком вторичной нефропатии на фоне тяжелого инфекционного процесса, а отсутствие палочкоядерного сдвига можно расценить как слабость клеточного звена иммунитета. 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. Оценивая зависимость показателей со сроками госпитализации у больных в группе COVID-19+MIS-C, выделен всего 1 показатель. В подгруппе 3б ($n=29$) возможные нарушения иммунных реакций выражались отсутствием нарастания индекса иммунореактивности, который в средних значения 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 представлялось возможным.

3.3. Оценка тяжести состояния пациентов на момент госпитализации по шкале pSOFA. Роль нарушения витальных функций в формировании неблагоприятного исхода

В первой группе на момент госпитализации тяжесть состояния по pSOFA 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 3.3 сравнивались средние значения суммарного балла шкалы pSOFA пациентов с выздоровлением и пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями или летальным исходом. Выявлена зависимость степени полиорганной недостаточности с дальнейшим осложненным течением заболевания и летальным исходом. Существенной в группах исследования оказалась разница в выраженности вовлечения в процесс поражения нервной и дыхательной систем. 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 3.3. Значения баллов шкалы pSOFA 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	$2,6 \pm 0,4$; Me=2,0 (95% ДИ 1,7-3,5)	$1,3 \pm 0,2$; Me=1,0 (95% ДИ 0,9-1,7)	$5,2 \pm 1,0$; Me=4,0 (95% ДИ 3,0-7,3)	p=0,01
Вирусные поражения ЦНС + токсическая энцефалопатия	$2,3 \pm 0,4$; Me=1,0 (95% ДИ 1,6-3,0)	$1,5 \pm 0,3$; Me=1,0 (95% ДИ 0,9-2,0)	$4,6 \pm 0,9$; Me=5,0 (95% ДИ 2,8-6,5)	p=0,001
COVID-19+ MIS-C	$2,9 \pm 0,2$; Me=3,0 (95% ДИ 2,4-3,3)	$2,6 \pm 0,2$; Me=2,5 (95% ДИ 2,2-3,0)	$4,4 \pm 1,0$; Me=4,0 (95% ДИ 2,2-6,7)	p=0,03

В Таблице 3.4 описана частота поражения органов и систем у детей в зависимости от этиологии заболевания.

Таблица 3.4. Частота поражения органов и систем по шкале pSOFA на момент госпитализации с учетом этиологии поражения ЦНС

Симптомы/жалобы	Бактериальн ые 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

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). Помимо нарушения сознания у больных при транспортировке в стационар или непосредственно на момент госпитализации имела место следующая неврологическая симптоматика: судорожный синдром в 19,1% случаев (9 пациентов), 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). У пациентов крайней степени тяжести, при коме 1-2 менингеальные симптомы всегда отрицательные, отсутствовала очаговая симптоматика.

Дыхательные расстройства имели место в 29,8% случаев (14 пациентов). В 25,5% случаев (12 больных) требовалось проведение продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). 5 пациентов были переведены на ИВЛ в ургентном порядке сразу после госпитализации, во всех случаях исходы неблагоприятные: у 2 детей исход в виде абсцедирования головного мозга, 1 больной с апаллическим синдромом, 2 пациента с летальным исходом. У 7 больных, на момент госпитализации, индекс оксигенации составил 200-300 усл.ед., в динамике нарастали дыхательные расстройства и неврологические симптомы. Эти больные были переведены на ИВЛ на 3-5 сутки в лечения ОИТ. Из 7 пациентов 6 детей со следующими неблагоприятными исходами: 2 случая ОНМК по ишемическому типу, 1 случай абсцедирования головного мозга, 3 летальных исхода. Гемодинамические расстройства имели место в 12,9% случаев (6 больных). Только в одном случае удалось избежать введения кардиотоников – гипотония была купирована назначениями кристаллоидных растворов. В 2 случаях гипотония купирована назначением допамина со скоростью 5-10 мкг/кг/минуту, исход заболевания в обоих случаях благоприятный. 4 пациента нуждались в комбинированной инфузии адреналина и допамина – все пациенты с летальным исходом. Тромбоцитопения отмечена в 10,6% случаев (5 пациентов): 3 больных имели уровень тромбоцитов в пределах 100,0-150,0 Г/л, у 2 пациентов уровень тромбоцитов составил 11,0 и 80,0 Г/л. У больных с тромбоцитопенией благоприятный исход наступил в 2 случаях, также имели место 2 случая абсцедирования головного мозга и 1 летальный исход. Повышенное значение креатинина при поступлении отмечено у 4 пациентов: 2 больных с показателем 110-170 мкмоль/л, 1 пациент со значением в 287 мкмоль/л, 1 пациент с уровнем креатинина в 479 мкмоль/л. У детей с незначительным повышением показателя в исходе заболевания в одном случае – выздоровление, в другом развитие ОНМК. У пациентов с высокими значениями в обоих случаях наступил летальный исход.

Гипербилирубинемия имела место всего у 1 пациента до 32,0 мкмоль/л, влияния на исход не отмечено.

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), гиперестезии, светобоязнь в 27,8 % (15), 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. У двух больных индекс оксигенации на момент госпитализации в пределах 400-300 усл.ед. – в одном случае исход заболевания благоприятный, в другом исход в виде ОНМК по ишемическому типу. Также в двух случаях ИО в пределах 300 – 200 усл.ед. – в исходе заболевания абсцедирование головного мозга и ОНМК по ишемическому типу. Со значением ИО в пределах 200-100 усл.ед. госпитализированы 5 пациентов – только в одном случае исход заболевания благоприятный, у 4 пациентов в дальнейшем наступило ОНМК (3 случая по геморрагическому типу, 1 случай по ишемическому). Гемодинамические расстройства имели место в 13% случаев (7 детей). Кардиотоники (допамин 5-10 мкг/кг/минуту) были включены в терапию троим пациентам, из которых у одного осложнение в виде ОНМК и у одного пациента наступил летальный исход. В остальных случаях гипотония была скорректирована инфузией кристаллоидных растворов. Высокий уровень креатинина на момент госпитализации отмечен в 11,1% случаев (6 детей): у 5 пациентов диапазон повышения в пределах 110-170 мкмоль/л, у 1 больного значение показателя до 217 мкмоль/л. В группе детей с повышенным креатинином 50% случаев с дальнейшим выздоровлением, в остальных 50 % церебральные осложнения: 1 случай абсцедирования, 2 случая ОНМК по геморрагическому типу.

Тромбоцитопения на момент госпитализации выявлена в 5,5% случаев (3 детей): 2 случая с диапазоном в 150,0-100,0 Г/л, 1 случай с тяжелой тромбоцитопенией в 52,0 Г/л. У одного больного в исходе заболевания ОНМК по ишемическому типу, остальные случаи с дальнейшим выздоровлением.

Гипербилирубинемия до 24,1 и 39,1 мкмоль/л отмечена у 2 пациентов, во всех случаях исход заболевания благоприятный.

В группе COVID-19+MIS-C в 77,6% случаев (52 ребенка) тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 2-3 степени. 14,9% пациентов нуждались в интубации и проведении ИВЛ.

ИО в пределах 400-300 усл.ед определялся в 8,9% случаев (6 пациентов), эти дети нуждались в респираторной поддержке увлажненным кислородом низким потоком длительностью до трех дней. В 31,3% случаев (21 пациент) на момент госпитализации имели ИО менее 300-200 усл.ед. Эти пациенты также нуждались в дополнительном кислороде через лицевую маску или носовые канюли, однако срок респираторной поддержки колебался от 3 до 7 дней. У 29,9% пациентов (20 больных) ИО составлял 200-100 усл.ед., все дети нуждались в дополнительном кислороде через лицевую маску высокими потоками. Из больных с индексом менее 200 усл.ед. 1 пациент был переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ), 5 пациентов нуждались в интубации и проведении ИВЛ, у 3 из которых наступил летальный исход. В 5 случаях (7,5%) на момент госпитализации отмечена тяжелая гипоксия с ИО менее 100 усл.ед., все дети находились на ИВЛ. При этом в 2 случаях наступил летальный исход, а трое больных в дальнейшем переведены с положительной динамикой в состоянии.

Вовлечение ЦНС имело место у всех больных третьей группы, однако выраженность неврологических нарушений варьировала. Поражение ЦНС в виде нарушения сознания встречается 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 высокой интенсивностью.

Гемодинамические нарушения отмечены в 9,0% случаев (6 пациентов). В пяти случаях больных с мультисистемным воспалительным ответом отмечена гипотония, трое детей нуждались в кардиотониках (допамин 5-10 мкг/кг/минуту), в остальных случаях гипотония устранена инфузией кристаллоидов. При гемодинамических расстройствах у больных с MIS-C все исходы благоприятные. У 1 пациента с гипотонией при классическом течении COVID-19 в критическом состоянии в терапию включена комбинация допамина и адреналина, в дальнейшем наступил летальный исход.

Высокий уровень креатинина на момент госпитализации определялся в 11,9% случаев (8 пациентов): 7 пациентов с показателем 110-170 мкмоль/л, 1 больной со значением в 337 мкмоль/л. Вне зависимости от выраженности повышения показателя, из 8 больных в 2 случаях наступил летальный исход, остальные исходы благоприятные.

Тромбоцитопения имела место в 3,0% случаев (2 пациента), гипербилирубинемия в 1,5% (1 пациент). В каждом случае изменение показателей минимальное и исход заболевания благоприятный.

Таким образом, у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (церебральные осложнения, летальный исход) во всех группах исследования на момент госпитализации имела место полиорганная дисфункция с вовлечением 2 и более систем и оценкой шкалы pSOFA в 4-5 баллов.

У пациентов первой и второй групп в большинстве тяжесть состояния обусловлена патологической неврологической симптоматикой, а расстройства дыхания и сердечно-сосудистой системы возникали на фоне стойкого, прогрессирующего энцефалитического синдрома.

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. В отличие от второй группы исследования, несмотря на доказанную нейротропность SARS-CoV-2, прямое поражение нервной системы (парестезия, очаговая симптоматика) на фоне COVID-19 у детей встречалось нечасто.

3.4. Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных индексов от исхода заболевания с учетом этиологии инфекционных поражений ЦНС

В группе бактериальных поражений ЦНС выделены 4 неблагоприятных исхода заболевания: формирование абсцесса головного мозга ($n=7$), возникновение ОНМК по геморрагическому типу ($n=3$), апаллический синдром ($n=1$), летальный исход ($n=5$). Для выявления изменений в исследуемых показателях, характерных для каждого возможного исхода заболевания, группы пациентов с неблагоприятным прогнозом подвергнуты сравнению с группой сравнения, в которые вошли дети с выздоровлением ($n=31$).

Для пациентов с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами с осложнением в виде абсцесса головного мозга были свойственны следующие изменения: (Таблица 3.5):

1) высокий лимфоцитарный индекс; у больных с данным осложнением среднее значение ЛИ превышало в 4 раза показатель в группе контроля ($p=0,03$);

2) удлиненное протромбиновое время в момент госпитализации; среднее значение в группе контроля составило $21,6 \pm 1,0$ секунд, в то время как у больных с дальнейшим формированием абсцесса показатель равен $28,8 \pm 4,8$ секунд ($p=0,009$);

3) резкое снижение лейкоцитарного индекса интоксикации к 4м суткам пребывания в стационаре; у детей с благоприятным исходом снижение ЛИИ происходит постепенно, среднее значение показателя к 4м суткам составляет $5,5 \pm 1,4$ усл.ед., что говорить о влиянии бактериальных токсинов, в то время как

у пациентов с дальнейшим абсцедированием к 4м суткам ЛИИ снижается до $2,2 \pm 0,6$ усл.ед. - это признак интоксикации продуктами аутолиза ($p=0,01$).

Для пациентов с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами и дальнейшим развитием ОНМК по геморрагическому типу имели место (Таблица 3.6):

1) снижение лимфоцитарного индекса на момент госпитализации; среднее значение ЛИ у больных с выздоровлением не превышало нормы, в то время как у пациентов группы ОНМК показатель на момент госпитализации в 4 раза ниже допустимого значения ($0,1 \pm 0,08$ усл.ед.) ($p=0,01$); по данным литературы снижение показателя, при условии наличия клинической картины интоксикации, свидетельствует об иммунодефиците;

2) снижение индекса Гаркави на момент госпитализации; у больных с дальнейшим выздоровлением показатель повышен в 2 раза от нормы со средним $0,9 \pm 0,2$ усл.ед., у таких пациентов происходит активная клеточная реакция на воспаление, тогда как у детей с дальнейшим формированием ОНМК значение индекса снижено до $0,2 \pm 0,09$ усл.ед. ($p=0,05$), что может указывать на неполноценную реакцию на воспаление;

3) критически высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс на 4е сутки в стационаре; в группе контроля у части больных (87%) НЛИ к 4м суткам обретал стойкую тенденцию к снижению, у другой части пациентов (13%) оставался на том же уровне, что при госпитализации, при этом у больных с дальнейшим формированием ОНМК, отмечено нарастание НЛИ, где среднее значение превышало норму в 5 раз ($18,0 \pm 11,7$ усл.ед.) ($p=0,05$).

Достоверных предикторов развития апаллического синдрома установить не представляется возможным в виду ограниченного количества клинических наблюдений. Однако, важно отметить, что в лабораторных данных у больного с дальнейшим развитием исхода в виде тяжелого апаллического синдрома имели место: снижение индекса Гаркави на момент госпитализации до 0,06 усл.ед., снижение ЛИ на момент госпитализации до 0,04 усл.ед в сочетании с высоким уровнем ЛИИ к 4м суткам до 11,3 усл.ед., лимфопения к 4м суткам в ОИТ до

11,0%, повышение НЛИ к 4м суткам в ОИТ до 20,8 усл.ед., сохраняющееся на 7е сутки в ОИТ, превышение ГПИ до 1,5 усл.ед..

Таблица 3.5. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для развития 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

Таблица 3.6. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для развития 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
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

В группе бактериальных поражений ЦНС у пациентов с дальнейшим летальным исходом, выявлены следующие закономерности в клинико-лабораторных показателях (Таблица 3.7):

1) лимфопения на 4е сутки в стационаре; на 4е сутки среднее значения процентного содержания лимфоцитов в контрольной группе $29,6 \pm 2,7\%$, в то время как у больных с летальным исходом значение ниже в 6 раз ($5,0 \pm 2,1$) ($p=0,006$);

2) критическое снижение индекса Гаркави к 4м суткам в ОИТ; в группе выздоровления на 4е сутки имело место умеренное повышение показателя до $0,7 \pm 0,1$ усл.ед., в то время как в группе летальности показатель был ниже нормы почти в 4 раза со средним значением $0,08 \pm 0,02$ усл.ед. ($p=0,005$);

3) повышение лейкоцитарного индекса интоксикации на 4е сутки в ОИТ; в то время как в группе контроля по данным ЛИИ состояние пациентов оценивалось на границе средней и тяжелой степени, у больных с летальным исходом индекс свидетельствовал о крайне тяжелой степени эндогенной интоксикации и составил $13,4 \pm 5,1$ усл.ед. ($p=0,03$);

4) высокие значения гематологического показателя интоксикации к 7м суткам на фоне проводимой терапии; в контрольной группе ГПИ на 7 сутки стремился к норме со средним в $1,0 \pm 0,4$ усл.ед., у больных с летальным исходом на 7е сутки отмечено стремительное нарастание показателя до 17 норм, где среднее составило $13,2 \pm 8,1$ усл.ед. ($p=0,01$).

Таблица 3.7. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для летального исхода в группе бактериальных поражений ЦНС

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

У больных из группы вирусного поражения ЦНС и токсической энцефалопатии имели место следующие церебральные осложнения: абсцесс головного мозга ($n=2$), ОНМК ($n=10$) (из которых 4 по геморрагическому и 6 по ишемическому типу), апаллический синдром ($n=1$). Летальный исход наступил всего у 1 пациента. Группу сравнения составили пациенты с выздоровлением ($n=40$). Достоверной связи формирования абсцесса и лабораторных изменений выявить не удалось в связи с ограниченным количеством клинических наблюдений. Наиболее частое церебральное осложнение у больных второй группы – ОНМК характеризуется следующими изменениями (Таблица 3.8):

1) сниженный индекс оксигенации на момент госпитализации; у детей с благоприятным исходом ИО в средних значениях не отличался от нормы, в то время как пациенты с исходом ОНМК были госпитализированы с признаками значительной гипоксии, где среднее значение ИО составило $303,4 \pm 52,2$ усл.ед ($p=0,00002$);

2) сохраняющиеся к 4м суткам в стационаре нейтрофилез с лимфопенией; в лейкоцитарной формуле детей с благоприятным исходом к 4м суткам в средних значениях процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов было в пределах допустимых значений - $45,6 \pm 3,2\%$ и $38,4 \pm 3,4\%$ соответственно; у детей с дальнейшим формированием ОНМК на 4е сутки сохранялся нейтрофилез, где среднее значение сегментоядерных нейтрофилов составило $67,0 \pm 4,8\%$ ($p=0,005$) и лимфопения, где среднее значение лимфоцитов равно $20,8 \pm 4,5\%$ ($p=0,01$);

3) высокий лейкоцитарный индекс интоксикации на 4е сутки в ОИТ; у детей с дальнейшим выздоровлением в указанный период значение ЛИИ говорит об интоксикации легкой степени, где среднее составило $3,4 \pm 0,8$ усл.ед.; пациенты с рассматриваемым церебральным осложнением к 4м суткам имели превышение уровня ЛИИ больше чем в 3 раза от нормы ($6,1 \pm 1,4$ усл.ед.) ($p=0,01$), что указывает на тяжелую степень интоксикации;

4) сниженный индекс иммунореактивности к 4м суткам в ОИТ; дети с неблагоприятным исходом в виде ОНМК имели тенденцию к снижению ИИР

на момент госпитализации и в динамике, так к 4м суткам у этой группы отмечен гипоэргический ответ организма и среднее значение индекса в 2 раза ниже минимального допустимого ($2,6 \pm 0,6$ усл.ед.); у группы сравнения ИИР к 4м суткам был в пределах допустимых значений со средним $6,2 \pm 0,9$ усл.ед. ($p=0,006$). Как и в первой группе, в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии апаллический синдром в исходе заболевания развивался только у одного больного. Исходя из малого количества наблюдений не представляется возможным определить предикторы развития апаллического синдрома. Однако, для больного с данным церебральным осложнением характерно: высокий нейтрофилез на момент госпитализации (сегментоядерные нейтрофилы 86,0%), тяжелая лимфопения на момент госпитализации (лимфоциты 9,0%), снижение индекса Гаркави в 4 раза от нормы к 4м суткам в ОИТ (0,1 усл.ед.).

Таблица 3.8. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для развития ОНМК в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	ОНМК	U-кр. Манна — Уитни
ИО (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	$465,1 \pm 8,4$; Me=476,0 (95%ДИ 448,1-482,1)	$303,4 \pm 52,2$; Me=303,5 (95%ДИ 185,4-421,4)	$p=0,00002$
Лимфоциты (%) на 4е сутки в ОИТ	$38,4 \pm 3,4$; Me=34,0 (95%ДИ 31,4-45,5)	$20,8 \pm 4,5$; Me=19,0 (95%ДИ 10,3-31,2)	$p=0,01$
ЛИИ (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	$3,4 \pm 0,8$; Me=3,3 (95%ДИ 1,8-5,0)	$6,1 \pm 1,4$; Me=5,6 (95%ДИ 2,9-9,2)	$p=0,01$
ИИР (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	$6,2 \pm 0,9$; Me=5,2 (95%ДИ 4,3-8,2)	$2,6 \pm 0,6$; Me=1,8 (95%ДИ 1,3-3,9)	$p=0,006$

Во второй группе исследования летальный исход наступил у одного пациента, в связи с этим также невозможно определить достоверные

предикторы. Необходимо отметить, что у этого больного имели место следующие отклонения клинико-лабораторных показателей: тяжелая лимфопения при поступлении за счет значительного прироста палочкоядерных нейтрофилов (лимфоциты 4%), выраженное снижение индекса Гаркави на 4е сутки в стационаре до 0,06 усл.ед, критическое нарастание ЛИИ к 4м суткам в стационаре до 35,1 усл.ед., снижение ИИР к 4м суткам до 1,7 усл.ед. У больных в группе COVID-19+MIS-C тяжелые церебральные осложнения наступили в трех случаях (1 пациент с абсцедированием головного мозга, 1 - с апаллическим синдромом, 1 - с ОНМК по ишемическому типу). С целью получения достоверных результатов при сравнении с группой сравнения (58 пациентов) все больные с неврологическими осложнениями были объединены в одну группу. При поражении ЦНС на фоне инфицирования SARS-CoV-2 в 6 случаях наступил летальный исход.

В третьей группе исследования для тяжелого течения заболевания с развитием церебральных осложнений выделены следующие лабораторные показатели (Таблица 3.9):

1) высокий лейкоцитоз, сохраняющийся к 7м суткам в ОИТ; у больных с благоприятным исходом, несмотря на гиперлейкоцитоз на момент госпитализации, в динамике показатель прогрессивно приходил в норму со средним значением к концу первой недели лечения в $11,2 \pm 0,7$ Г/л, в то время как у пациентов с осложнениями к 7м суткам лейкоцитоз в средних значениях достигал $20,1 \pm 3,6$ Г/л ($p=0,009$);

2) лимфопения, сохраняющаяся к 7м суткам в ОИТ; у всех больных COVID-19 на момент госпитализации имела место лимфопения, однако у пациентов с выздоровлением на 7е сутки процентное содержание лимфоцитов возвращалось к норме, где среднее составило $31,6 \pm 2,2$ %; несмотря на проводимую терапию, у больных с церебральными осложнениями к концу первой недели в стационаре сохранялась выраженная лимфопения со средним показателем в $14,0 \pm 4,0$ % ($p=0,05$);

3) снижение индекса Гаркави к 7м суткам в ОИТ; среднее значение показателя в группе сравнения в указанный период несколько превышало норму ($0,8 \pm 0,1$ усл.ед.), что указывает на нормальные адаптационные возможности организма в условиях стресса, а в группе церебральных осложнений индекс Гаркави к 7м суткам терапии сохранялся сниженным, где среднее составило $0,2 \pm 0,06$ усл.ед. ($p=0,05$).

Таблица 3.9. Клинико-лабораторные данные и лейкоцитарные индексы, характерные для церебральных осложнений в группе COVID-19+MIS-C

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

В группе COVID-19+MIS-C у больных с летальным исходом выделены следующие клинико-лабораторные критерии (Таблица 3.10):

1) критически низкое значение индекса оксигенации на момент госпитализации; в данной группе пациентов в 77,6% случаев (52 пациента) индекс оксигенации был менее 300 усл.ед., однако у больных с благоприятным исходом среднее значение показателя составило $265,2 \pm 17,9$ усл.ед., в то время как пациенты с дальнейшей летальностью были госпитализированы в состоянии глубокой гипоксии со средним значением ИО в $133,4 \pm 29,3$ усл.ед ($p=0,02$);

2) высокий лейкоцитоз, сохраняющийся к 7м суткам в ОИТ; как сказано выше, в группе сравнения уровень лейкоцитов в динамике приходил в норму, у детей с неблагоприятным исходом среднее значение лейкоцитов к концу первой недели лечения составило $20,0 \pm 3,6$ Г/л ($p=0,009$);

3) лимфопения, сохраняющаяся к 7м суткам в ОИТ; при неблагоприятном исходе среднее значение лимфоцитов в указанные сроки составило $15,5 \pm 3,1\%$, в то время как в группе сравнения показатель приходил в норму ($p=0,03$);

4) снижение индекса Гаркави к 7м суткам в ОИТ; среднее значение показателя в случае дальнейшего выздоровления несколько превышало допустимые значения, в то время как пациенты с дальнейшим летальным исходом к 7м суткам в стационаре имели сниженный индекс Гаркави, где среднее составило $0,2 \pm 0,04$ усл.ед. ($p=0,04$).

Таблица 3.10. Предикторы летального исхода в группе COVID-19+MIS-C

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	Летальный исход	У-кр. Манна — Уитни
ИО (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	$265,2 \pm 17,9$; Ме=218,7 (95%ДИ 229,4-300,9)	$133,4 \pm 29,3$; Ме=140,5 (95%ДИ 58,0-208,7)	$p=0,02$
Лейкоциты (Г/л) на 7е сутки в ОИТ	$11,2 \pm 0,7$; Ме=9,7 (95%ДИ 9,7-12,6)	$20,1 \pm 3,6$; Ме=19,3 (95%ДИ 8,6-31,7)	$p=0,009$
Лимфоциты (%) на 7е сутки в ОИТ	$31,6 \pm 2,2$; Ме=28,5 (95%ДИ 27,1-36,0)	$15,5 \pm 3,1$; Ме=15,5 (95%ДИ 5,5-25,4)	$p=0,03$
Индекс Гаркави (усл.ед.) на 7е сутки в ОИТ	$0,8 \pm 0,1$; Ме=0,5 (95%ДИ 0,6-1,0)	$0,2 \pm 0,04$; Ме=0,2 (95%ДИ 20,1-0,4)	$p=0,04$

РАЗДЕЛ 4. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У ДЕТЕЙ. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС

4.1. Алгоритмы диагностики острых инфекционных поражений ЦНС у детей. Критерии исключения нейроинфекции

Своевременная дифференциальная диагностика острых инфекционных поражений ЦНС крайне важна при поступлении ребенка в ОИТ, так как от ее адекватности и результатов зависит тактика терапии в целом и целесообразность назначения определенных групп препаратов, в частности.

У детей младшего возраста симптомы острого бактериального или вирусного менингита/ менингоэнцефалита легко спутать с токсической энцефалопатией на фоне тяжелой респираторной или кишечной инфекции. Выраженность неврологических нарушений может усиливаться на фоне перинатальных поражений ЦНС. У пациентов подросткового возраста трудности дифференциальной диагностики возникают в виду возможности употребления психоактивных веществ, алкоголя, медикаментов.

В случае, когда инфекционная природа поражения ЦНС не вызывает сомнений, важно иметь представление и предполагать вероятного возбудителя заболевания с целью своевременного назначения адекватной этиотропной терапии.

Для предположения острого инфекционного поражения ЦНС наиболее важными являются три синдрома. В общемозговой синдром входят жалобы на головную боль, рвота, генерализованные судорожные приступы, гиперестезия, нарушение сознания. Менингеальный синдром включает в себя ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига, верхний, средний и

нижний Брудзинского, Лессажа, светобоязнь, «позу легавой собаки». Очаговая симптоматика определяется при наличии дисфункции пар черепно-мозговых нервов, парезах, односторонней аносмии, мозжечковой атаксии, афазии и др. При наличии одного или нескольких симптомов из вышеперечисленных групп, а также их комбинации необходимо проводить дальнейшую полную дифференциальную диагностику.

Сбор анамнеза является одним из ключевых моментов. У законных представителей, лиц, сопровождающих ребенка или у самого ребенка, если позволяет возраст и состояние необходимо выяснить какие заболевания в течение последних двух недель переносил ребенок, контактные лица. Важными являются даже банальные симптомы, на которые родственники обычно не обращают внимания: отец неделю назад перенес ринофарингит (со слов родителя «немного болело, першило горло»), через 5 дней ребенок поступает в тяжелом состоянии с менингококксемией; 10 дней назад в гости приехала тетя с герпетическими высыпаниями на губах, ребенок был в контакте, а на данный момент госпитализирован с нарастающей очаговой симптоматикой и возможным герпетическим энцефалитом.

Необходимо учитывать сезонность возможных заболеваний и эндемичность местности по распространению того или иного возбудителя. Важно уточнить прививочный статус – вакцинация не предотвращает возможности инфицирования, однако значительно снижает риск.

Следующий этап – выявления у ребенка признаков инфекционного заболевания: высокая лихорадка, озноб, тахикардия, сменяющаяся брадикардией в зависимости от лихорадки, лейкоцитоз с лимфопенией, тахипноэ, гиперемия лица и слизистых.

В отсутствии признаков инфекционного процесса, а также данных анамнеза, которые можно связать с настоящим заболеванием следует предположить неинфекционную природу поражения ЦНС. Дифференциальную диагностику следует проводить: у детей до года с проявлениями перинатального поражения ЦНС (гипоксически-ишемического, гипоксически-

геморрагического, травматического), врожденными аномалиями развития ЦНС, в том числе ликвородинамическими нарушениями. Вне зависимости от возраста необходимо исключить острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому или ишемическому типу, закрытую черепно-мозговую травму (еще раз подробно уточнить анамнез!), наличие внутримозговых опухолей полушарий, выраженных сосудистых мальформаций, нейролейкоза.

Отдельным вопросом является диагностика поражения ЦНС на фоне дисметаболических нарушений. Диабетическая, печеночная, уремическая комы могут протекать с выраженным синдромом интоксикации, а также являться осложнением токсико-инфекционного процесса, что ложно наталкивает на мысль о нейроинфекции. Синдром Рея – редкое заболевание с высокой летальностью. В дифференциальной диагностике участвуют дети в возрасте 2–10 лет, у которых в анамнезе есть данные о приеме ацетилсалициловой кислоты. Для врача ОИТ трудность диагностики заключается в том, что в большинстве случаев, жаропонижающие ребенок принимал на фоне лихорадки инфекционного генеза, то есть в анамнезе текущему состоянию может предшествовать ветряная оспа, грипп, бактериальная кишечная инфекция, энтеровирусная инфекция и др. Ближе к подростковому возрасту следует уточнять анамнез на предмет острых отравлений и употребления химических веществ в целях токсикомании, суицида.

В этиологии нейротоксичности при острых отравлениях преобладают психофармакологические средства, этиловый спирт и его суррогаты, наркотические вещества, фосфорорганические соединения, угарный газ, цианиды. Итак, в случае наличия данных за инфекционный процесс, необходимо прибегнуть к люмбальной пункции и исследованию ликвора. Если по данным клинического анализа ликвора имеет место синдром воспалительных изменений ликвора (высокое давление, плеоцитоз, повышенное содержание белка, воспалительные диссоциации, гипер-, гипогликорахия), можно с уверенностью двигаться по пути инфекционного поражения ЦНС. В случае наличия симптомов из общемозговой и

менингеальной синдромальной групп, имеет место острый менингит. В случае присоединения к ним каких-либо проявлений энцефалитического синдрома, речь пойдет об остром менингоэнцефалите. Наличие или отсутствие у ребенка острых или хронических очагов инфекции поможет определить является нейроинфекция первичной или вторичной. В условиях отсутствия синдрома воспалительных изменений ликвора и наличии энцефалитического синдрома, очаговой симптоматики дифференциальная диагностика проводится между энцефалитом и энцефалитической реакцией. В случае полной регрессии симптомов на фоне терапии в течение 24 часов, стоит думать об энцефалитической реакции, если симптомы сохраняются или нарастают, необходимо заподозрить энцефалит. В условиях отсутствия синдрома воспалительных изменений ликвора и отсутствии энцефалитического синдрома, также в течение следующих 24 часов необходимо наблюдать за выраженностью общемозговых и/или менингеальных проявлений. Если симптоматика полностью регрессировала, у пациента имел место менингизм, в обратном случае необходимо вернуться к дифференциальной диагностике с неинфекционными поражениями ЦНС.

На Рисунке 4.1 представлен полный алгоритм дифференциальной диагностики острых инфекционных поражений ЦНС.

При бактериальном поражении ЦНС в клинической симптоматике в большей или меньшей степени обязательно присутствуют: интоксикационный синдром, общемозговой синдром, менингеальный синдром. У больных данной группы течение заболевания всегда тяжелое / крайне тяжелое. Лихорадка, сменяющаяся гипотермией, является плохим прогностическим признаком исхода заболевания. Важно помнить, что чем раньше от начала проявления заболевания произведен забор крови и ликвора для анализов, тем менее выраженных воспалительных изменений необходимо ожидать!

На Рисунке 4.2 представлен алгоритм дифференциальной диагностики бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов.

Рисунок 4.1. Алгоритм дифференциальной диагностики острых инфекционных поражений ЦНС

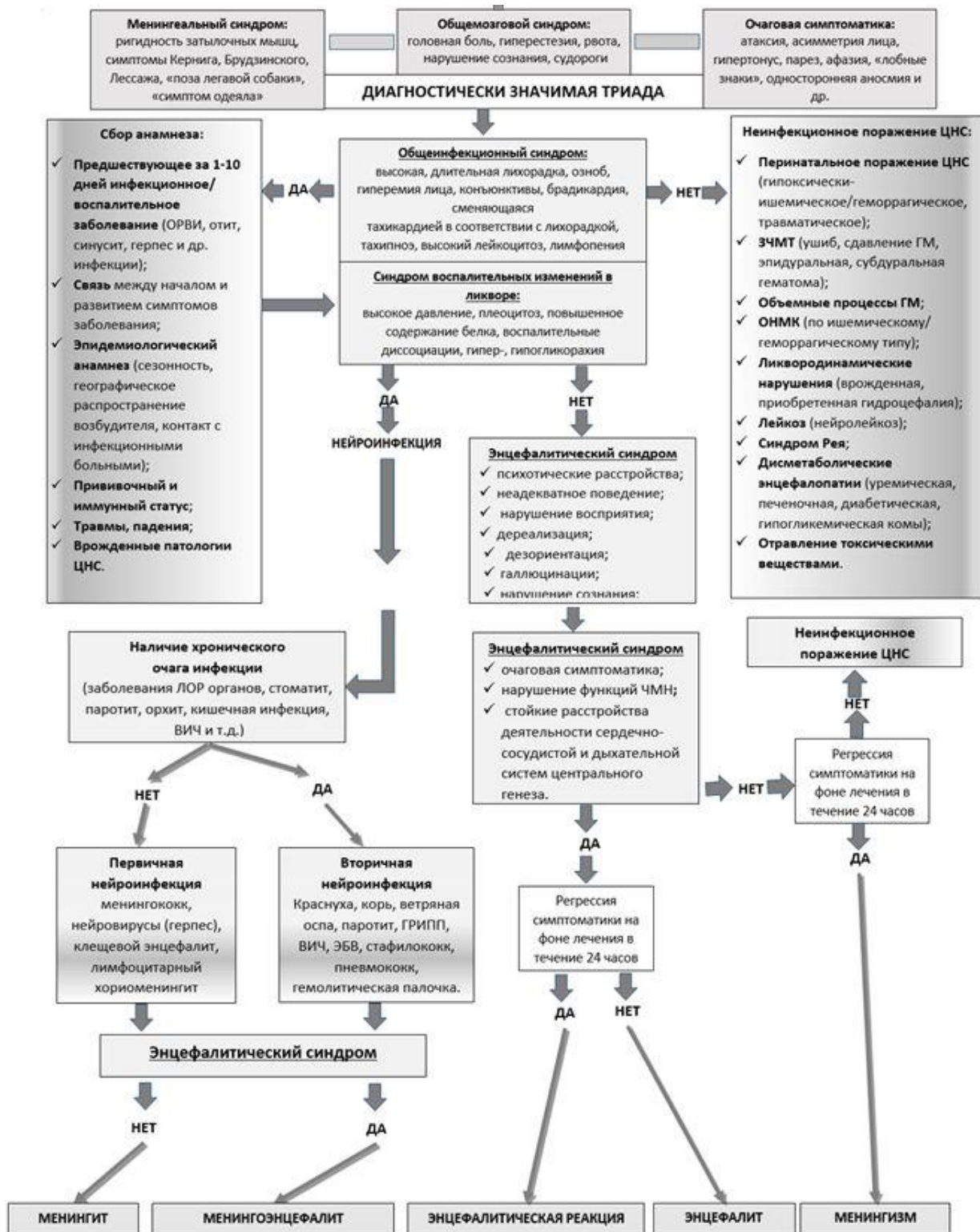
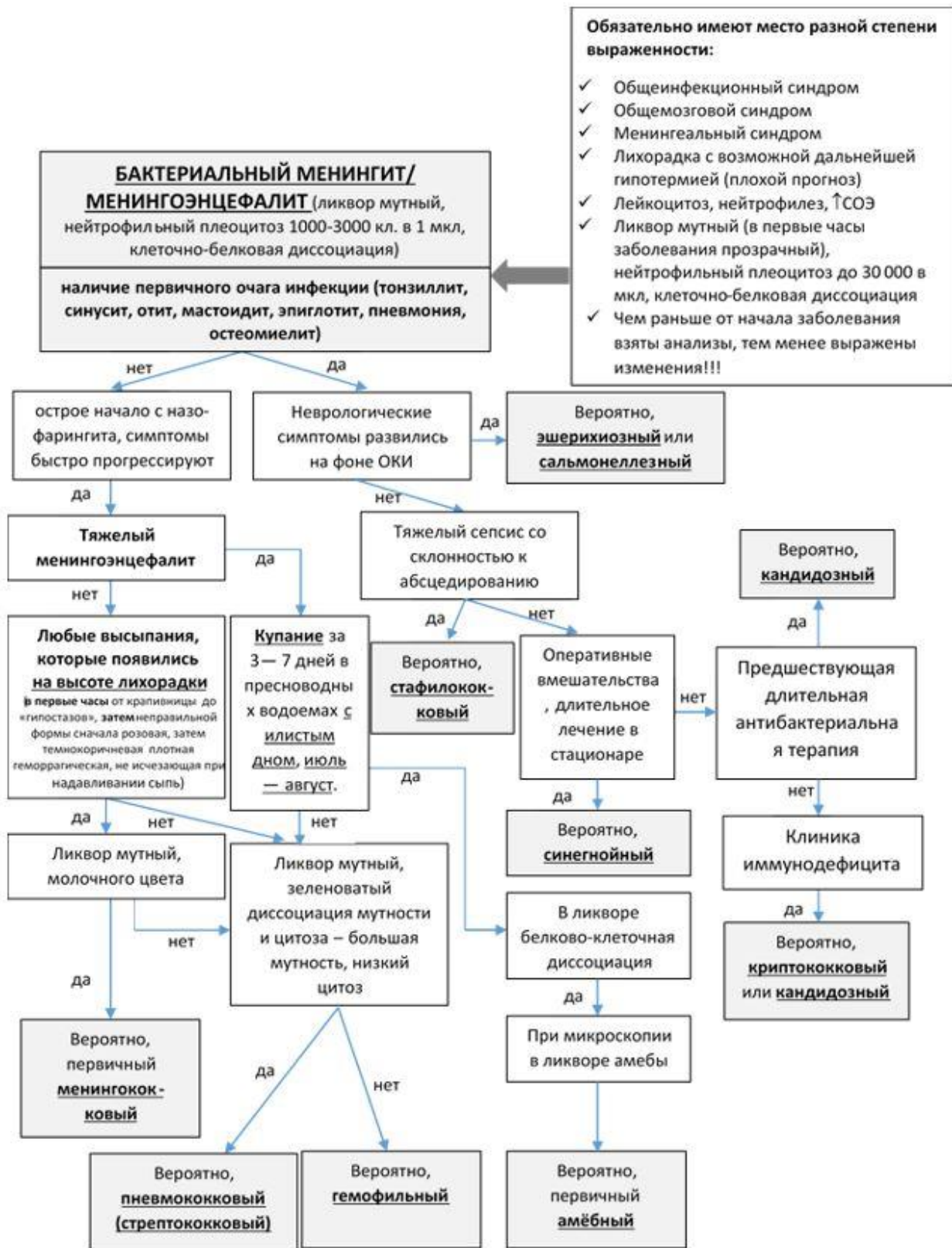


Рисунок 4.2. Алгоритм дифференциальной диагностики возбудителей бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов



Менингоэнцефалиты стафилококковой этиологии характеризуются склонностью к формированию абсцессов головного мозга и блока ликворных путей с развитием гидроцефалии, менингококковой этиологии – склонностью к надпочечниковой недостаточности, тяжелым расстройствам гемодинамики, пневмококковой этиологии – отеком головного мозга в 50% случаев к 4-5 дню заболевания, сальмонеллезной этиологии – слабым ответом на проведение массивной антибактериальной терапии с образованием септикопиемических очагов на коже и в мозговых оболочках.

Основную клинику серозных менингитов также составляет триада синдромов: общемозговой, менингеальный и очаговый, степень выраженности которых обуславливает тяжесть ликвородинамических нарушений. Преобладание того или иного синдрома напрямую зависит от этиологии заболевания: например, в случае энтеровирусных менингитов/менингоэнцефалитов общемозговые и очаговые симптомы выражены слабо, а преобладает менингеальный синдром, а в случае поражения ЦНС, индуцированных вирусом простого герпеса, ветряной оспы, клещевого энцефалита на первое место выходит общемозговая симптоматика, очаговые нарушения, а менингеальный синдром не выражен или вовсе отсутствует.

Определение возбудителя выявлением ДНК и РНК вирусов посредством ПЦР или IgM к возбудителю с помощью ИФА, а также проведение данных анализов только в условиях частной лаборатории делает процесс дифференциальной диагностики более длительным и занимает не менее 12-24 часов.

С целью оптимизации проведения диагностики вирусных поражений ЦНС «у постели» больного предложены алгоритмы дифференциальной диагностики наиболее часто встречаемых возбудителей на Рисунке 4.3.

Рисунок 4.3. Алгоритм дифференциальной диагностики возбудителя серозного менингита/ менингоэнцефалита по основным клиническим признакам

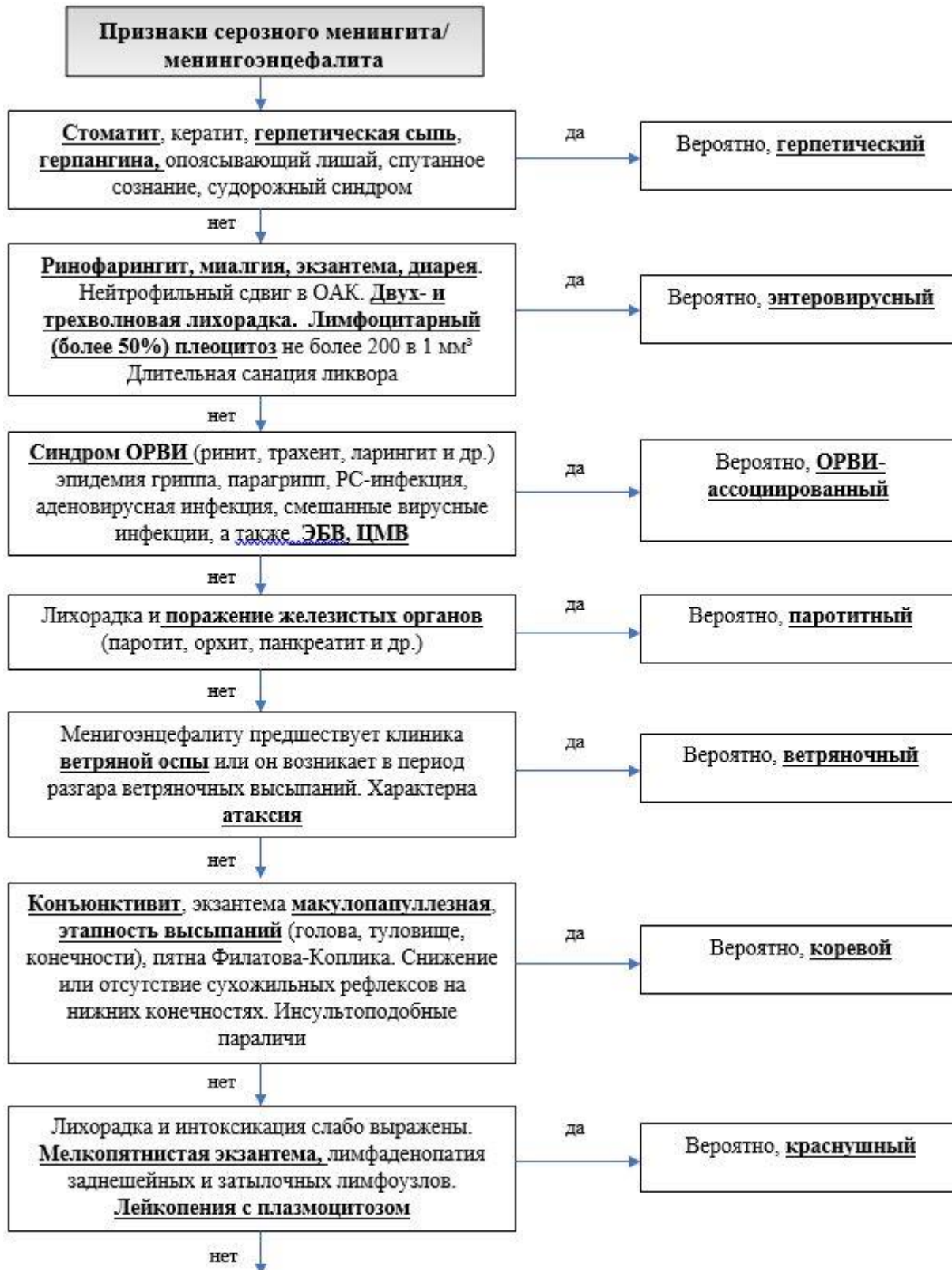
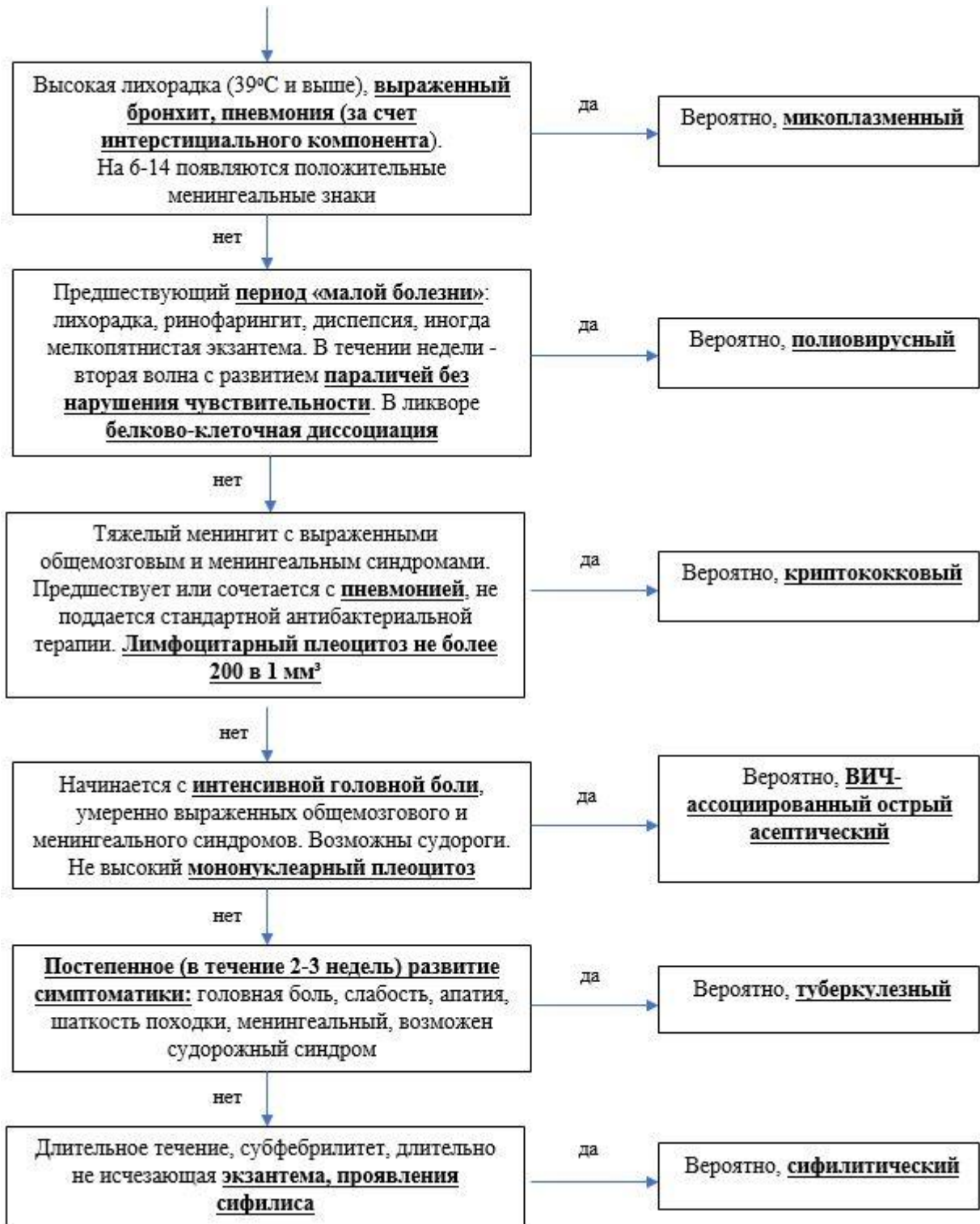


Рисунок 4.3(продолжение)



4.2. Анализ эффективности проведения интенсивной терапии у детей с острыми инфекционными поражениями ЦНС

4.2.1. Интенсивная терапия в группе бактериальных поражений ЦНС

Для оценки проводимой терапии в условиях ОИТ пациенты с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами разделены на 3 группы: группа выздоровления без неврологических осложнений (n=31), группа с церебральными осложнениями: абсцесс головного мозга, ОНМК, апаллический синдром (n=11) и группа пациентов с летальным исходом (n=5).

Антибактериальная терапия данной группе пациентов назначалась в среднем через 1,0-1,3 часа от момента госпитализации, после получения мутного ликвора с нейтрофильным плеоцитозом и клеточно-белковой диссоциацией. Стартовая схема антибактериальной терапии выбрана на основании результатов дифференциальной диагностики, используя алгоритмы раздела 4.1. Для начальной антибактериальной терапии использовались следующие комбинации препаратов:

- 1) цефтриаксон (100 мг/кг/сутки) являлся стартовой терапией у пациентов без энцефалитического синдрома и нарушения сознания; назначен в 23,4% случаев (11 пациентов), из которых 45,5% (5) в дальнейшем понадобилось назначение второго курса антибактериальной терапии;
- 2) цефалоспорин 3-4 поколения (80-100 мг/кг/сутки)+амикацин (30 мг/кг/сутки) включены в терапию в 47,7% случаев (21 пациент), из которых в 61,9% (13) отмечен благоприятный исход, и в 38,1% (8) церебральные осложнения и летальный исход;
- 3) цефтриаксон (100 мг/кг/сутки)+левомецетин (100 мг/кг/сутки) включены в терапию в случае клинической картины менингококковой инфекции (острое начало заболевания, высокая лихорадка, типичная геморрагическая сыпь, «мозговой крик», выраженные менингеальные знаки); комбинация назначена в 19,1% случаев (9 детей) из которых 44,4% (4) с неблагоприятным исходом и

55,6% (5) с выздоровлением; также все дети, которые получали цефтриаксон+левомицетин нуждались во втором курсе антибактериальной терапии;

4) пенициллин (800-1000 Ед/кг/сутки)+левомицетин (100 мг/кг/сутки) – назначение также имело место при клинической картине менингококковой инфекции в 10,6% случаев (5 пациентов) из которых все пациенты с благоприятным исходом, один ребенок нуждался во втором курсе антибактериальной терапии.

Исходя из проведенного анализа стартовой антибактериальной терапии в первой группе исследования, назначение комбинации пенициллин+левомицетин при подозрении на менингококковую инфекцию и комбинации цефалоспоринов 3-4 поколения+амикацин 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.

Вопрос смены антибиотика, при получении данных бактериологического посева, решался индивидуально в зависимости от эффективности эмпирической терапии.

В случае среднетяжелого течения и при необходимости второго курса в терапию был включен меропенем: в 14,9% случаев (7 детей) из которых 85,7% (6) с благоприятным исходом, 14,3% (1) с развитием осложнений.

У пациентов с затяжной санацией ликвора, сохраняющимся лейкоцитозом, показателями лейкоцитарных индексов, которые указывают на эндогенную интоксикацию, ухудшением состояния в виде нарастания неврологической симптоматики, нарушением функции дыхания второй курс антибактериальной терапии был в виде комбинации меропенема (40 мг/кг/сутки)+ванкомицина (40 мг/кг/сутки): комбинация включена в терапию в 23,4% случаев (11 пациентов) из которых 36,4% (4) с дальнейшим выздоровлением, 45,5% (5) с церебральными осложнениями и 18,2% (1) с

летальным исходом. У детей с тяжелым и крайне тяжелым течением была необходимость проведения третьего курса антибактериальной терапии (был назначен исключительно по результатам бактериологического посева с учетом чувствительности): метронидазол (30 мг/кг/сутки) в 6,4% случаев (3 ребенка) из которых 33,3% (1) с выздоровлением и 66,7% (2) с церебральными осложнениями; линезолид (30 мг/кг/сутки) в 4,3% (2 пациента) один из которых с дальнейшим выздоровлением, другой с абсцедированием головного мозга.

При необходимости второго и более курсов антибактериальной терапии, а также с учетом данных бактериологического посева, когда были выявлены в мазках грибы рода *Candida*, в терапию был включен флуконазол (стартовая доза 6 мг/кг/сутки, поддерживающая 3 мг/кг/сутки) курсом минимум 10 дней: в 44,6% случаев (20 детей) из которых 55,0% (11) с благоприятным исходом, 30,0% (6) с развитием церебральных осложнений и 15,0% (3) с летальным исходом.

Ацикловир (45 мг/кг/сутки) был включен в терапию в следующих случаях: в условиях, когда противопоказана люмбальная пункция и затруднена диагностика бактериальной этиологии процесса, когда, несмотря на наличие гнойного ликвора и клинической картины гнойного менингита/менингоэнцефалита, у пациента имели место симптомы герпетической инфекции (характерные высыпания на слизистых, опоясывающий лишай). Ацикловир был назначен в 14,9% (7 пациентов). Препарат был отменен сразу после установления бактериальной этиологии процесса.

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 случае включения в терапию дексаметазона, препарат всегда вводился через 5-10 минут после введений антибиотика, лишь в случае подозрения менингококковой инфекции, дексаметазон был введен за 20-30 минут до введения антибиотика.

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 ИТШ и/или отека головного мозга, поэтому удельный вес детей с выздоровлением (56,7%), можно расценивать как удовлетворительный результат от проведенной гормональной терапии.

При септических состояниях в терапию включены следующие иммунобиологические препараты: иммуноглобулин G человеческий нормальный (иммуновенин) и антистафилококковый иммуноглобулин (АСИГ). АСИГ применялся только в тех случаях, когда данные бактериологического посева указывали на наличие золотистого стафилококка, а течение заболевания пациента являлось тяжелым с риском абсцедирования и высокой вероятностью развития септического состояния. АСИГ курсом в 3 инъекции получили 8,5% пациентов (4 человека) из которых 75,0% с наступлением благоприятного исхода, и 25% с дальнейшим развитием абсцесса головного мозга.

По результатам вычисления интегральных лейкоцитарных индексов (индекс Гаркави, индекс иммунореактивности, лимфоцитарный индекс) у септических больных отмечается дефицит как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Иммуновенин был включен в терапию курсом 3-5 дней в дозе 0,4 г/кг/сутки (не более 1,25 г/сутки) в 21,3% (10 пациентов) из которых 60,0% (6) с благоприятным исходом, 20,0% (2) с церебральными осложнениями и 20,0% (2) с летальным исходом.

В отношении детей, у которых в исходе заболевания абсцедирование головного мозга или ОНМК, включение в терапию иммуновенина уменьшало

длительность лечения в ОИТ в среднем на $5,1 \pm 1,3$ день ($p=0,0001$): 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.

В первой группе исследования у детей с благоприятным исходом заболевания, которые получали иммуновенин, 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.

Альбумин применялся в случае гипопроотеинемии, гемодинамических расстройств, отека мозга (как осмотический диуретик). Назначен в 46,8% случаев (22 пациента) из которых в 50,0% (11) наступил благоприятный исход, в 40,9% (9) развились церебральные осложнения, в 9,1% (2) наступил летальный исход.

При выраженных гемодинамических расстройствах, в условиях, когда инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов не купировала гипотензию, возникала необходимость включения в терапию вазопрессоров (допамин или допамин в комбинации с адреналином) и перевод ребенка на ИВЛ. Так, в продленной инфузии допамина нуждались 4,3% (2 детей), в обоих случаях дальнейшее формирование церебральных осложнений. В продленной инфузии допамина+адреналина нуждались 8,5% (4 пациента) из которых 25,0% (1) с развитием неврологических нарушений и 75,0% (3) с летальным исходом.

С целью улучшения реологических свойств крови, поддержания адекватной микроциркуляции головного мозга, легких и почек активно применялись инфузии гепарина в профилактической дозе (100 Ед/кг каждые 4 часа). Гепарин в профилактической дозе 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 – у всех больных гепаринотерапия в обязательном порядке была продолжена, доза частота и метод введения, несмотря на развитие ДВС оставались неизменными.

Пациенты данной группы нуждались в обширной симптоматической терапии. Так, при септическом шоке с развитием ДВС синдрома в терапию были включены консервированная свежемороженая плазма в 14,9% (7 детей) из которых 14,3% (1) с благоприятным исходом, 42,9% (3) с формированием церебральных осложнений и 42,9% (3) случаев с летальным исходом.

При выраженном синдроме ликворной гипертензии в терапию был включен диакарб по схеме «+++» в комбинации с аспаркамом. Зачастую дегидратационную терапию диакарбом получали дети с активной общемозговой симптоматикой и слабо выраженным энцефалитическим синдромом: 19,1% (9 пациентов) из которых 77,8% (7) с дальнейшим выздоровлением и 22,2% (2) с развитием церебральных осложнений.

При прогрессирующей симптоматике отека головного мозга, исключительно на фоне адекватного инфузионной терапии с целью умеренной дегидратации фуросемид был включен в терапию в 19,1% случаев (9 детей) из которых 33,3% (3) с выздоровлением, 44,4% (4) с дальнейшими осложнениями и 22,2% (2) с летальным исходом. Также с целью купирования отека головного мозга в терапию была включена 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) в 12,7% случаев (6 детей). У пациентов, получавших лечение в период 2018 – 2021 гг. данная комбинация не применялась ввиду отсутствия L-лизина эсцината в аптечной сети.

Для купирования судорожного статуса, судорожной готовности, а также перевода таких пациентов на ИВЛ и синхронизации с дыхательным аппаратом в терапию включены: тиопентал натрий (нагрузочная доза 6 мг/кг, поддерживающая – 2-3 мг/кг/час), натрий оксидат (болюс 50-70 мг/кг, продленная инфузия 10 мг/кг/час), вальпроевая кислота (Конвулекс) (30

мг/кг/сутки). При назначении препаратов вальпроевой кислоты у детей необходимо учитывать риски развития кровотечений при тромбоцитопении, проявлениях ДВС-синдрома, гипоальбуминемии. Одновременное применение вальпроатов с меропенемом способствует резкому снижению концентрации вальпроатов в крови. Конвулекс получали 12,8% пациентов (6 детей), в продленной инфузии натрия тиопентала нуждались 6,4% (3 пациента).

4.2.2. Интенсивная терапия в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатией пациенты также были разделены на три подгруппы: выздоровление без неврологических осложнений (n=40), с церебральными осложнениями (n=13), с летальным исходом (n=1).

В случае детей с токсической энцефалопатией на фоне острой кишечной инфекции или инфекции дыхательных путей антибактериальная терапия являлась этиотропной. У таких детей стартовыми антибиотиками чаще всего являлась комбинация цефалоспоринов 3-4 поколения (50-80 мг/кг/сутки) с амикацином (15 мг/кг/сутки). При вирусных поражениях ЦНС антибактериальная терапия была назначена только в случае наличия признаков вторичной бактериальной инфекции. Трудность диагностики заключается в том, что серозный менингит может быть вызван как вирусным агентом, так и бактериальным (например, боррелия). У всех пациентов на момент госпитализации присутствовал общеинфекционный синдром, стартовой эмпирической АБ-терапией являлся цефтриаксон.

Во второй группе цефтриаксон (80 мг/кг/сутки) назначен в 90,7% случаев (49 детей) из которых 75,5% (37) с дальнейшим благоприятным исходом, 22,4% (11) с развитием церебральных осложнений, 2,1% (1) с летальным исходом. Терапия амикацином проведена в 44,4% (24 пациента) из которых с благоприятным исходом 79,2% (19), с развитием осложнений 16,7% (4), с летальным исходом 4,1% (1). В случае необходимости второго курса,

меропенем (20-30 мг/кг/сутки) был назначен в 29,6% (16 пациентов) из которых 50,0% (8) с благоприятным исходом и 50,0% (8) дальнейшим развитием неврологических нарушений; ванкомицин (40 мг/кг/сутки) включен в терапию в 7,4% случаев (4 пациента) из которых 50,0% (2) с благоприятным исходом. Для пациентов группы вирусных поражений ЦНС единственным препаратом этиотропной терапией выступал ацикловир (45 мг/кг/сутки) – был назначен в 37,1% случаев (20 детей). Ацикловир 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% (11 детей) наступило выздоровление, в 45% (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 единственном случае тяжелого гриппозного энцефалита этиотропная терапия заключалась в назначении осельтамивира. В остром периоде заболевания пациенты с тяжелым течением вирусного энцефалита/менингоэнцефалита и наложением вторичной бактериальной инфекции нуждались в заместительной терапии иммуновенином (0,4 г/кг/сутки): включен в 22,2% пациентов (12 детей) из которых 50,0% (6) с благоприятным исходом, у остальных 50% (6) в исходе заболевания осложнение в виде ОНМК. Достоверной корреляции применения препарата с длительностью терапии в ОИТ или наступлением осложнений во второй группе не обнаружено.

У детей с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания, в случае гемодинамических расстройств и угрозе развития отека головного мозга в терапию была включена инфузия альбумина 10% (10 мл/кг): в 25,9% случаев

(14 пациентов) из которых 42,9% (6) с благоприятным исходом, 50,0% (7) с развитием церебральных осложнений и 7,1% (1) с летальным исходом. Коррекция гиповолемии, нарушения электролитных расстройств, эксикоза в большинстве случаев происходила у пациентов с токсической энцефалопатией на фоне ОКИ и, в меньшей степени, у пациентов с вирусными поражениями ЦНС. Инфузию глюкозо-солевых растворов получили 53,7% пациентов (29 детей) из которых 82,8% (24) с дальнейшим выздоровлением и 17,2% (5) с неврологическими осложнениями. Дексаметазон не использовался у пациентов с токсической энцефалопатией, однако был назначен у детей с тяжелым течением вирусного менингита/менингоэнцефалита в 78,5% случаев (33 ребенка), из которых с 66,7% (22) выздоровлением, 33,3% (11) с неблагоприятным исходом. Введение дексаметазона является противоречивым и назначение препарата обосновано в индивидуальных случаях по решению лечащего врача, так как препарат способствует уменьшению отека мозга, однако иммуносупрессия может вызвать усиленную репликацию вируса с последующим ухудшением заболевания. Дексаметазон был назначен в дозе 0,15-0,2 мг/кг/сутки в 3 приема. Длительность курса составила не более 5 дней.

Как в группе бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов, так и при вирусной этиологии заболевания у пациентов с тяжелым течением активно применялся гепарин (100 Ед/кг каждые 4 часа) с целью улучшения реологии крови и микроциркуляции. Гепарин в профилактической дозе был назначен 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. При вирусных поражениях ЦНС характерна избыточная продукция ликвора в желудочках мозга и субарахноидальном пространстве за счет раздражения сосудистых сплетений. По причине повышенного артериального давления возникает нарушение венозного оттока, а из-за высокой проницаемости ГЭБ происходит интратектальное нарастание белка и натрия. Эти обстоятельства обуславливают применение дегидратационной терапии и сосудистых препаратов. У 38,5% (5 детей) случаев с развитием ОНМК по

ишемическому или геморрагическому типу в терапию была включена инфузия магния сульфата. Ионы магния снижают чувствительность эндотелиоцитов к вазоконстрикторным воздействиям, способствуют восстановлению нормальной сосудистой реактивности и артериального давления. Пациентам с цереброваскулярными нарушениями магния сульфат был назначен в дозе 50-75 мг/кг/сутки в составе продленной инфузии раствора глюкозы 10%. Дегидратационная терапия с целью купирования ликворно-гипертензионного синдрома, профилактики и лечения отека мозга состояла из комбинации диакарба с аспаркамом, фуросемида. Диакарб в большинстве случаев применялся у пациентов со слабо выраженным энцефалитическим синдромом и активной общемозговой симптоматикой: в 31,5% выздоровлением и 11,8% с последующим развитием осложнений. Фуросемид был включен в терапию в случае наличия симптомов отека головного мозга: в 9,2% случаев (5 пациентов), все дети с дальнейшими церебральными осложнениями. 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) при отеке головного мозга был включен в терапию в 12,9% случаев (7 пациентов). Также как и в первой группе, комбинация имело место в терапии у пациентов только в период 2016 – 2018 гг. При наличии судорожной готовности, судорожного статуса в терапию была включена продленная инфузия ковулекса: в 14,8% (8 детей) из которых 25,0% (2) с благоприятным исходом и 75,0% (6) с церебральными нарушениями. С целью купирования судорожного синдрома, а также синхронизации пациента с аппаратом ИВЛ в терапии имели место: тиопентал натрий (в 3,7% случаев, все больные с церебральными осложнениями), натрия оксибат (в 12,9% случаев из которых 57,2% с благоприятным исходом и 42,8% с церебральными нарушениями), аминазин (в 7,4% случаев, все дети с дальнейшими церебральными осложнениями).

4.2.3. Интенсивная терапия в группе COVID-19+MIS-C

При описании проведенной интенсивной терапии у пациентов в группе COVID-19+MIS-C также оценивались три подгруппы: выздоровления (n=58),

церебральных осложнений ($n=3$), летального исхода ($n=6$). В группе COVID-19+MIS-C этиотропная терапия не проводилась. В случае, когда возбудителем заболевания является SARS-CoV-2, антибактериальная терапия показана при клинико-лабораторных признаках вторичной бактериальной инфекции. В третьей группе на момент госпитализации в ОИТ 47,8% (32 пациента) уже получали антибактериальную терапию в течение 2-3 дней. 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 80,6% (50) в комбинации с амикацином (15 мг/кг/сутки) в 69,4% (43) или ванкомицином (40 мг/кг/сутки) в 17,7% (10). Противогрибковая терапия флуконазолом (стартовая доза 6 мг/кг/сутки, поддерживающая 3 мг/кг/сутки) была проведена в случае необходимости второго курса антибактериальной терапии, при наличии у пациента признаков кандидоза, по результатам бактериологического посева. Флуконазол назначен в 38,8% случаев (26 больных), из которых в 88,4% (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). Во всех 7 случаях развития мультисистемного воспалительного синдрома пациенты получили инъекцию тоцилизумаба (Актемра). Все случаи MIS-C с благоприятным исходом. Иммуновенин был включен в терапию 4 из 7 пациентам с MIS-C и наличием Кавасаки-подобного синдрома. Длительность курса заместительной терапии иммуноглобулином составила 3-5 дней. Эти же пациенты получали ацетилсалициловую кислоту. Дексаметазон в дозе 0,2 – 0,3 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 ($p=0,01$). Гепарин под контролем коагулограммы 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. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания гепарин назначен в профилактической дозе 100 Ед/кг каждые 4-6 часов. У больных с мультисистемным воспалительным ответом гепарин включен в терапию в виде постоянной инфузии в дозе 25 тыс.Ед/кг/сутки. У детей, госпитализированных с MIS-C и Кавасаки-подобным синдромом отмечены обильная мелкопятнистая геморрагическая сыпь, кровоизлияния в склеры, кровоточивость слизистых полости рта. КСЗП была включена в терапию 4 из 7 пациентам. В коррекции гемодинамических нарушений с помощью вазопрессоров (допамин) нуждался 1 пациент с MIS-C, дальнейший исход благоприятный. Конвулекс, тиопентал натрия, натрий оксидат и аминазин получал один пациент с целью купирования судорожного синдрома и синхронизации с аппаратом ИВЛ. В исходе заболевания у этого больного – развитие апаллического синдрома. Исходя из анализа проведенной терапии в условиях ОИТ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания с учетом наступившего исхода, выделены ключевые моменты

этиологической, патогенетической и симптоматической терапии для каждой группы исследования (Таблица 4.1).

Таблица 4.1. Терапия в условиях ОИТ в зависимости от этиологии поражения ЦНС

Терапия	Бактериальные поражения ЦНС	Вирусные поражения ЦНС+ токсическая энцефалопатия	COVID-19+MIS-C
Этиотропная	Стартовая: Левомецитин+ пенициллин (при подозрении на менингококк); Цефалоспорины 3-4 поколения + амикацин (при подозрении на пневмококк энтерококк); 2 курс: меропенем/ меропенем+ ванкомицин Гентамицин э/л (при множественных абсцессах мозга, длительной волнообразной санации ликвора)	При вирусном энцефалите/ менингоэнцефалите: всегда Ацикловир (до исключения герпетической/ ветряночной этиологии); При вторичном гриппозном поражении – Осельтамивир; Нейротоксикоз на фоне ОКИ, смешанной вирусно-бактериальной респираторной инфекции – цефалоспорины 3-4 поколения + амикацин	Рекомбинантный интерферон альфа (назальная или ректальная форма, имеет предположительный эффект в начальную стадию заболевания, в условиях ОИТ в группе исследования опыта применения не было)
		Антибактериальная терапия ТОЛЬКО в случае наличия признаков вторичной бактериальной инфекции! В случае антибактериальной неизбежной АБ-терапии:	
		Цефалоспорины 3-4 поколения →карбопенемы	Цефалоспорины 3-4 поколения+амикацин/ ванкомицин
	Флуконазол (при кандидозе, необходимости 2 курса АБ-терапии, положительного бактериологического посева)		
Патогенетическая	Дексаметазон (только в случае адекватного назначения эмпирической антибактериальной терапии, при ИТШ обязательно!); Иммуноглобулин (назначить как можно раньше, в случае крайне тяжелого течения, сепсиса, септицемии); АСИГ* (после результата	Иммуноглобулин (при тяжелом течении вирусной этиологии, наложении бактериальной инфекции – снижает риск осложнений и летального исхода);	Дексаметазон (MIS-C/ тяжелый ОРДС - 0,3 мг/кг/сутки); Иммуноглобулин (MIS-C, Кавасаки-подобный синдром); Тоцилизумаб (Актемра) (MIS-C, контроль СРБ, ЛДГ, ферритина, Д-димера, АЛТ, АСТ, ИЛ-6).

Терапия	Бактериальные поражения ЦНС	Вирусные поражения ЦНС+ токсическая энцефалопатия	COVID-19+MIS-C
	Гепарин (под контролем коагулограммы для улучшения реологии крови и профилактики тромбообразования, показан во всех стадиях ДВС)		Гепарин (в профилактической дозе при среднетяжелой форме; при тяжелой форме и MIS-C – 25 тыс.ед/кг/сутки каждые 6 часов или непрерывным титрованием) Фрагмин (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, высокий риск тромботический осложнений)
	Своевременный перевод на ИВЛ с целью предотвращения гипоксического поражения головного мозга (при отеке мозга возможна умеренная гипервентиляция) Кристаллоиды (глюкоза 5%, глюкоза 10%, р-р Рингера) под контролем баланса жидкости! Коллоиды – Альбумин!		
Симптоматическая	КСЗП** , викасол (при ДВС) Эритроцитарная масса, тромбоконцентрат (по показаниям)	Магния сульфат (снижает АД, риск развития отека головного мозга, как цитопротектор)	КСЗП** (в случае геморрагического синдрома при MIS-C) Ацетилсалициловая кислота (детям старше 15 лет при Кавасаки-подобном синдроме)
	Фуросемид (борьба с отеком мозга под контролем КЩР и электролитов) Диакарб+аспаркам (купирует синдром ликворной гипертензии)		
	Допамин→допамин+адреналин (гемодинамические расстройства, гипотония без ответа на инфузионную терапию)		
	Натрия оксидат/тиопантал натрий (быстрое купирование судорожного статуса, судорожной готовности, синхронизация с аппаратом ИВЛ) Конвулекс в виде продленной инфузии (купирует судорожную готовность в отдаленном периоде, максимальная концентрация через 2-3 часа от начала введения) Амназин не рекомендован (т.к. является вазодилататором)		

* Антистафилококковый иммуноглобулин ** Консервированная свежемороженая плазма

РАЗДЕЛ 5. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦНС

Для построения моделей прогноза развития церебральных осложнений ориентировались на содержательный анализ, результаты которого представлены в разделах 3.2, 3.3 и 3.4. Из данных выбрана часть переменных, влияние которых имеет наибольший вес в формировании церебральных осложнений. Вторая часть значений, вошедших в уравнение, была подобрана при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа. Оценивая комплексное влияние лабораторных показателей крови, мочи, интегральных лейкоцитарных индексов и шкалы оценки полиорганной дисфункции на клинический исход, были построены математические модели прогноза риска церебральных осложнений. Из большого количества уравнений, представленных в результате многофакторного регрессионного анализа отобрано по одному для прогнозирования исследуемого явления в каждой группе. Каждое уравнение имело оптимальное значение показателя корректности прогноза модели - более 80%. 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. При введении в практику нижеизложенных математических моделей

прогноза риска неврологического дефицита, необходимо акцентировать внимание, что в исследовании рассмотрены последствия перенесенного заболевания в виде апаллического синдрома, абсцесса головного мозга и ОНМК по геморрагическому или ишемическому типу. Также необходимо учитывать, что каждая исследуемая группа имеет свое наиболее встречаемое осложнение: для бактериальных поражений ЦНС среди осложнений абсцедирование головного мозга встречается в 63,3% случаев; для вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии в случае угрозы церебральных нарушений в 83,3 % случаев наступит ОНМК; в группе COVID-19+MIS-C не удалось выявить специфичности и закономерности развития тяжелых церебральных дисфункций – в равной степени встречались все изучаемые осложнения.

5.1. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с бактериальными поражениями ЦНС

В математическую модель прогноза риска развития церебральных осложнений на фоне бактериального поражения ЦНС вошли четыре независимые переменные: уровень лимфоцитов на 4е сутки в ОИТ, лимфоцитарный индекс на момент госпитализации, уровень мочевины на момент госпитализации, суммарный балл шкалы pSOFA на момент госпитализации (Таблица 5.1).

Таблица 5.1. Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска неврологического дефицита при БМ

Код	Переменные	Значение переменных	В	χ^2 Вальда	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)
X ₁	Лимфоциты в 4е сутки	N=35-65 %	0,03	0,42	0,05	1,03	0,95-1,11

Продолжение Таблицы 5.1							
X ₂	Лимфоцитарный индекс в 1е сутки	N=0,41±0,03	1,04	0,67	0,04	2,83	0,22-36,71
X ₃	Уровень мочевины в 1е сутки	N=1,8-6,4 мкмоль/л	- 0,59	3,547	0,05	0,5	0,29-1,04
X ₄	pSOFA	N=0 баллов	- 1,04	7,87	0,005	0,35	0,17-0,75
b ₀	Константа	-	5,79	5,39	0,02		

Примечание: *B* - коэффициент регрессии, *P* - достигнутый уровень статистический значимости для статистики χ^2 Вальда, *Exp (B)* - отношение шансов (ОШ), 95% ДИ для *Exp (B)* - 95% доверительный интервал для ОШ.

Подставив значения коэффициентов регрессии $b_0 - b_4$ из таблицы 5.1, получили окончательное уравнение риска (P) церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС:

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

где x_1 - лимфоциты (%) на 4е сутки в 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.

В таблице 5.2 приводятся результаты классификации спрогнозированного и фактического неврологического дефицита в группе бактериальных поражений ЦНС в результате применения математической модели.

В данной таблице представлены наблюдаемые и прогнозируемые значения зависимой переменной по результатам логистического регрессионного анализа. Прогнозируемая вероятность наличия неврологического дефицита совпадает с реальными результатами в 81,8% случаев (чувствительность), в группе пациентов с прогнозируемой

вероятностью отсутствия церебральных осложнений совпадение с реальными данными составляет 80,9% (специфичность). Предсказательная способность математической модели (точность) составляет 83,3 %, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда=29,28, $p=0,00001$. Таким образом, многофакторная математическая модель характеризуется достаточной специфичностью, то есть способностью правильно определять пациентов с благоприятным исходом, а так же чувствительностью, то есть способностью правильно определять наличие неврологических осложнений в результате перенесенного заболевания.

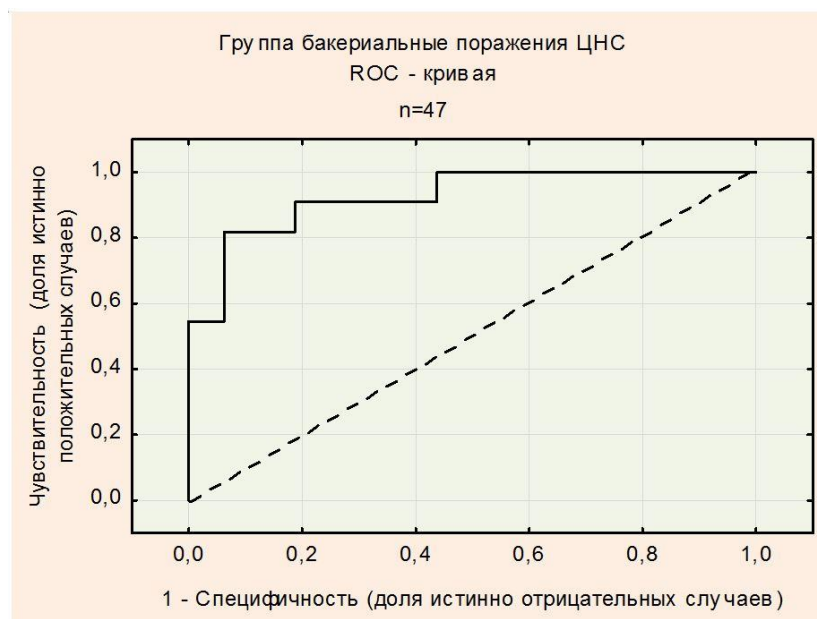
Таблица 5.2. Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе бактериальные поражения ЦНС

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	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
			Ложный	2	

Дискриминирующую способность математической модели оценивали при помощи ROC-кривой (Рисунок 5.1).

Показатель площади AUC под ROC-кривой используют для анализа дискриминирующей способности математической модели. В представленной математической модели показатель AUC 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.

Независимые переменные, входящие в состав математических моделей прогноза, имеющие значения $ОШ > 1,0$ называются факторами риска, значения $ОШ < 1,0$ носят название протективных переменных.

Рисунок 5.1. ROC-кривая прогностической эффективности модели

В математической модели прогноза церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС наиболее значимым фактором риска является лимфоцитарный индекс при поступлении, при этом ОШ составляет 2,83 (95% ДИ 0,22-36,71). Так, в группе лиц, с повышенным значением ЛИ в первые сутки, при неизменных значениях других переменных в модели, риск развития неврологических последствий выше почти в 3 раза, по сравнению с пациентами с нормальными значениями индекса. На втором ранговом месте по значимости в формировании риска – уровень лимфоцитов на 4е сутки в ОИТ, при этом ОШ составляет 1,03 (95% ДИ 0,95 – 1,11). При выраженной лимфопении к 4м суткам у пациентов первой группы, при неизменных значениях других переменных в модели, риск развития осложнений выше в 1,03 раза, по сравнению с пациентами с лимфоцитами в пределах нормы. Среди протективных переменных в вышеописанной математической модели первое место занимает оценка по шкале pSOFA, где ОШ равно 0,35 (95% ДИ 0,17-0,75). У пациентов без нарушений органов и систем, которые оцениваются по данной шкале на 65% ($100 - (100 \times \exp(B)) = 100 - (100 \times 0,35) = 50,0$), меньше риск развития церебральных осложнений. На втором ранговом месте находится уровень мочевины на момент госпитализации с ОШ равным 0,5 (95% ДИ 0,29 –

1,04). Так, риск развития неврологического дефицита на 50% ($100 - (100 \times \exp(B)) = 100 - (100 \times 0,5) = 50,0$), ниже у больных с нормальным уровнем мочевины, чем у пациентов, с повышенным показателем.

В Таблице 5.3 указаны возможные варианты коррекции терапии с учетом данных математической модели риска осложнений в первой группе.

Таблица 5.3. Рекомендации по коррекции терапии по результатам математического прогнозирования риска церебральных осложнений при бактериальных поражениях ЦНС

Показатель	Значение	Терапия
Лимфоциты в 4е сутки (%)	Лимфопения за счет преобладания гранулоцитов – септическое состояние, дефицит гуморального звена иммунитета.	1. Пересмотреть схему эмпирической АБ-терапии не позднее 4х суток в ОИТ при сохраняющейся на прежнем уровне или нарастающей лимфопении.
Лимфоцитарный индекс (усл.ед.) на момент госпитализации	Снижение показателя – вторичный иммунодефицит за счет избыточного потребления факторов клеточного и гуморального иммунитета. Оценить в комплексе с ЛИИ: высокий ЛИИ+ сниженный ЛИ - тяжелая интоксикация с клеточным и гуморальным иммунодефицитом.	1. Подбор эмпирической АБ-терапии с учетом возможного возбудителя (алгоритмы диагностики в разделе 4.1); 2. Дезинтоксикация в режиме дегидратации растворами натрия хлорида 0,9%, глюкозы 10% контролем баланса жидкости; 3. Решить вопрос о заместительной иммунотерапии (Ig G человеческий нормальный)

<i>Продолжение Таблицы 5.3.</i>		
Уровень мочевины (ммоль/л) на момент госпитализации	Повышенное значение в случаях: нарушения функции почек, ИТШ, распада белков тканей	1. Раннее начало инфузионной терапии. 2. Поддержание АДср.* на уровне возрастной нормы с целью адекватного обеспечения почечной перфузии. 3. Своевременное включение в терапию вазопрессоров в случае необходимости купирования гипотензии и улучшения почечной микроциркуляции
рSOFA (суммарный балл) на момент госпитализации	Высокий балл шкалы увеличивает риск церебральных осложнений. При бактериальном поражении ЦНС тяжесть состояния чаще всего обусловлена: 1- нарушением сознания; 2 – дыхательными расстройствами; 3 – гемодинамическими расстройствами.	1. Ранний перевод пациента на ИВЛ предотвращает гипокически-ишемические поражения мозга. 2. Коррекция гемодинамики инфузией кристаллоидов, коллоидов, при неэффективности включение в терапию вазопрессоров

*Артериальное давление среднее

5.2. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией

В состав математической модели для прогноза риска неврологических осложнений в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии вошли четыре независимые переменные: длительность заболевания в днях, суммарный балл шкалы рSOFA на момент госпитализации, уровень лейкоцитов на 4е сутки в ОИТ, гематологический показатель интоксикации на 4е сутки в ОИТ (Таблица 5.4).

Таблица 5.4. Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска неврологического дефицита при поражениях ЦНС вирусной этиологии и токсической энцефалопатии

Код	Переменные	Значение переменных		B	χ^2 Вальда	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X ₁	День заболевания	Значение показателей	Значение в днях	-0,14	1,96	0,01	0,87	0,72-1,06
X ₂	Шкала pSOFA при поступлении		N=0 баллов	-0,49	8,31	0,004	0,62	0,44-0,86
X ₃	Лейкоциты в 4е сутки		N=4,5-9,5 Г/л	-0,08	0,37	0,05	0,93	0,72-1,19
X ₄	Показатель интоксикации на 4е сутки		N=0,5-0,75	0,03	0,01	0,01	1,03	0,6-1,75
b ₀	Константа			3,66	8,75	0,003		

Подставив коэффициенты регрессии $b_0 - b_4$ из таблицы 5.4, полученных в результате процедуры многофакторного регрессионного анализа, получили окончательное уравнение риска (P) церебральных осложнений в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии:

$$P = \frac{1}{1 + 2,718^{3,66 - 0,14X_1 - 0,49X_2 - 0,08X_3 + 0,03X_4}}$$

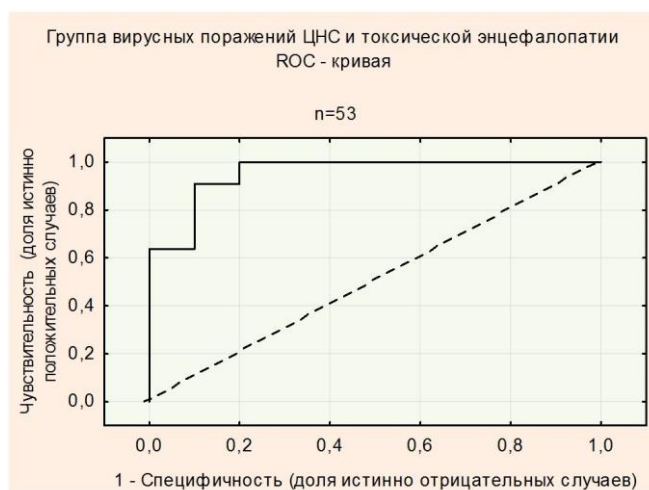
где x_1 – день заболевания на момент госпитализации, x_2 – балл шкалы pSOFA на момент госпитализации, x_3 – лейкоциты (Г/л) на 4е сутки в ОИТ, x_4 – ГПИ (усл.ед) на 4е сутки в ОИТ. В Таблице 5.5 приведена оценка способности к переклассификации представленной математической модели. По результатам переклассификации чувствительность модели составляет 84,6%, специфичность – 82,5%. Точность математической модели составляет 83,0%, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда=18,63, $p=0,0009$.

Таблица 5.5. Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе вирусные поражения ЦНС и токсическая энцефалопатия

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	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	

Анализ ROC-кривой на Рисунке 5.2 оценивает дискриминирующую способность модели прогноза риска неврологических нарушений в исследуемой группе. Показатель AUC под ROC-кривой 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 5.2. ROC-кривая прогностической эффективности модели



В математической модели для прогноза церебральных осложнений в группе поражений ЦНС вирусной этиологии и токсической энцефалопатии фактором риска выступал гематологический показатель интоксикации на 4е сутки в ОИТ, где ОШ равен 1,03 (95% ДИ 0,6-1,75).

У пациентов с нарастанием ГПИ к 4м суткам, при нормальных значениях остальных показателей в математической модели, риск развития церебральных нарушений в 1,03 раза выше, чем у пациентов с ГПИ в пределах допустимых значений.

Среди протективных факторов, на первом месте по влиянию находится оценка pSOFA, где ОШ составил 0,62 (95% ДИ 0,44-0,86). При нормальных иных показателях в модели, снижение балла pSOFA на 1 единицу уменьшает риск церебральных осложнений на 38% ($100-(100 \times \text{exp}(B))=100-(100 \times 0,62)=38,0$). На втором статистически значимом месте находится день госпитализации от начала заболевания с ОШ равным 0,87 (95% ДИ 0,72-1,06).

Таким образом, при сокращении отсроченности госпитализации на 1 день, риск дальнейшего развития осложнения меньше на 13% ($100-(100 \times \text{exp}(B))=100-(100 \times 0,87)=13,0$) по сравнению с пациентами с более поздним обращением в стационар. На третьем ранговом месте по влиянию на исход заболевания находится уровень лейкоцитов на 4е сутки, где ОШ составила 0,93 (95% ДИ 0,72-1,19). Если все остальные показатели в математической модели находятся в пределах нормы, снижение уровня лейкоцитов на 3,5 Г/л уменьшает риск развития церебральных осложнений на 7 % ($100-(100 \times \text{exp}(B))=100-(100 \times 0,93)=7,0$).

В Таблице 5.6 указаны возможные варианты для коррекции терапии с учетом данных математической модели риска осложнений в исследуемой группе.

Таблица 5.6. Рекомендации по коррекции терапии исходя из результатов математического прогнозирования риска церебральных осложнений в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

Показатель	Значение	Терапия
День заболевания	Выявлена прямая зависимость тяжести течения от поздней госпитализации.	Наряду, с состоянием, клинико-лабораторными показателями, иметь в виду более высокий риск развития осложнений у больных с поздней госпитализацией
pSOFA (суммарный балл) на момент госпитализации	Высокий балл шкалы увеличивает риск церебральных осложнений. В данной группе тяжесть состояния чаще всего обусловлена: 1- нарушением сознания; 2 – дыхательными расстройствами; 3 – гемодинамическими расстройствами	1. Ранний перевод пациента на ИВЛ предотвращает гипоксическое поражения мозга. 2. Коррекция гемодинамики инфузией кристаллоидов, коллоидов, при неэффективности включение в терапию вазопрессоров.
Лейкоциты (Г/л) в 4е сутки	Высокий лейкоцитоз, гиперлейкоцитоз коррелирует с тяжестью бактериальной инфекции	1. При поражении ЦНС вирусной этиологии и лейкоцитозе к 4м суткам в ОИТ – включить в терапию антибиотик широкого спектра по причине возможного развития вторичной бактериальной инфекции; 2. При токсической энцефалопатии (на фоне ОКИ, ОРВИ) контроль лейкоцитоза в динамике: в отсутствии тенденции к снижению, сменить АБ-терапию/ включить в терапию второй антибиотик, с целью перекрыть весь возможный спектр чувствительности.

<i>Продолжение Таблицы 5.6.</i>		
Гематологический показатель интоксикации (усл.ед.) на 4е сутки	Повышение показателя зависит от нарастания эндогенной интоксикации. Внедрение возбудителя и индивидуальная реакция организма обуславливают избыток образования патологических метаболитов в крови в совокупности с недостаточно эффективным их выведением основными системами.	1. Дезинтоксикация растворами натрия хлорида 0,9%, глюкозы 10% контролем баланса жидкости. 2. Исключение бактериальных очагов инфекции, при их наличии – санация гнойного очага.

5.3. Математическая модель прогнозирования риска церебральных осложнений у детей с поражением ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C

В состав математической модели прогноза риска церебральных осложнений в группе поражения ЦНС при COVID-19 и MIS—C вошли пять независимых переменных: индекс Гаркави на момент госпитализации, значение МНО н момент госпитализации, уровень лейкоцитов на 4е сутки в ОИТ, суммарный балл шкалы pSOFA на момент госпитализации, наличие или отсутствие патогенной флоры по результатам бактериологического посева (Тблица 5.7). Подставив коэффициенты регрессии $b_0 - b_5$ из таблицы 5.7, полученных в результате процедуры многофакторного регрессионного анализа получили окончательное уравнение риска (P) церебральных осложнений в группе поражения ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C:

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

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 pSOFA на момент госпитализации, x_5 – наличие флоры по

результатам бак. посева (где результатам присвоены значения: 1 – отрицательный посев, 2 – кандида, 3 – бактериальная флора).

Таблица 5.7. Независимые переменные, включенные в модель прогнозирования неврологического дефицита при поражениях ЦНС в результате COVID-19

Код	Переменные	Значение переменных		B	χ^2 Вальда	P	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X ₁	Индекс Гаркави в 1е сутки	N=0,3-0,5		-0,42	1,66	0,01	0,66	0,34-1,26
X ₂	МНО в 1е сутки	N=0,85-1,15		-3,46	2,02	0,01	0,03	0,0002-4,06
X ₃	Лейкоциты в 4е сутки	N=4,5-9,5 Г/л		-0,15	6,39	0,01	0,86	0,76-0,97
X ₄	SOFA	N=0 баллов		-0,45	3,76	0,05	0,64	0,4-1,01
X ₅	Наличие флоры по результатам бак. посева	Нет	1	-0,9	1,98	0,02	0,41	0,11-1,46
		Грибковая	2					
		Бактериальная	3					
b ₀	Константа			12,32	8,06	0,004		

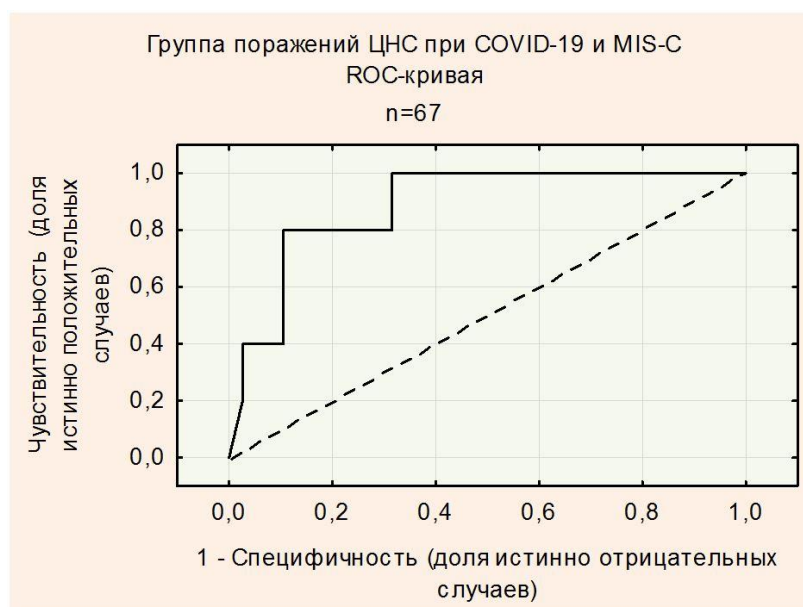
В Таблице 5.8 проведена оценка способности к переклассификации представленной математической модели. Результаты переклассификации показали, что чувствительность модели составляет 80,0%, специфичность – 94,8%. Точность математической модели составляет 93,7%, что является высокой степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда=18,52, $p=0,002$. Оценка дискриминирующей способности модели прогноза риска церебральных осложнений в третьей группе проведена при помощи анализа ROC-кривой и отражена на Рисунке 5.3. Показатель площади под ROC-кривой (AUC) 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.

Таблица 5.8 .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	Прогноз математическо й 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	

Рисунок 5.3. ROC-кривая прогностической эффективности модели



Математическую модель прогноза развития осложнений в группе COVID-19 и MIS-C составили только протективные факторы. По влиянию на прогноз исследуемого исхода на первое место выступает МНО в первые сутки, где ОШ составило 0,03 (95% ДИ 0,0002-4,06). При нормальном значении МНО риск развития церебральных осложнений снижается на 97% $100-(100 \times \exp(B))=100-(100 \times 0,03)=97,0$ по сравнению больными с повышенным показателем. Второе ранговое место по статистической значимости отведено наличию флоры в

организме пациента по данным бактериологического исследования, где ОШ равно 0,41 (95% ДИ 0,11-1,46). Таким образом, у больных, в отсутствии бактериальной и грибковой инфекции, риск развития неврологических осложнений уменьшается на 59% ($100-(100 \times \exp(B))=100-(100 \times 0,41)=59,0$). На третьем месте по значимости находится оценка по шкале pSOFA с ОШ равным 0,64 (95% ДИ 0,4-1,01). В условиях нормальных значений остальных показателей, используемых в модели, снижение балла pSOFA на 1 единицу уменьшает риск осложнений на 36% ($100-(100 \times \exp(B))=100-(100 \times 0,64)=36,0$).

Четвертое место отведено индексу Гаркави на момент госпитализации, ОШ составило 0,66 (0,34-1,26). Нормальное значение индекса Гаркави, при неизмененных остальных значениях, уменьшает вероятность церебральных осложнений на 34% ($100-(100 \times \exp(B))=100-(100 \times 0,66)=34,0$). Последнее место по степени влияния на исход в данной группе отведено уровню лейкоцитов на 4е сутки с ОШ равным 0,86 (95% ДИ 0,76-0,97). При иных составляющих модели, значения которых в пределах нормы, снижение уровня лейкоцитов к 4м суткам на 14,0 Г/л уменьшает риск развития неврологического дефицита на 34% ($100-(100 \times \exp(B))=100-(100 \times 0,86)=34,0$).

В Таблице 5.9 представлены возможные варианты коррекции терапии с учетом данных математической модели риска осложнений в третьей группе.

Таблица 5.9. Рекомендации по коррекции терапии исходя из результатов математического прогнозирования риска церебральных осложнений в группе COVID-19+MIS-C

Показатель	Значение	Терапия
Индекс Гаркави (усл.ед.) на момент	Повышенное значение - активная ответная реакция клеток на воспаление. Снижение значения -	1. В группе COVID-19+MIS-C отмечена выраженная реакция клеточного и гуморального иммунитета на воспаление. При

Продолжение Таблицы 5.9.

госпитализации	неполноценность иммунного ответа при воспалительной реакции	критически высоких значениях рассмотреть вопрос включения в терапию ГКС*, ингибиторов рецепторов ИЛ-6. 2. В случае критически низких значений у пациентов со среднетяжелым течением рассмотреть возможность назначения рекомбинантного интерферона альфа, при тяжелом и крайне тяжелом течении – заместительная иммунотерапия (иммуновенин).
МНО (усл.ед) на момент госпитализации	Сниженное значение повышает риск тромбообразования, вероятность развития неблагоприятного исхода в виде ОНМК по ишемическому типу; повышенное значение увеличивает риск развития ОНМК по геморрагическому типу	Назначение гепарина или фрактина с обязательным контролем коагулограммы и целевыми значениями МНО 1,0 – 1,3 усл.ед.
Лейкоциты (Г/л) на 4е сутки в ОИТ	При лейкоцитозе к 4м суткам в условиях терапии ГКС провести дифф. диагностику между глюкокортикоид	Включение в терапию антибиотиков широкого спектра при условии

Продолжение Таблицы 5.9.

	-индуцированным лейкоцитозом и наслоением бактериальной инфекции. Нейтрофильный лейкоцитоз с абсолютным моноцитозом, при условии отсутствии иных признаков бактериальной инфекции говорит об эффективности терапии ГКС.	1 нейтрофильного лейкоцитоза, моноцитопении и/или признаках вторичной бактериальной инфекции. 2. В случае АБ-терапии с первого дня в ОИТ, признаках бактериальной инфекции и нарастании лейкоцитоза к 4м суткам решить вопрос о замене антибиотика/включении в терапию второго антибиотика.
pSOFA (суммарный балл) на момент госпитализации	Высокий балл шкалы увеличивает риск церебральных осложнений. В данной группе тяжесть состояния чаще всего обусловлена: 1- дыхательными расстройствами; 2 – нарушением сознания; 3 – нарушением работы почек.	1. Адекватный выбор респираторной поддержки с целью купирования дыхательной гипоксии (кислород через лицевую маску, НИВЛ, своевременный перевод на ИВЛ), предупреждение развития гиперкапнии (риск развития острой гипоксической энцефалопатии, отека мозга); 2. Контроль уровня креатинина и лабораторных маркеров «цитокинового шторма» с целью своевременного включения в терапию ГКС, ингибиторов рецепторов к ИЛ-6.

<i>Продолжение Таблицы 5.9.</i>		
Наличие флоры по результатам бактериологического посева	Выявлена прямая зависимость тяжести течения заболевания и развития осложнений от наличия бактериальной флоры, развития кандидоза.	1. Назначение антибиотиков с учетом чувствительности по результатам бактериологического посева 2. Включение в терапию противогрибковых препаратов в случае клинических проявлений кандидоза, необходимости второго курса АБ-терапии, наличия грибов рода <i>Candida</i> по результатам бактериологического посева.

Предложенные математические модели могут быть использованы в повседневной практике в условиях отсутствия специальных знаний в области математического моделирования, для выявления риска развития церебральных осложнений у пациентов с инфекционным поражением ЦНС с учетом этиологии заболевания. На основании риска церебральных осложнений, при использовании математических моделей, описаны возможности своевременной коррекции терапии с целью изменения протективных переменных и факторов риска для снижения вероятности прогнозируемых неблагоприятных клинических исходов. В данном исследовании предприняты попытки создания математических моделей прогноза риска летального исхода у пациентов в каждой группе. В связи с малым количеством клинических наблюдений, а также невысокой летальностью в каждой группе, созданные модели не являлись достоверными, по данным переклассификации имели либо неудовлетворительную чувствительность и специфичность, либо низкую точность прогнозирования. Полученные результаты формируют необходимость дальнейших тщательных исследований этого направления, а

доработка уже имеющихся данных дает возможность более точного прогнозирования исследуемых явлений.

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

Оценка эффективности математических моделей для бактериальных, вирусных поражений ЦНС 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 в ОИТ произведена коррекция антибактериальной терапии, включен в терапию иммуноглобулин (курс 3 дня).

В исходе у 1 пациента неблагоприятный исход в виде формирования абсцесса головного мозга. 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: 1 пациент переведен на ИВЛ (длительность 3 суток), одному больному проведена коррекция антибактериальной терапии. В исходе у 1 пациента неблагоприятный исход в виде ОНМК по ишемическому типу.

В Таблице 5.10 отражена эффективность применения математических моделей на стадии клинических испытаний.

Таблица 5.10. Прогнозирование риска церебральных осложнений

Группа		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	

Анализируя структуру развития интракраниальных осложнений и апаллического синдрома до и после внедрения в практику моделей прогнозирования, можно сделать вывод, что 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 5.11).

Таблица 5.11. 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 прогнозирования математических моделей, однако необходимы дальнейшие

исследования и тестирование моделей в условиях большого количества
клинических наблюдений

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном когортном, про- и ретроспективном исследовании была достигнута цель в виде снижения рисков церебральных осложнений у детей с тяжелым течением инфекционного поражения ЦНС, выявлены предикторы церебральных осложнений и летальности, созданы математические модели прогнозирования исследуемых осложнений на основании клинико-лабораторных показателей, интегральных лейкоцитарных индексов и шкалы pSOFA, была оценена проведенная интенсивная терапия инфекционных поражений ЦНС с учетом возбудителя, а также разработаны алгоритмы ранней дифференциальной диагностики этиологии заболевания. 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.). Пациенты находились на лечении в межрайонном отделении анестезиологии и интенсивной терапии Детского клинического центра г. Макеевка, в отделении интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ №1 г. Донецка. Средний возраст пациентов, истории болезни, которых подвергались анализу составил $4,7 \pm 2,0$ лет, среди них 59 девочек и 109 мальчиков. В исследование были включены пациенты с острыми инфекционными поражениями ЦНС различной этиологии в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, родители или опекуны которых дали письменное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: несоответствие критериям включения в исследование, органические поражения ЦНС, врожденные пороки развития ЦНС, ВИЧ-инфекция, новообразования ЦНС.

Пациентам на момент госпитализации и в динамике проведены клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, клинический анализ ликвора. На основании данных клинического анализа крови были рассчитаны интегральные лейкоцитарные индексы на момент госпитализации и в динамике. Всем пациентам при поступлении в ОИТ в 1е и на 6-7 сутки были 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. По показаниям кровь и ликвор были исследованы методом непрямой иммунофлюоресценции с определением IgM и IgG к вероятному возбудителю. В ОИТ всем больным рутинно проводилась термометрия, измерения частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации кислорода в крови. В ходе исследования сформированы 3 группы: первая группа - бактериальные поражения ЦНС (n=47); вторая группа - вирусные поражения ЦНС и токсическая энцефалопатия (n=54); третья группа - поражение ЦНС на фоне COVID-19 и MIS-C (n=67). Ранним считалось обращение больного в профильный стационар в первые 72 часа от начала клинических проявлений. В этом случае течение заболевания характеризовалось острым, агрессивным началом. В случае позднего обращения (более 72 часов от манифестации проявлений) начало заболевания было вялотекущим, с постепенным нарастанием патологической симптоматики. 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).

Длительность лечения в группе бактериальных поражений ЦНС в среднем составила $12,3 \pm 7,1$ дней, в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии – $8,8 \pm 12,1$ дней, в группе COVID-19+MIS-C – $14,9 \pm 6,9$ дней.

В группе бактериальных поражений ЦНС наиболее частым возбудителем выступала *Neisseria meningitidis* (29,8%), *Staphylococcus pneumoniae* (8,5%), *Staphylococcus aureus* (6,4%). Небольшой удельный вес имели возбудители: *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*. В 40,4% возбудитель заболевания установлен не был. В группе вирусных поражений ЦНС большой удельный вес занимали энтеровирусные менингиты/менингоэнцефалиты (33,3%) и серозные менингиты/менингоэнцефалиты неуточненной этиологии (33,3%). Так же лабораторное подтверждение получили: *Varicella zoster* (5,6%), вирус клещевого энцефалита (1,9%) и *Influenza virus B* (1,9%). В группе COVID-19 и MIS-C у всех пациентов диагноз был подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР из ротоглотки либо наличием IgM в крови к возбудителю на 7-10 сутки от начала заболевания.

У всех больных на момент госпитализации тяжесть состояния оценена по шкале pSOFA.

В диссертационном исследовании проведен анализ влияния сроков госпитализации на развитие неблагоприятных исходов. 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 первой группы; $4,2 \pm 0,6$ суток для второй группы; $4,6 \pm 0,5$ суток для третьей группы. При бактериальном поражении ЦНС и госпитализации в первые 72 часа от начала заболевания осложнение в виде абсцесса головного мозга встречалось в 2 раза реже, чем в подгруппе 1б (10,3% и 22,2% соответственно). Выявлена зависимость формирования абсцесса у пациентов с поздней госпитализацией 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 у детей с ранней госпитализацией, их удельный вес составил 10,3%, однако достоверной корреляции с лабораторными изменениями обнаружено не было. Летальный исход в первой группе исследования не дал зависимости от сроков госпитализации, имел место в 10,3% при раннем обращении и 11,1% при обращении позднее 72 часов от начала симптомов. В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии у детей с госпитализацией до 72 часов от начала заболевания осложнение в виде ОНМК наступило в 9,7%, тогда как у детей с поздним обращением в профильный стационар данное осложнение отмечалось в 3 раза чаще, в 30,4% случаев. Определена зависимость формирования ОНМК у детей с поздней госпитализацией с отсутствием прироста палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,01$) и наличием умеренной или высокой протеинурии ($p=0,001$). Протеинурия может быть признаком вторичной нефропатии на фоне тяжелого инфекционного процесса, а отсутствие палочкоядерного сдвига можно расценить как слабость клеточного звена иммунитета. У детей с госпитализацией до 72 часов, отмечены единственные случаи абсцедирования головного мозга и летального исхода, а единственный случай апаллического синдрома наступил у пациента с поздней госпитализацией. Достоверной связи с лабораторными изменениями не получено ввиду малого количества клинических наблюдений. У детей с поражением ЦНС на фоне инфицирования SARS-CoV-2 и госпитализацией позднее 72 часов от начала заболевания возможные нарушения иммунных реакций выражались отсутствием нарастания индекса иммунореактивности. Стоит отметить, что 5 из 6 летальных исходов в третьей группе наступили у пациентов с поздней госпитализацией. Доказана корреляция летального исхода с низкими значениями ИИР ($p=0,03$). Выявить зависимость развития церебральных осложнений от сроков госпитализации не представлялось возможным.

В ходе исследования для каждой этиологической группы выделены клинико-лабораторные изменения, характерные для развития неблагоприятного исхода. Для выявления изменений в исследуемых показателях, характерных для возможных неблагоприятных исходов заболевания, группы пациентов с неблагоприятным прогнозом подвергнуты сравнению с группой сравнения, в которые вошли дети с выздоровлением.

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. Выявлена прямая зависимость степени полиорганной недостаточности с дальнейшим осложненным течением заболевания и летальным исходом. У пациентов с дальнейшим неблагоприятным течением заболевания тяжесть состояния по pSOFA на момент госпитализации составила: для первой группы $5,2 \pm 1,0$ балла ($p=0,01$), для второй группы $4,6 \pm 0,9$ балла ($p=0,001$), для третьей группы $4,4 \pm 1,0$ балла ($p=0,03$). Анализируя лабораторные показатели и интегральные лейкоцитарные индексы в группе бактериальных поражений ЦНС при формировании абсцесса головного мозга имело место высокое значение лимфоцитарного индекса и резкое снижение лейкоцитарного индекса интоксикации к 4м суткам – по этим данным возможно предположить нарушение работы клеточного звена иммунитета, а также прогрессирование токсемии, несмотря на проводимую терапию. При развитии ОНМК были характерными низкие значения лимфоцитарного индекса и индекса Гаркави на момент госпитализации исходя из которых нельзя исключить гипоэргический ответ с дефицитом цитокинов лимфоцитарного происхождения, а высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс можно расценить как компенсаторную активацию нейтрофилов в ответ на воспаление. Для летального исхода в первой группе характерны сохраняющиеся к 4м суткам лимфопения и низкий индекс Гаркави по которым можно предположить истощение гуморального звена иммунитета, а высокие значения лейкоцитарного индекса интоксикации к 4м

суткам и гематологического показателя интоксикации к 7м суткам терапии могут быть обусловлены нарастанием эндотоксикоза на фоне действия бактериальных токсинов и продуктов аутолиза. В группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии у больных с дальнейшим формированием ОНМК имели место низкий индекс иммунореактивности, лимфопения к 4м суткам терапии по которым можно предположить отсутствие нормальных защитных реакций в ходе инфекционного процесса, а повышенный лейкоцитарный индекс интоксикации на фоне терапии, может свидетельствовать о прогрессирующей токсемии. В группе COVID-19+MIS-C для пациентов с церебральными осложнениями и летальным исходом характерны тяжелая лимфопения и прогрессивное снижение индекса Гаркави к 7м суткам терапии, по которым возможно предположить истощение гуморального звена иммунитета. Также предиктором неблагоприятного исхода служили сохраняющийся к 4м и 7м суткам терапии лейкоцитоз как следствие наложения вторичной бактериальной флоры с устойчивостью к стартовой антибактериальной терапии. Своевременная дифференциальная диагностика острых инфекционных поражений ЦНС крайне важна при поступлении ребенка в ОИТ, так как от ее адекватности и результатов зависит адекватность терапии в целом и целесообразность назначения определенных групп препаратов, в частности.

В разделе 4.1 представлен алгоритм диагностики острых инфекционных поражений ЦНС, пройдя через который, есть возможность дифференцировать менингит от менингизма, менингоэнцефалит от энцефалитической реакции, заподозрить или исключить неинфекционную природу заболевания (ЗЧМТ, ОНМК, объемные образования головного мозга и т.д.). Также созданы алгоритмы диагностики для вероятного определения возбудителя острого инфекционного процесса, опираясь на основные клинико-лабораторные симптомы.

Диагностика возбудителя бактериального менингита по результатам бактериологического посева занимает не менее четырех суток, в случае

вирусных возбудителей диагностика с применением методов ПЦР и ИФА занимает не менее 12-24 часов. Таким образом, применение алгоритмов в условиях ОИТ имеет важное значение в дифференциальной диагностике для определения приоритетного звена патогенеза и адресного совершенствования терапевтической тактики, что способствуют уменьшению количества неблагоприятных исходов. В ходе исследования проведен анализ интенсивной терапии, проводимой в каждой из групп исследования в зависимости от тяжести течения заболевания. Исходя из проведенного анализа стартовой антибактериальной терапии в первой группе исследования, назначение комбинации пенициллин+левомецетин при подозрении на менингококковую инфекцию и комбинации цефалоспоринов 3-4 поколения+амикацин 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. Для пациентов группы вирусных поражений ЦНС единственным препаратом этиотропной терапии выступал ацикловир – был назначен в 37,1% случаев. Среди детей, которым в терапию был включен ацикловир в 55% наступило выздоровление, в 45% случаев – 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 имели место признаки бактериальной инфекции, где назначена стартовая антибактериальная терапия: цефалоспорины 3-4 поколения (в 80,6%) в комбинации с амикацином (в 69,4%) или ванкомицином (в 17,7%). Противогрибковые препараты (флуконазол) были включены в терапию при клинике кандидоза, необходимости назначения второго курса

антибактериальной терапии или наличии грибов рода *Candida* по результатам бактериологического посева. В первой группе флуконазол назначен в 44,6% случаев, из которых 55% с благоприятным исходом и 45% с осложнениями и летальным исходом. Во второй группе исследования флуконазол включен в терапию в 31,5% случаев, из которых 58,8% с благоприятным исходом и 41,2% имели церебральные осложнения в исходе заболевания. В третьей группе флуконазол назначен в 38,8% случаев, из которых в 88,4% случаев наступило выздоровление, а у 11,6% - 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% и 16,7% соответственно. Неинвазивная вентиляция являлась неактуальной в виду тяжести состояния за счет нарушения сознания и гемодинамических расстройств. Учитывая факт, что перевод на ИВЛ являлся следствием крайне тяжелого состояния (апноэ, судорожный статус, кома 2-3, гипотония, брадикардия) в 58,3% случаев наступили церебральные осложнения, в 41,6% случаев – летальный исход.

У больных с вирусными поражениями ЦНС и токсической энцефалопатией, которым проводилась ИВЛ в 88,9% наступили церебральные осложнения, в 11,1% - летальный исход. В третьей группе 11,9% пациентов нуждались в ИВЛ по причине прогрессирующей дыхательной недостаточности и неэффективности терапии кислородом через лицевую маску и носовые

канюли, нарушении сознания, нарастании очаговой симптоматики. 2 из 8 детей проведена неинвазивная ИВЛ (у этих больных не было признаков нарушения сознания, имела место удовлетворительная индивидуальная переносимость). Летальный исход наступил в 62,5% случаев, выздоровление без церебральных нарушений в 25,0% случаев, в 12,5% исход в виде апаллического синдрома. Люкокортикостероиды (дексаметазон) в первой группе включен в терапию в 63,8% случаев, из которых 56,7% с благоприятным исходом без церебральных осложнений. Учитывая, что дексаметазон был назначен в случае развития инфекционно-токсического шока и/или отека головного мозга, удельный вес детей с выздоровлением можно расценивать как удовлетворительный результат от проведенной гормональной терапии. В третьей группе дексаметазон включен в терапию в 86,6% случаев. Необходимо отметить, что у пациентов третьей группы с выздоровлением, которые не получали дексаметазон требовали терапии в ОИТ в среднем $4,3 \pm 0,2$ дня ($p=0,01$) дольше, чем дети с выздоровлением, которые получили гормональную терапию.

С целью заместительной иммунотерапии во всех группах применялся иммуноглобулин G человеческий нормальный (иммуновенин). У пациентов первой группы в 21,3% в случае септического процесса, из которых 60% с благоприятным исходом. У пациентов из первой группы с абсцедированием головного мозга или ОНМК, включение в терапию иммуновенина уменьшало длительность лечения в ОИТ в среднем на $5,1 \pm 1,3$ день ($p=0,0001$). Также в первой группе у пациентов с выздоровлением, которые получали иммуновенин, санация ликвора происходила быстрее в 2,9 раз ($p=0,002$), чем у детей, которые не получали заместительную иммунотерапию. По результатам содержательного анализа, представленного в разделах 3.2, 3.3, 3.4, а также 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 каждой группы исследования. Каждое уравнение имело оптимальное значение показателя корректности прогноза модели - более 80%. В математическую модель прогноза риска развития церебральных осложнений в результате бактериального поражения ЦНС вошли четыре независимые переменные: уровень лимфоцитов на 4е сутки в ОИТ, лимфоцитарный индекс на момент госпитализации, уровень мочевины на момент госпитализации, суммарный балл шкалы рSOFA на момент госпитализации.

По результатам переклассификации прогнозируемая вероятность наличия неврологического дефицита совпадает с реальными результатами в 81,8% случаев (чувствительность), в группе пациентов с прогнозируемой вероятностью отсутствия неврологического дефицита совпадение с реальными данными составляет 80,9% (специфичность). Предсказательная способность математической модели (точность) составляет 83,3 %, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики Хи-2 Вальда=29,28, $p=0,00001$. Для оценки дискриминирующей способности математической модели был вычислен показатель площади 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. При выявлении высокого риска развития церебральных осложнений в первой группе по данным математической модели, предложены варианты коррекции каждого показателя, используемого в модели с целью снижения прогнозируемого риска. Таким образом, в группе бактериальных поражений ЦНС потенциально может оказать положительный эффект: 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 с целью предотвращения гипоксического поражения мозга. В состав математической модели для прогноза риска церебральных осложнений в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии также вошли четыре независимые переменные: длительность заболевания в днях, суммарный балл шкалы pSOFA на момент госпитализации, уровень лейкоцитов на 4е сутки в ОИТ, гематологический показатель интоксикации на 4е сутки в ОИТ. По результатам переклассификации чувствительность модели составляет 84,6%, специфичность – 82,5%. Точность математической модели составляет 83,0%, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики Хи-2 Вальда=18,63, $p=0,0009$. Показатель AUC под ROC-кривой 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. Исходя из факторов риска, представленных в математической модели, имеют место следующие рекомендации по коррекции терапии с целью снижения риска церебральных осложнений: 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, а 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 рекомендован ранний перевод пациента на ИВЛ.

В состав математической модели прогноза риска церебральных осложнений в группе поражения ЦНС при COVID-19 и MIS—C вошли пять

независимых переменных: индекс Гаркави на момент госпитализации, значение МНО н момент госпитализации, уровень лейкоцитов на 4е сутки в ОИТ, суммарный балл шкалы pSOFA на момент госпитализации, наличие патогенной флоры по результатам бактериологического посева. Результаты переклассификации показали, что чувствительность модели составляет 80,0%, специфичность – 94,8%. Точность математической модели составляет 93,7%, что является высокой степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда=18,52, $p=0,002$. Показатель площади под ROC-кривой (AUC) 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. При высоких рисках развития церебральных осложнений в третьей группе необходимо обратить внимание на следующие возможные варианты коррекции терапии: в случае данных за гипозэргический иммунный ответ 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 ранее включение в терапию антибиотиков широкого спектра, назначение противогрибковых препаратов, предотвращение гипоксии выбором адекватной респираторной поддержки. Анализируя структуру развития интракраниальных осложнений и апаллического синдрома до и после внедрения в практику моделей прогнозирования, получены данные по применению моделей на небольшом количестве пациентов, которые указывают, что 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. Однако, необходимы дельнейшие исследования и тестирование моделей в условиях большего количества клинических наблюдений.

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 рSOFA 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 $1,2 \pm 0,1$ усл.ед. ($p=0,03$), протромбинового времени до $28,8 \pm 4,8$ сек. ($p=0,009$), снижение уровня ЛИИ к 4м суткам до $2,2 \pm 0,6$ усл.ед. ($p=0,01$); для развития ОНМК: на момент госпитализации снижение ЛИ до $0,1 \pm 0,08$ усл.ед. ($p=0,01$), индекса Гаркави до $0,2 \pm 0,09$ усл.ед. ($p=0,05$), повышение НЛИ к 4м суткам до $18,0 \pm 11,7$ усл.ед. ($p=0,01$); для летального исхода: на 4е сутки лечения снижение уровня лимфоцитов до $5,0 \pm 2,1\%$ ($p=0,006$), индекса Гаркави до $0,08 \pm 0,02$ усл.ед. ($p=0,005$), повышение ЛИИ до $13,4 \pm 5,1$ усл.ед. ($p=0,03$), к 7м суткам лечения повышение ГПИ до $13,2 \pm 8,1$ усл.ед. ($p=0,01$);

- в группе вирусные поражения ЦНС + токсическая энцефалопатия для развития ОНМК характерно: снижение индекса оксигенации менее $303,0 \pm 52,2$ усл.ед. ($p=0,00002$), к 4м суткам терапии снижение уровня лимфоцитов до $20,8 \pm 4,5\%$ ($p=0,01$), ИИР до $2,6 \pm 0,6$ усл.ед. ($p=0,05$), повышение ЛИИ до $6,1 \pm 1,4$ усл.ед. ($p=0,01$);

- в группе COVID-19+MIS-C для церебральных осложнений и летального исхода характерно: к 7м суткам лейкоцитоз до $20,1 \pm 3,6$ 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: на момент госпитализации сниженный индекс оксигенации до $133,4 \pm 29,3$ 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 ($14,8 \pm 1,6$ и $15,3 \pm 0,8$ 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 $4,3 \pm 0,2$ 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/сутки) 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/сутки) санация ликвора происходила в 2,9 раз быстрее, чем у пациентов, которые не получали иммуноглобулин ($p=0,002$).

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. Применив 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 (раздел 4.1), 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Л.В. Этиологическая характеристика менингитов у детей [Текст] / Л. В. Андреева, Н. Ю. Жукова // Журнал инфектологии. – 2020 – Т.12, №1. – С. 5–7.
2. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС [Текст]/ О. В. Сивая [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 57–69.
3. Астапов, А. А. Энцефалиты у детей [Текст]: учебно-методическое пособие / А. А. Астапов, А. П. Кудин, Л. И. Ясинская. – Минск : БГМУ, 2011. – 50 с.
4. Бегайдарова, Р. Х. Диагностика и дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний у детей [Текст]: учебное пособие / Р. Х. Бегайдарова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 140 с.
5. Богадельников, И. В. Вторичные гнойные менингиты [Текст]/ И. В. Богадельников // Здоровье ребенка. – 2009. – № 3 (18). – С. 116–118.
6. Болезни детей раннего возраста. Пособие [Текст] / И. М. Лысенко [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 324 с.
7. Бухарин, О.В. Роль микробиоты в регуляции гомеостаза организма человека при инфекции [Текст]/ О. В. Бухарин, Н. Б. Перунова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2020. – Т. 97, № 5. – С. 458-467.
8. Вильниц, А.А. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений [Текст]: дис....доктора мед. наук: 14.01.09 / Вильниц Алла Ароновна; : ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Санкт-Петербург, 2019. – 322 с.

9. Галкин, А.А.Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа [Текст]/ А. А. Галкин, В. С. Демидова // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костючёнка. – 2015. – №2. – С. 25–31.
10. Герпетический энцефалит клиника и диагностика [Текст] / Е. П. Деконенко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2000. – № 3. – С. 143–147.
11. Герунова, Л.К.Информативность лейкоцитарных индексов клеточной реактивности лабораторных крыс при острой интоксикации Аверсектом-2 [Текст]/ Л. К. Герунова, А. А. Воронцова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2016. – №1 (29). – С. 51–53.
12. Гладкий, П. А.Инфекционные поражения головного мозга:учебное пособие[Текст]/ П. А. Гладкий, И. Г. Сергеева, А. А. Тулупов. – Новосибирск : РИЦ НГУ, 2015. –24с.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика[Текст]/ С. Гланц ; пер. с англ. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
14. Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании [Текст]/ Н. В. Соловей [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 102–115.
15. Дроздова, Г.А.Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс при острых заболеваниях полости носа и околоносовых пазух у студентов из стран Юго-Восточной Африки[Текст]/ Г. А. Дроздова, И. В. Кастыро, А. Р. Махаду // Российская ринология. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 19–21.
16. Дудникова, Э.В.Использование симбиотических препаратов в лечении атопического дерматита у детей раннего возраста: методические рекомендации [Текст]/ Э. В. Дудникова, Н. Н. Кобзева, Е. С. Приходская. –Ростов-на-Дону : Изд-во РостГМУ, 2013. – 41 с.
17. Ералиева, Л. Т.Осложнения и исходы вирусных менингоэнцефалитов у детей [Текст]/ Л. Т. Ералиева, Н. Б. Туханова, А. О. Момынкулова // Вестник КазНМУ. – 2013. – №2. – С. 59–62.

18. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России [Текст]/ А. Е. Платонов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 3. – С. 11.
19. Зенькова, С. К. Эпидемиологическая особенность гнойных менингитов и менингоэнцефалитов не менингококковой этиологии [Текст]/ С. К. Зенькова, В. М. Семенов, В. В. Скворцова // Актуальные аспекты военной медицины : сборник научных трудов главного военно-медицинского клинического центра «ГВКГ» Украины. – Киев, 2010. – С. 147–152.
20. Зыкова, О. А. Этиологическая структура менингитов и менингоэнцефалитов у детей и клинические особенности менингитов менингококковой и энтеровирусной этиологии [Текст]/ О. А. Зыкова, С. Б. Рыбалкин // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №3 (16). – С. 74–80.
21. Инфекционные болезни [Текст]: учебник / Г. К. Аликеева [и др.]; под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с.
22. Казанцев, А. П. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней : руководство для врачей [Текст]/ А. П. Казанцев. – Москва : Медицинское информационное агентство, 1999. – 428 с.
23. Карпищенко, А. И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) [Текст] / А. И. Карпищенко. – Санкт-Петербург : Интермедика, 1997. – 696 с.
24. Карпов, И. А. Современные технологии лечения менингококковой инфекции на различных этапах оказания медицинской помощи (инструкции к применению) [Текст]/ И. А. Карпов, В. А. Матвеев ; Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2006. – 12 с.
25. Карпунина, Т. И. Методические подходы оценки цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза [Текст]/ Т. И. Карпунина, А. П. Годовалов, Ю. Б. Бусырев // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 825–832.

26. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза вирусных энцефалитов [Текст]/ Ж. Р. Идрисова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. — Т.3, №4. — С. 541–545.
27. Клиническая иммунология : учебное пособие [Текст]/ А. М. Земсков [и др.]; под ред. А. М. Земскова. – Москва :ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 320 с.
28. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей [Текст] / Л. А. Алексеева [и др.] // Педиатр. – 2020 – Т. 11, № 4 – С. 21–28. <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>.
29. Корь у детей раннего возраста[Текст] / В. Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. – 2015. – №2. – С. 52–58.
30. Лебедюк, М.Н.Герпетическое поражение нервной системы[Текст]/ М. Н. Лебедюк, М. Э. Запольский, Ю. И. Горанский // Журнал дерматологии, венерологии и косметологии. – 2015. – №2 (41). – С. 14–154.
31. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности как показатель наличия гипо- и гиперэргического вариантов неонатального сепсиса [Текст]/ Д. О. Иванов [и др.] // Новости фармакотерапии. – 2005. – № 3. – С. 62–69.
32. Лещинская, Е.В.Острые вирусные энцефалиты у детей[Текст]/ Е. В. Лещинская, И. Н. Мартыненко. — Москва : Медицина, 1990. – 253 с.
33. Литусов, Н.В. Вирус клещевого энцефалита [Текст]. Иллюстрированное учебное пособие / Н. В. Литусов. – Екатеринбург: УГМУ, 2017. – 23 с.
34. Лобзин, Ю.В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным менингококковой инфекцией[Текст]/ Ю. В. Лобзин. – Москва, 2015. – 61 с.
35. Майданник, В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике[Текст]/ В. Г. Майданник. – Киев, 2013. – 30 с.
36. Матвеева, Т. В.Герпетический энцефалит [Текст]/ Т. В. Матвеева, Н. В. Токарева, Г. А. Шакирзянова // Практическая Медицина. – 2006. – № 2. – С. 29–31.

37. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине [Текст]/В.А. Медик, М.С. Токмачев. – Москва : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.
38. Менингиты и энцефалиты : учебное пособие для врачей [Текст] / Д. А. Ванишин [и др.]. – Уфа : Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 72 с.
39. Морозова, М. И. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций [Текст]: учебное пособие / М. И. Морозова, В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2015. – 80 с.
40. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы [Текст]/ Н. В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 9–22.
41. Оконенко, Т.И. Оценка неспецифической резистентности организма с проникающими ранениями глаза на основе расчета популяций лейкоцитов периферической крови [Текст]/ Т. И. Оконенко // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (часть 1) – С. 124–126.
42. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические наблюдения) [Текст]/ Ю. В. Лобзин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – № 3. – С. 50–57.
43. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения [Текст]/ О. Д. Остроумова, Е. В. Кравченко, А. И. Кочетков // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – №4. – С. 56–64. DOI 10.312056/0869-5490-2019-4-56-64.
44. Острые кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии у детей: современные возможности диагностики и терапии, роль метабиотиков [Текст] / Н. И. Хохлова [и др.] // Лечащий Врач. – 2018. – № 6. – С. 33.
45. Патогенез тяжелых форм гриппа [Текст] / О. И. Киселев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1994. – № 9. – С. 32–36.
46. Петри, А. Наглядная статистика в медицине [Текст]/ А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. – Москва : Гэотар-Мед, 2003. – 144 с.

47. Петров, В. А. Менингиты у детей. Клиника, диагностика, лечение и диспансерное наблюдение за реконвалесцентами [Текст]: учебно-методическое пособие / В. А. Петров, А. А. Арова, Л. В. Крамарь. – Волгоград, 2003. – 50 с.
48. Петрухин, А. С. Детская неврология [Текст]: учебное пособие / А. С. Петрухин. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – Т. 1. – 272 с.
49. Пневмония при гриппе. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика [Текст]: методическое пособие для слушателей ФПК и ППС / В. П. Колосов [и др.]. – Благовещенск, 2016.
50. Показатели местного иммунитета в оценке патогенеза и прогноза развития осложнений бактериального менингита [Текст] / И. П. Балмасова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 1 (24). – С. 86–92.
51. Попов, А. Ф. Грипп [Текст]: учебное пособие / А. Ф. Попов, А. И. Симакова, О. И. Киселев. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. – 104 с.
52. Поражение нервной системы при COVID-19 [Текст] / В. В. Белопасов [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851.
53. Прилуцкая, В. А. Бактериальные менингиты у новорожденных детей [Текст]: учебно-методическое пособие / В. А. Прилуцкая. – Минск : БГМУ, 2011. – 48 с.
54. Приходенько-Чудакова, И. О. Известные и новые методики прогнозирования течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области [Текст] / И. О. Приходенько-Чудакова, Ю. М. Казакова // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 2-3. – С. 22–27.
55. Прогностическая ценность лейкоцитарных индексов при тяжелом остром панкреатите [Текст] / Я. Д. Лысенко [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-

летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале – Екатеринбург, 2020. – Т. 3. – С. 719–752.

56. Решетник, Л. А. Менингококковая инфекция. Эпидемический паротит у детей [Текст]: учебное пособие / Л. А. Решетник, М. В. Дудкина. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 25с.

57. Роль лейкоцитарных индексов в оценке адаптационно-компенсаторных возможностей чукотских детей, больных рецидивирующим бронхитом, на этапе санаторно-курортного лечения [Текст] / Т. В. Кобец [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2003. – № 1. – С. 47–48.

58. Самаль, Т. Н. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа у детей [Текст]: учебно-методическое пособие / Т. Н. Самаль, А. П. Кудин. – 3-е изд., перераб. – Минск: БГМУ, 2017. – 52 с.

59. Селицкий, М. SARS-CoV-2 как триггер дебюта и прогрессирования неврологических заболеваний. Часть 1 [Электронный ресурс] / М. Селицкий // Медицинский вестник : информационный портал медработников Беларуси. – 2021. – Режим доступа: <https://medvestnik.by/konspektvracha/sars-cov-2-kak-trigger-debyuta-i-progressirovaniya-nevrologicheskikh-zabolevanij>, свободный (дата обращения :04.10.2022).

60. Симбирцев, А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов [Текст] / А. С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №1. – С. 84–95.

61. Синдром энтеральной недостаточности и его проявления у больных острым панкреатитом [Текст] / Т. Х. Диб [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 5. – С. 143–147.

62. Системный подход к анализу тяжести состояния больных и степени эндотоксикоза в послеоперационном периоде [Текст] / В. Г. Васильков [и др.] // Критические технологии в реаниматологии : материалы международной конференции. – Москва, 2003. – С. 13–15.

63. Скачков, М.В. Клинико-диагностические аспекты энтеровирусных менингитов у детей г. Оренбурга [Текст] / М. В. Скачков, Н. Б. Денисюк // Детские инфекции. – 2011. – №4. – С. 60–63.
64. Скрипченко, Н.В. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей [Текст] / Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, М. В. Иванова. – Москва, 2013. – 62 с.
65. Скрипченко, Н.В. Этиология и эпидемиология серозных менингитов у детей [Текст] / Н. В. Скрипченко, Н. В. Матюнина, В. Н. Команцев // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2013. – № 3. – С. 48–52.
66. Солдаткин, П.К. Бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты [Текст]: учебное пособие / П. К. Солдаткин. – Благовещенск, 2016. – 85 с.
67. Соловей, Н.В. Валганцикловир как высокоэффективное лекарственное средство профилактики и терапии герпетических инфекций [Текст] / Н. В. Соловей, И. А. Карпов // Медицинские новости. – 2018. – №3 (282). – С. 56–59.
68. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей [Текст] / М. Н. Сорокина, В. В. Иванова, Н. В. Скрипченко. – Москва : Медицина, 2003. – 313 с.
69. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей [Текст]: Руководство для врачей / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. – Москва : Медицина, 2004. – 416 с.
70. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1 [Текст] / В. О. Бицадзе [и др.] // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 118–128.
71. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение [Текст] / В. П. Баклаушев [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7–20.
72. Степанова, Н. А. Нарушения иммунологической реактивности (патофизиологические аспекты) [Текст]: учебно-методическое пособие / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2010. – 44 с.
73. Стратегии научно-практического поиска: существует ли связь между формированием оси «кишечник – мозг» и характеристиками сна младенцев?

- [Текст] / И. А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 499–505. doi: 10.15690/vsp.v20i6.2356
74. Течение отсроченной внутриутробной инфекции у детей с остаточными проявлениями ретинопатии недоношенных [Текст] / И. Б. Асташева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 2. – С. 143–151.
75. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей [Текст] / В. А. Цинзерлинг, М. Л. Чухловина. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2011. – 584 с.
76. Чегодаев, А.И. Математические методы анализа экспертных оценок [Текст] / А.И. Чегодаев // Вестник Самарского государственного экономического университета. – 2010. – №2(64). – С. 130–135.
77. Шмидт, Т.Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы [Текст] / Т. Е. Шмидт // Неврологический журнал. – 2016. – Т.21, №5. – С. 252–264. Doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-26478
78. Шумская, Е.И. Изменение показателей лейкоцитарного индекса интоксикации и лейкоцитоза при тромбозах в зависимости от тяжести заболевания [Текст] / Е. И. Шумская, И. А. Ефименко // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 271–272.
79. Щелканов, М.Ю. Грипп: история, клиника, патогенез [Текст] / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38.
80. Экстракорпоральная перфузия срезов ксеногенной селезенки в лечении гнойно-септических осложнений травматической болезни [Текст] / В. Л. Ваневский [и др.] // Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях. – Ленинград, 1989. – С. 39–44.
81. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика [Текст]: методические указания. МУ 3.1.1.2130-06" (утв. Роспотребнадзором 09.09.2006) 2.1. Серозный (асептический) менингит и другие формы энтеровирусных заболеваний центральной нервной

системы / Г. Ф. Лазиков [и др.]. – Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 43 с.

82. Эсаулова, Т. А. Гематологический показатель интоксикации как маркер интоксикоза и критерий эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий у работников Астраханского газового комплекса [Текст] / Т. А. Эсаулова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №2. – С. 141–143.

83. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review [Text] / N. Fadakar [et al.] // Cerebellum. – 2020. – Vol. 19, N 6. – P. 911–914.

84. A first case of menin-geitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 [Text] / T. Moriguchi [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 94. – P. 55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

85. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Potere [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 389. doi: 10.1186/s13054-020-03022-1.

86. Adler, S. P. Fetal infections: Cytomegalovirus, Herpes simplex, and Varicella [Text] / S. P. Adler, G. Nigro // Neonatology. A practical approach to neonatal diseases / eds. : G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling. – Milan : Springer-Verlag, 2012. – P. 869–879.

87. Aggarwal, G. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature [Text] / G. Aggarwal, G. Lippi, B. M. Henry // Int. J. Stroke. – 2020. – Vol. 15, N 4. – P. 385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.

88. Akhmerov, A. COVID-19 and the heart [Text] / A. Akhmerov, E. Marban // Circ. Res. – 2020. – Vol. 126, N 10. – P. 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055

89. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival [Text] / D. M. Del Valle [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, N 10. – P. 1636–1643.

90. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: a case report [Text] / A. Panariello [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 179–181. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.054
91. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [Text] / S. Shi [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N 7. – P. 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
92. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths [Text] / C.-C. Lai [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2020. – Vol. 53, N 3. – P. 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
93. Badimon, L. Neutrophil extracellular traps: a new source of tissue factor in atherothrombosis [Text] / L. Badimon, G. Vilahur // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, N 22. – P. 1364–1366. doi: 10.1093/eurheartj/ehv
94. Baig, A. M. Updates on what ACS reported: emerging evidences of COVID-19 with nervous system involvement [Text] / A. M. Baig // *ACS Chem. Neurosci.* – 2020. – Vol. 11, N 9. – P. 1204–1205. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00181
95. Bhakti, K. Patel. Острая гипоксемическая дыхательная недостаточность. Справочник MSD [Electronic resource] / Patel Bhakti K. – Chicago, 2020. – Available at: <https://inlnk.ru/w4g9gl> (accessed: 05.10.2022)
96. Boss, J. Viral encephalitis in humans [Text] / J. Boss, M. M. Esiri // *The New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 350, N 1266. – P. 277–279.
97. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection [Text] / S. G. Kandemirli [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297, N 1. – E232–E235. doi:10.1148/radiol.2020201697131
98. Bridwell, R. Neurologic Complications of COVID-19 [Text] / R. Bridwell, B. Long, M. Gottlieb // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 38, N 7. – P. 1549.e3–1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024.
99. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Text] / R. M. Inciardi [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N 7. – P. 819–824. doi: 10.1001/jama-cardio.2020.1096127

100. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Text] / T. Guo [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, N 7. – P. 811–818.
101. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development [Text] / O. M. Espíndola [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 102. – P. 155–162.
102. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients [Text] / S. Jarius [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19. – P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0128>
103. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review [Text] / Larissa Hauer [et al.] // Journal of Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 16. – P. 19.
104. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China [Text] / P. Wu [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2020. – Vol. 138, N 5. – P. 575–578. doi: 10.1001/jama ophthalmol.2020.1291
105. Cleavage of a neuroinvasive human respiratory virus spike glycoprotein by proprotein convertases modulates neurovirulence and virus spread within the central nervous system [Text] / A. Le Coupanec [et al.] // PLoS Pathog. – 2015. – Vol. 11, N 11. – e1005261. doi: 10.1371/journal.ppat.1005261
106. Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection [Text] / A. Alarcon [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 163. – P. 828–834. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.014.
107. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study [Text] / O. V. Swann [et al.] // BMJ. – Vol. 370. – m3249.
108. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [Text] / X. Yang [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, N 5. – P. 475–448. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

109. Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [Text] / S. Valade [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, N 40. – e1692. doi: 10.1097/MD.0000000000001692
110. Combined effect of non-bacteriolytic antibiotic and inhibition of matrix metalloproteinases prevents brain injury and preserves learning, memory and hearing function in experimental paediatric pneumococcal meningitis [Text] / Lukas Muri [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2018. – Vol. 156. – P. 223.
111. Community-acquired bacterial meningitis in adults [Text] / D. Van de Beek [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, N 1. – P. 44–53.
112. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF [Text] / D. Andriuta [et al.] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol. 267, N 10. – P. 2810–2811.
113. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Text] / P. Mehta [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10229. – P. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0150
114. COVID-19 Encephalopathy masquerading as substance withdrawal [Text] / S. Byrnes [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – N 10. doi: 10.1002/jmv.26065
115. COVID-19 presenting as stroke [Text] / A. Avula [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
116. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features [Text] / N. Poyiadji [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296, N 2. – E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
117. COVID-19-associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages [Text] / A. Radmanesh [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297, N 1. – E223-E227. doi: 10.1148/radiol.2020202040
118. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia [Text] / L. Dixon [et al.] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2020. – Vol. 7, N 5. – e7ba. doi: 10.1212/NXI.0000000000000789.

119. COVID-19: What if the brain had a role in causing the deaths? [Text] / C. Tassorelli [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – Vol. 27, N 9. – e41–e42. doi: 10.1111/ene.14275.
120. Das, G. Neurological insights of COVID-19 pandemic [Text] / G. Das, N. Mukherjee, S. Ghosh // *ACS Chem. Neurosci.* – 2020. – Vol. 11, N 9. – P. 1206–1209. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00201
121. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome [Text] / E. C. Hung [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49, N 12. – P. 2108–2109. doi: 10.1373/clinchem.2003.025437
122. Disson, O. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes* [Text] / O. Disson, M. Lecuit // *Virulence.* – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 213–221. doi: 10.4161/viru.19586
123. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models [Text] / S. Natoli [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – N 10. – P. 1111/ene.14277. doi: 10.1111/ene.14277
124. Early trigeminal nerve involvement in *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis: case series and systematic review [Text] / W. K. Karlsson [et al.] // *J. Neurol.* – 2017. – Vol. 264, N 9. – P. 1875–1884. doi: 10.1007/s00415-017-8572-2
125. Elevated N-terminal Pro-Brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis [Text] / R. Pranata [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2020. – Vol. 96, N 1137. – P. 387–391. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137884
126. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Text] / Z. Varga [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N 10234. – P. 1417–1418. doi: 10.1016/S01406736(20)30937-5.
127. Encephalitis associated with COVID-19 infection in 11 year-old child [Text] / G. N. McAbee [et al.] // *Pediatric Neurology.* – 2020. – Vol. 1409. – P. 94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013

128. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020 [Text] / K. Benameur [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26, N9. – P.2016–2021.
129. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 [Text] / T. Herold [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, N 128–136. – e4.
130. Epidemiology of COVID-19 among children in China [Text] / Y. Dong [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 145. – e20200702.
131. Ernst, J. D. Experimental pneumococcal meningitis: role of leukocytes in pathogenesis [Text] / J. D. Ernst, J. M. Decazes, M. A. Sande // *Infect. Immun.* – 1983. – Vol. 41. – P. 275–279.
132. Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19 [Text] / M. Etemadifar [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 41, N 11. – P. 3027–3029.
133. Generalized myoclonus in COVID-19 [Text] / P. Rábano-Suárez [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, N 6. – e767–e772. doi: 10.1212/WNL.00000000000009829
134. Guillain-Barré syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection [Text] / A. Sancho-Saldaña [et al.] // *Clin. Med. (Lond).* – 2020. – Vol. 20, N 4. – e93–e94. doi: 10.7861/clinmed.2020-0213
135. Gupta, A. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? [Text] / A. Gupta, V. K. Paliwal, R. K. Garg // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 177–178. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.051
136. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection [Text] / A. M. Franceschi [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2020. – Vol. 41, N 7. – P. 1173–1176. doi: 10.3174/ajnr.A6595.
137. Hess, D. C. COVID-19-related stroke [Text] / D. C. Hess, W. Eldahshan, E. Rutkowski // *Transl. Stroke Res.* – 2020. – Vol. 11, N 3. – P. 322–325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.

138. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? [Text] / M. Desforges [et al.] // Viruses. – 2019. – Vol. 12, N 1. – P. 14. doi: 10.3390/v12010014.
139. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: a new challenge [Text] / F. Violi [et al.] // Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 120, N 6. – P. 949–956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.
140. Impairment of neutrophil functions and homeostasis in COVID-19 patients: association with disease severity [Text] / C. Loyer [et al.] // Crit. Care. – 2022. – Vol. 26. – P. 155. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04002-3>
141. Increased CSF levels of IL-1 β , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis [Text] / M. Bodro [et al.] // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2020. – Vol. 7, N 5. – e821.
142. Increased rates of sequelae post-encephalitis in individuals attending primary care practices in the United Kingdom: a population-based retrospective cohort study [Text] / J. Granerod [et al.] // J. Neurol. – 2017. – Vol. 264. – P. 407–415. doi: 10.1007/s00415-016-8316-8
143. Increasing incidence of listeriosis and infection-associated clinical outcomes [Text] / M. H. Choi [et al.] // Ann. Lab. Med. – 2018. – Vol. 38, N 2. – P. 102–109.
144. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? [Text] / S. Gandhi [et al.] // ACS Chem. Neurosci. – 2020 – Vol. 11, N 10. – P. 1379–1381. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00217
145. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases [Text] / J. Brettschneider [et al.] // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252. – P. 1067–1073.
146. Kamal, Y. M. Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully [Text] / Y. M. Kamal, Y. Abdelmajid, A. A. R. Al Madani // BMJ Case Rep. – 2020. – Vol. 13, N 9. – e237378.

147. Karakike, E. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis [Text] / E. Karakike, E. J. Giamarellos-Bourboulis // *Front Immunol.* – 2019 – N 10. – P. 55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055132
148. Koupenova, M. Platelets and COVID-19: inflammation, hyperactivation and additional questions [Text] / M. Koupenova, J E. Freedman // *Circ. Res.*–2020. – Vol. 127, N 11. – P. 1419–1421.
149. Large-Vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young [Text] / T. J Oxley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 20. – e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787157
151. Ludvigsson, J. F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults [Text] / J. F. Ludvigsson// *Acta Paediatr.* – 2020. – Vol. 109, N 6. – P. 1088–1095.
152. Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy [ext] / M. Fenrich [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, N 8. – P. 1189–1191. doi:10.1136/jnnp.2003.030833.
153. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel [Text] / A. I. Qureshi [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2020. – Vol.15, N 5. – P. 540–554. doi: 10.1177/1747493020923234
154. Matthews, D.E. Using and understanding medical statistics [Text] / D.E. Matthews, T.V. Farewell. – 4th. ed. – Basel : S. Karger AG, 2007. – 322 p.
155. Meningitis as an initial presentation of COVID-19: a case report [Text] / S. Naz [et al.] // *Front Public. Health.* – 2020. – N 8. – P. 474.
156. Merritt, H. H. The cerebrospinal fluid [Text] / H. H. Merritt, F. Fremont-Smith. – Philadelphia ; London : WB Saunders; 1937.
157. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020 [Text] / S. Garazzino [et al.] // *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur. Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* – 2020. – Vol. 25. – P. 2000600.

158. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other Coronaviruses [Text] / Y. Wu [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 18–22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
159. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children [Text] / T. Jefferson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014. – N 1. – CD008965.
160. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only) [Text] / K. Wang [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 1. – CD002744. doi: 10.1002/14651858
161. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / J. Helms [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 23. – P. 2268–2270.
162. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [Text] / L. Mao [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77. – P. 683–690.
163. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review [Text] / A. S. Zubair [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77, N 8. – P. 1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
164. Neurotropism of SARS-CoV 2: mechanisms and manifestations [Text] / G. C. Cardona [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 412. – P. 116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824
165. Non-neuronal expression of SARSCoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia [Text] / D. H. Brann [et al.] // *Sci Adv.* – 2020. – Vol. 6, N 31. – eabc5801.
166. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study [Text] / J. R. Lechien [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277, N 8. – P. 2251–22561.
167. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study [Text] / F. Raschilas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35. – P. 254–260. doi: 10.1086/341405

168. Parri, N. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy [Text] / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 187–190.
169. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury [Text] / W. M. Scheld [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P. 225–533.
170. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference [Text] R. G. Khemani [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 16, N 5 (Suppl. 1). – S23–40. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432
171. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 [Text] / B. K. Manne [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, N 11. – P. 1317–1329.
172. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases [Text] / F. Thabet [et al.] // *Arch. de Pediatric.* – 2007. – Vol. 14. – P. 334–337.
173. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review / M. Madjid [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, N 7. – P. 831–840. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
174. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14–49: United States, 2015–2016 [Text] / G. McQuillan [et al.] // *NCHS Data Brief.* – 2018. – Vol. 304. – P. 1–8.
175. Procoagulant and fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid from adults with bacterial meningitis [Text] / M. Weisfelt [et al.] // *Journ. of Infection.* – 2007. – Vol. 54, iss. 6. – P. 545–550.
176. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets [Text] / D. P. Misra [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, N 7. – P. 2055–2062. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9
177. Salducci, M. COVID-19 emergency in the cruise's ship: a case report of conjunctivitis [Text] / M. Salducci, G. La Torre // *Clin. Ter.* – 2020. – Vol. 171, N 3. – e189–e191. doi: 10.7417/CT.2020.2212

124. Sanarelli, G. De la pathogenie du cholera. Le cholera experimental [Text] / G. Sanarelli // Ann. Inst. Pasteur. – 1924. – Vol. 38. – P. 11–72.
179. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19 [Text] / S. Zhang [et al.] // J. Hematol. Oncol. – 2020. – Vol. 13, N 1. – P. 120. 194
180. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury [Text] // Front Cell Neurosci. – 2020. – Vol. 14. – P. 229.
181. SARS-CoV-2 infection in children [Text] / X. Lu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1663–1665.
182. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain [Text] / A. Tagarro [et al.] // JAMA Pediatr. – 2020. – e201346. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
183. Severe cerebral involvement in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis [Text] / A. Radmanesh [et al.] // J. Clin. Neurosci. – 2020. – Vol. 76. – P. 236–237. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.054
184. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain [Text] / A. García-Salido [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 666.
185. Sharifi-Razavi, A. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? [Text] / A. Sharifi-Razavi, N. Karimi, N. Rouhani // New Microbes New Infect. – 2020. – Vol. 35. – P. 100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669
186. Simmons, A. Clinical Manifestations and Treatment Considerations of Herpes Simplex Virus Infection [Text] / A. Simmons // The Journal of Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 186, Issue Suppl. 1. – S71–S77. doi.org/10.1086/342967
187. Siniscalchi, A. Could COVID-19 represent a negative prognostic factor in patients with stroke? [Text] / A. Siniscalchi, L. Gallelli // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2020. – Vol. 41, N 9. – P. 1115–1116. doi: 10.1017/ice.2020.146
188. Spatial and temporal variation of routine parameters: pitfalls in the cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infections [Text] / M. Djukic [et al.] // J.

Neuroinflammation.– 2022. – Vol. 19. – P. 174. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02538-3>

189. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke [Text] / F. A. Saiegh [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2020. – Vol. 91, N 8. – P. 846–848. doi: 10.1136/jnnp-2020-323522

190. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series [Text] / M. Morassi [et al.] // J. Neurol. – 2020. – Vol. 267, N 8. – 2185–2192. doi: 10.1007/s00415-020-09885-2

191. The severe acute respiratory syndrome Coronavirus in tears / S. C. Loon [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, N 7. – P. 861–863. doi: 10.1136/bjo.2003.035931

192. Tyler, K. L. Acute viral encephalitis [Text] / K. L. Tyler // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379. – P. 557–566. doi: 10.1056/NEJMr1708714

193. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms [Text] / Z. Zhou [et al.] // J. Neurol. – 2020. – N 1–6. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7

194. Unraveling the mystery of Covid-19 Cytokine storm: From skin to organ systems [Text] / S. Garg [et al.] // Dermatol. Ther. – 2020. – Vol. 19. – e13859. doi: 10.1111/dth.13859

195. Yashavantha Rao, H. C. The emergence of a novel Coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients [Text] / H. C. Yashavantha Rao, C. Jayabaskaran // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92, N 7. – P. 786–790. doi: 10.1002/jmv.25918

196. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the ‘cytokine storm’ in COVID-19 [Text] / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // J. Infect. – 2020. – Vol. 80, N 6. – P. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037

197. Zhao, J. Challenges and potential solutions of stroke care during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak [Text] / J. Zhao, A. Rudd, R. Liu // Stroke. – 2020. – Vol. 51, N 5. – P. 1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСИГ – антистафилококковый иммуноглобулин
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВПГ – вирус простого герпеса
ГКС – глюкокортикостероиды
ГПИ – гематологический показатель интоксикации
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГ – индекс Гаркави
ИИР – индекс иммунореактивности
ИТШ – инфекционно токсический шок
КСЗП – консервированная свежзамороженная плазма
КТ – компьютерная томография
ЛИ – лимфоцитарный индекс
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС – липополисахариды
МНО- международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛИ – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс
ОИТ – отделение интенсивной терапии
ОКИ – острая кишечная инфекция
ОНГМ – отёк-набухание головного мозга
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОШ – отношение шансов
ПВ – протромбиновое время
ПМ – пневмококковый менингит/менингоэнцефалит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СКТ – спиральная компьютерная томография
СМЖ – спинномозговая жидкость
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭБВ – Эпштейн-Барр вирус
ЯИЭ – ядерный индекс эндотоксикоза
COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года
MIS-C – мультисистемный воспалительный синдром у детей