

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЭТИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Реveguk E.A.¹, Карпов С.М.¹, Заводнова О.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь, e-mail: stgma@br.ru

На сегодняшний день в статье освещены вопросы, касающиеся энцефалитов, вызываемых различными вирусными агентами. Представлены современные данные российских и зарубежных авторов об этиологической структуре и заболеваемости вирусными энцефалитами, которые характеризуются высоким уровнем летальности (особенно в детском возрасте), наносят значимый экономический ущерб здравоохранению. Рассмотрены некоторые клинические проявления вирусных энцефалитов и факторы риска развития данного заболевания. Вирусный энцефалит остается одной из актуальных проблем инфекционных болезней человека во всем мире, в отдельных случаях приводящих к летальному исходу. В настоящее время также значимый удельный вес в поражении ЦНС занимают энтеровирусы, что связано с их широкой распространенностью, высокой тропностью к клеткам нервной системы. Отмечается высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом. Ранняя диагностика с выявлением общих клинических проявлений является наиболее важным шагом для больных с вирусным энцефалитом. Исследования последних лет показывают, что ранняя диагностика значительно снижает риск развития неврологических осложнений. Будущие проспективные исследования необходимы для определения критериев ранней диагностики для пациентов с вирусным энцефалитом на основе клинических проявлений и типа антител при лабораторной диагностике.

Ключевые слова: вирусный энцефалит, этиология, дети.

MODERN ASPECTS OF PREVALENCE AND ETIOLOGY OF DEVELOPMENT OF VIRAL ENCEPHALITES

Reveguk E.A.¹, Karpov S.M.¹, Zavodnova O.S.¹

¹FGBOU VO «Stavropol State Medical University» MH RF, Stavropol, e-mail: stgma@br.ru

To date, the article covers issues related to encephalitis caused by various viral agents. Present-day data of Russian and foreign authors on the etiological structure and incidence of viral encephalitis, which are characterized by a high level of mortality, especially in childhood, cause significant economic damage to health. Some clinical manifestations of viral encephalitis and risk factors for the development of this disease are considered. Viral encephalitis remains one of the topical problems of human infectious diseases worldwide, in some cases leading to a fatal outcome. At present, enteroviruses occupy a significant part in CNS involvement, which is associated with their widespread prevalence, high tropism to the cells of the nervous system. There is a high incidence of acute flaccid paralysis, similar in clinical manifestations with poliomyelitis. Early diagnosis is probably the most important step for patients with viral encephalitis, with the identification of common clinical manifestations. Studies of recent years show that early diagnosis significantly reduces the risk of developing neurological complications. Future prospective studies will be needed to determine the criteria for early diagnosis for patients with viral encephalitis based on clinical manifestations and the type of antibodies in laboratory diagnosis.

Keywords: viral encephalitis, etiology, children.

Вирусные энцефалиты (ВЭ) составляют до 80–89% среди всех этиологических агентов, вызывающих ВЭ [1, 2]. 11–12% составляют другие инфекционные агенты (спирохеты, бактерии, риккетсии, анаплазмы, эрлихии, простейшие, грибы, гельминты) [3-5]. ВЭ у детей отличаются особой тяжестью течения, что часто приводит к стойкому очаговому неврологическому дефициту, а в дальнейшем – к отставанию в психоневрологическом развитии [4, 6, 7].

Цель исследования. Провести обзор литературы для уточнения аспектов

распространенности и этиологии развития вирусных энцефалитов на современном этапе.

По данным клиники нейроинфекций НИИДИ (г. Санкт-Петербург) частота случаев развития энцефалитов за последнее время возросла до 20%. Так, при анализе 303 случаев в возрасте до 18 лет с ВЭ (Иванова Г.П. с соавт. 2013) было отмечено, что в 76,4% случаев в этиологической структуре доминировали вирусные агенты. ВЭ, вызванные вирусом клещевого энцефалита (КЭ), наблюдались в 9,4% случаев, энтеровирусные энцефалиты составили 6,7% [4, 8].

Представляет интерес анализ результатов о распространенности ВЭ зарубежными авторами [9]. Ими было отмечено, что в 30% у больных ВЭ возбудителем был инфекционный агент, а в 8% случаях – ассоциация возбудителей. Из них энтеровирус подтвержден у 13% больных, микоплазма пневмонии – у 8%, вирус простого герпеса составил 6%, цитомегаловирус (ЦМВ) – 2%. В то же время иммунноопосредованный/аутоантитело-ассоциированный энцефалит был диагностирован у 34% пациентов детского возраста.

В США ежегодно регистрируется более 20 000 случаев ВЭ, большая часть которых вызывается арбовирусами. С распространением лихорадки Западного Нила в США арбовирусы стали самой частой причиной ВЭ в этой стране [2, 5].

В обзоре российских авторов (Петров А.А. с соавт. 2015) проводится эпидемиологический анализ эпидемических вспышек, вызванных возбудителями американского конского энцефалита. Восточный энцефаломиелит лошадей (ВоЭМЛ), вирусы энцефаломиелита лошадей (ВоЭМЛ) и Венесуэльский энцефаломиелит (ВЭ) являются этиологическими агентами опасных трансмиссивных заболеваний, которые обычно сопровождаются лихорадкой и неврологическими симптомами. Среди альфавирусов нового света вирус ВЭ представляет наибольшую опасность для людей и домашних животных. В настоящее время энзоотические штаммы ВЭ играют все большую роль в качестве этиологических агентов заболеваний человека. Большинство случаев ВЭ у людей в эндемичных регионах в межэпидемический период вызваны заражением вирусом ID подтипа ВЭ. Возможность возникновения новых эпидемических вспышек ВЭ определяется мутациями штаммов подтипа ID в подтип IC, и в настоящее время они представляют потенциальную угрозу как этиологический агент заболевания. Несмотря на низкую заболеваемость, ВЭ и ВоЭМЛ являются проблемой для здравоохранения из-за относительно высокой частоты летальных исходов заболевания.

Диагностируемые вирусными агентами, герпесвирусы составляют доминирующую долю поражения ЦНС и в значительной степени преобладают над другими вирусными возбудителями [10-12].

По данным ряда авторов, антитела к вирусам простого герпеса выявляются до 100% случаев у жителей земного шара, к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) – у 80–95% [2, 3, 5], к ЦМВ – у 70–85% [11-13].

Следует обратить внимание на исследование Бейдоун с соавторами (Hind A. Beydoun) (2010) [6]. В соответствии с прошлыми исследованиями авторы оценили, что ранее распространенность ВПГ-1 была значительно выше, чем ВПГ-2. Результаты авторов показывают, что инфекция ВПГ-1 распространена у 60%, а инфекция ВПГ-2 – у 19% взрослых в возрасте 18–49 лет. Эти результаты имеют тот же порядок, что и в других промышленно развитых странах. В недавнем исследовании Пибоди А. (Pebody A. 2004) описаны сероэпидемиология ВПГ-1 и ВПГ-2 в восьми европейских странах. Возрастная стандартизованная серопревалентность ВПГ-1 варьировала от 52% в Финляндии до 84% в Болгарии. Среди индивидуумов 12 лет и старше стандартизованная по возрасту серопозитивность ВПГ-2 варьировала от 4% в Англии и Уэльсе до 24% в Болгарии. Исследование является одним из немногих, которое использовало данные, представленные на национальном уровне, в попытке идентифицировать группы высокого риска для инфицирования ВПГ-1 / ВПГ-2 и коинфекции, и первым для создания многокомпонентной логистической модели для социально-демографических и поведенческих корреляций инфекции не только с ВПГ-1 и ВПГ-2, но и для коинфекцией ВПГ-1 / ВПГ-2.

В предыдущем исследовании Ксу с соавторами (Xu F.) (2006) [7] использовались данные Национальной ассоциации по борьбе с вирусными энцефалитами с 1988 по 1994 гг. и с 1999 по 2004 гг. для оценки светских тенденций с ВПГ-1 и ВПГ-2 в популяции США. Авторы показали, что, несмотря на недавнее снижение показателей распространенности ВПГ-1 / ВПГ-2, число пациентов с серопозитивными показателями с ВПГ-1 в 1999–2004 гг. увеличилось. Отмечена значительная доля пациентов с самооцененным генитальным герпесом относительно 1988–1994 гг. (1,8% против 0,4%, $p < 0,001$). Эти результаты предполагают, что заболеваемость генитальным герпесом, вызванным ВПГ-1, может увеличиваться. Хотя генитальный герпес был связан с ВПГ-1 или ВПГ-2, в нескольких исследованиях одновременно анализировались корреляты этих двух вирусных подтипов. Авторы уточняют, что большинство существующих данных поступают из групп высокого риска, включая беременных и небеременных женщин, мужчин-гомосексуалистов, лиц, имеющих беспорядочные половые связи, и лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами.

В заключение авторы указывают, что инфекция ВПГ-1 в основном зависит от низкого социально-экономического статуса пациента и является приобретенной (чаще генитальным путем). Напротив, серопозитивный ВПГ-2 был связан с сексуальным поведением,

употреблением табака и наркотиков, а также возникал вследствие демографических факторов. Данные показывают более чем двукратную повышенную связь между риском свободного сексуального поведения и серопозитивным ВПГ-2. В отсутствие эффективной вакцинации следует использовать факторы риска для того, чтобы ориентировать конкретные подгруппы населения на медико-санитарные просветительские и скрининговые мероприятия с целью предотвращения передачи другим людям, включая сексуальных партнеров и потомство. Поскольку оба подтипа ВПГ связаны с генитальным герпесом и возникающими вследствие него проблемами со здоровьем, продолжающиеся усилия по разработке вакцин следует расширить.

Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, -2, Herpes Simplex Virus, HSV) составляют 5–10% всех случаев энцефалита, являясь наиболее частыми причинами спорадических случаев энцефалитов с установленным возбудителем в мире. Классической триадой, характеризующей герпетический энцефалит, являются головная боль, повышение температуры и нарушение уровня сознания и поведения. Другими симптомами заболевания являются очагово-неврологическая симптоматика, а также судорожный синдром. Герпетический энцефалит в среднем встречается у 5–6 больных на 1 млн населения, причем данные в США, Западной и Восточной Европе практически не отличаются [14, 15, 16].

Среди всех из широко распространенных герпесвирусов вирус варицелла-зостер (ВВЗ), Virus Varicella Zoster (VZV), является вторым по значимости, не менее грозным вирусным возбудителем, вызывающим ветряную оспу (ВО) при первичном инфицировании и опоясывающий герпес – при реактивации латентной инфекции [4].

Следует заметить, что заболеваемость ВО в течение последнего десятилетия составляет 20–25% всех инфекционных болезней (без учета гриппа и ОРВИ) [7, 16].

В США до 1990 г. ВО являлась причиной приблизительно 10 000 госпитализаций и 100 случаев летальных исходов в год, регистрируемых при этом в 43,0%, – у здоровых детей в возрасте до 15 лет. Ситуация по данному заболеванию резко изменилась после введения в США массовой вакцинации [17]. Нельзя не учитывать тяжесть заболевания, приводящего как к экономическому, так и к социальному ущербу, на что указывает оценка ВОЗ, которая отмечает ежегодно 4,2 млн тяжелых и осложненных случаев ВО во всем мире [10, 16].

Так, по данным Соединенного Королевства за 2007 г. было выявлено 146 случаев ВО, из которых у 26 пациентов (17,5%) был подтвержден ВЭ. Летальность составила 3,6% случаев, а у 41% пациентов сохранялись неврологические проявления [18].

По мнению авторов [19], ВЭ является самым частым неврологическим осложнением при ВО у детей в возрасте до 6 лет, которое составило 76% среди всех других неврологических синдромов, возникающих с 4-е по 7-е сутки от развития сыпи.

Уровень летальных исходов при ВО составляет от 6% до 27%, у детей до 5 лет [19, 20, 21].

В единичных случаях отмечается клиника ВЭ при первичном инфицировании ВЭБ или реактивации инфекции [22, 23].

Приходится признать тот факт, что на сегодняшний день в мире не существует полномасштабных исследований по популяционному анализу ВЭ, вызванных ВЭБ [1, 4].

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6, Human herpes virus – 6, HHV-6) представляет собой инфекцию, вызывающую в детском возрасте доброкачественную экзантему. Развитие энцефалитической реакции чаще ассоциировано с первичным инфицированием [24]. HHV-6 считается одним из наиболее частых возбудителей оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных [24, 25].

Носительство цитомегаловируса (ЦМВ, Cytomegalovirus, CMV) широко распространено в популяции. Очаговое поражение ЦНС при ЦМВ наиболее часто встречается у новорожденных, контактирующих с вирусом внутриутробно или перинатально. Так, в США регистрируется примерно 8 тыс. случаев ЦМВ в год. Среди всех верифицированных энцефалитов у новорожденных детей раннего возраста ЦМВ-энцефалит составляет 3–4% [22]. Данное заболевание часто не имеет четкого начала. Следует помнить и об отдаленных последствиях ЦМВ-энцефалитических реакций, где наиболее частым проявлением является детский церебральный паралич (ДЦП) [26, 27].

В настоящее время также значимый удельный вес в поражении ЦНС занимают энтеровирусы, что связано с их широкой распространенностью, высокой тропностью к клеткам нервной системы. Отмечается высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом [28].

По данным ряда авторов, именно энтеровирусы могут обуславливать до 80% асептических менингитов, а также до 20% общего числа зарегистрированных энцефалитов, к которым следует отнести следующие субтипы: ЕСНО 6 и 9, Коксаки А9, В2 и В5, энтеровирус 71 [29, 30, 31].

Клещевые нейроинфекции и, в частности, клещевой энцефалит (КЭ) имеют большую социальную и эпидемическую значимость, что связано с распространением эндемичных очагов; они являются серьезной клинической проблемой общественного здравоохранения в целом ряде регионов, в том числе в Восточной Европе и странах СНГ [32, 33]. По данным ряда иностранных авторов, клещевые нейроинфекции занимают до 23% в этиологической структуре нейроинфекций [2, 32].

Неврологические проявления КЭ варьируют от легкого менингита с головной болью до тяжелого менингоэнцефалита с нарушением сознания, эпилептическими припадками, а в

тяжелых случаях – с глубоким нарушением сознания до уровня комы (Kaiser, 1999). Степень тяжести острой фазы у детей с менингоэнцефалорадикулитом связана с повреждением альфа мотонейрона передних рогов спинного мозга (Lenhard et al., 2016). В целом до 30–46% пациентов страдают от длительных осложнений, таких как головная боль, нарушение памяти, тремор или атаксия, спустя год после перенесенного КЭ, с умеренным или значительным ухудшением качества жизни у 30% пациентов.

В 2012 г. в Европейском центре по профилактике и контролю заболеваний отмечали 38 зарегистрированных случаев приобретенного на международном уровне КЭ. Основываясь на оценках числа посетителей, скорость атаки в течение неопределенного периода времени может быть очень грубо экстраполирована, составляя 0,5–1,3 случая на 100 000 (1 на 77 000–200 000) в общей сложности в западных и центральных районах Европы. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) людям, которые могут быть подвержены в сельских эндемичных районах риску развития КЭ, следует рекомендовать иммунизацию.

Как и вирусы КЭ, так и другие вирусы семейства флавивирусов являются патогенными, вызывая заболевания, подобные КЭ, к которым относятся энцефалит Сент-Луиса, японский энцефалит и лихорадка Западного Нила. Во всех этих типах воспаления общим симптомом в исследованиях изображений является диффузный двусторонний таламический высокий сигнал в T2-взвешенных изображениях (Bender et al., 2005). Тем не менее изменения при МРТ головного мозга отмечаются только у 18% пациентов с КЭ (Horger et al., 2012; Marjelund et al., 2004). Эти поражения неспецифичны и чаще всего расположены в таламусе, хвостатом ядре, мозжечке и стволе мозга (Lindquist and Varalahti, 2008). В этих подкорковых структурах глубокого серого вещества МРТ выявляет выраженные аномалии сигнала без усиления контраста (Alkhalidi and Kllias, 2000). Marjelund et al. (2004) наблюдали гиперинтенсивность в левой части скорлупы и внутренней капсуле, а также в гипоталамусе. Кайзер (Kaiser, 1999) обнаружил двустороннее участие таламуса у 15 из 18 пациентов и поражения в мозжечке, стволе мозга и хвостатом ядре у оставшихся трех. Бендер и др. (2005) сообщают о случае КЭ с вовлечением ствола мозга, таламуса и спинного мозга. У детей с менингоэнцефалитом и двусторонним таламическим поражением КЭ следует включать в дифференциальную диагностику (von Stülpnagel et al., 2016).

Поражения, имеющиеся при МРТ-исследованиях у пациентов с КЭ, расположены в аналогичных регионах, которые появляются при гистопатологических исследованиях. Исследования МРТ (Horger et al., 2012; Lorenzl et al., 1996) и гистопатологические исследования (Gelpi et al., 2006) свидетельствуют о родстве флавивирусов для определенных областей ЦНС, включая таламус, базальные ганглии, мозжечок и мозг, с ассоциированными неврологическими симптомами, такие как тремор, атаксия, парез и

спастичность конечностей. Патофизиологические механизмы, ведущие к этим клиническим или рентгенологическим исследованиям, остаются неясными. В невропатологических исследованиях наблюдались дегенерация нервных клеток с воспалительными клеточными инфильтратами, нейронофагия и реактивный астроцитоз в глубоком сером веществе (Alkkahti and Kllias, 2000).

Приходится признать, что информация о нарушениях мозгового кровообращения, перфузии и обмене веществ при менингоэнцефалите КЭ ограничена. В некоторых публикациях показано, что изменения в головном мозге и долгосрочные изменения могут быть связаны с нарушениями перфузии мозга.

В исследовании перфузии пациенты с КЭ показали незначительное, статистически незначимое увеличение церебрального кровообращения и объема кровотока в лобной и теменной областях, преимущественно в лобной доле, по сравнению со здоровыми людьми. Также было отмечено статистически значимое увеличение пиковой нагрузки во всех подкорковых областях, тогда как значения среднего времени кровотока в малом круге кровообращения были сопоставимы с таковыми контрольной группы. Наибольшее статистически значимое увеличение церебрального кровообращения наблюдалось как в таламусе, так и при увеличении значений объема церебральной циркулирующей крови, увеличении пиковой нагрузки и небольшом сокращении среднего времени кровотока в малом круге кровообращения.

К сожалению, в настоящее время данных по распространенности ВЭ на территории РФ нет. Исключением является КЭ, заболеваемость которым колеблется от 2% до 7% [16, 33]. Формы, протекающие с вовлечением ЦНС, обычно складываются из симптоматики энцефалита – 40%, менингита – 40–50%, а также миелита – около 10% [32, 33].

В последнее время все большее внимание уделяется роли вирусных инфекций в развитии лекарственной аллергии, что дополнительно может усугублять течение вирусного энцефалита. Доказано, что иммунные реакции на лекарственные средства могут быть глубоко подвержены влиянию герпесвирусной инфекции, которая возникает раньше, одновременно или после введения лекарственного средства. Нынешние успехи в понимании роли вирусных инфекций при использовании наркотиков вызваны недавними исследованиями реактивации вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6) в тяжелых реакциях системной гиперчувствительности к лекарственным средствам, которые в конечном итоге называются синдромом гиперчувствительности, вызванным лекарственными средствами, которые вызывают реакции на препараты с наличием системной эозинофилии. Становится ясно, что HHV-6 является не единственным вирусом герпеса, который был реактивирован, но и другие вирусы герпеса также могут последовательно реактивироваться,

что может объяснить частое ухудшение состояния или несколько вспышек клинических симптомов, возникающих после устранения возбудителя.

Здесь следует отметить, что роль вирусных инфекций в прогрессировании и модуляции многофакторного процесса болезни ВЭ при длительном приеме наркотиков сейчас хорошо известна из различных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований. Несмотря на огромные успехи в нашем понимании вирусного патогенеза, мы должны подчеркнуть, сколько еще предстоит узнать о путях, которые связывают вирусный энцефалит и лекарственные препараты.

Заключение. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, ВЭ остается одной из актуальных проблем инфекционных болезней человека во всем мире, в отдельных случаях приводящих к летальному исходу [34-36]. Ранняя диагностика с выявлением общих клинических проявлений, вероятно, является наиболее важным шагом для больных с ВЭ. Исследования последних лет показывают, что ранняя диагностика значительно снижает риск развития неврологических осложнений. Будущие проспективные исследования необходимы для определения критериев ранней диагностики для пациентов с ВЭ на основе клинических проявлений и определения типа антител при лабораторной диагностике.

Признано, что у большинства пациентов вирусный энцефалит имеет доказанную инфекционную причину. В настоящее время вирус простого герпеса является наиболее распространенной инфекционной причиной, приводящей к нейроинфекции, за которой следуют вирус ветряной оспы и энтеровирус. Ранее большинство авторов указывали на важную роль вируса простого герпеса в качестве причины спорадического острого инфекционного энцефалита и возрастающего признания роли вируса ветряной оспы, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом.

Наибольшая доля неизвестных причин, при которых возникал ВЭ, наблюдалась у детей по сравнению с взрослыми. Хотя неописанные микробы или новые иммунные опосредованные причины могут способствовать возникновению ВЭ, классифицированных как неизвестные, также следует учитывать причины, не связанные с энцефалитом. Плохой исход у тех пациентов, у которых причина ВЭ не была выявлена, подчеркивает важность дальнейших исследований для определения причинности.

Список литературы

1. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и

профилактика», СПб., 9–10 октября 2015 года. Клинические рекомендации. Детская неврология. Выпуск 1 // Под ред. В.И. Гузевой. – М.: ООО «МК», 2015. – С. 229–264.

2. Tunkel A.R. The management of Encephalitis: Clinical practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America/ Tunkel A.R. [et al] // *Clinical Infectious Diseases*, 2008. – V. 47. –P. 303–327.

3. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults–Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.*-2012;64:347–373.

4. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2004. – 416 с.

5. Bradshaw MJ., Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics.* -2016 Jul;13(3):493-508. DOI: 10.1007/s13311-016-0433-7.

6. Hind A. Beydoun, Jessica Dail, Bethrand Ugwu, Adel Boueiz, May A. Beydoun. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and co-infections among adults in the USA. *International Journal of Infectious Diseases.* – 2010. –Vol. 14. – P. 154–160.

7. Silva M.T. Viral encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* – 2013, Sep; 71(9B):703-709. DOI: 10.1590/0004-282X20130155.

8. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012, – С. 43.

9. Pillai S.C., Hacoheh Y., Tantsis E., Prelog K., Merheb V., Kesson A., Barnes E., Gill D., Webster R., Menezes M., Ardern-Holmes S., Gupta S., Procopis P., Troedson C., Antony J., Ouvrier R.A., Polfrit Y., Davies N.W., Waters P., Lang B., Lim M.J., Brilot F., Vincent A., Dale R.C.. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. *Pediatrics.* -2015;135: e974–984. DOI: 10.1542/peds. 2014-2702.

10. Karpov S.M., Zavodnova O.S., Reveguk E., Dolgova I.N. Features of the etiological structure of encephalitis in children in the Stavropol region. *European Journal of Neurology.* – 2017. – Т. 24, № 1. – P. 372.

11. Полукчи А.К. [и др.]. Герпесвирусная инфекция // Под ред. В.П. Малого. – М.: Эксмо, 2009. – 304 с.

12. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.

13. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin [et al.] //

Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.

14. Ibitoye RT1, Sarkar P, Rajbhandari S. Pitfalls in the management of herpes simplex virus encephalitis. *BMJ Case Rep.* 2012 – Oct. 12;2012. DOI: 10.1136/bcr-2012-007081.
15. Горелик Е.Ю. Клинико-неврологические и нейроструктурные параллели в процессе саногенеза герпетического энцефалита у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2001. — 20 с.
16. Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федерального центра гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2009–2017 гг. [Электронный ресурс]. URL: <http://rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 15.08.2018).
17. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002; 21:931-934.
18. Cameron J.C., Allan G., Johnston F. et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch. Dis. Child.* –2007; -92(2):1062-1066.
19. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Скрипченко. – Санкт-Петербург, 2013. – 23 с.
20. Маркосян Н.С. Поражение нервной системы при «детских воздушно-капельных инфекциях» у взрослых / Н.С. Маркосян [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России. – М., 2014. – С. 45.
21. Rack A.L., Grote V., Streng et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany *Pediatr. Neurol.* – 2010; -42(1): 40-48.
22. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // *Adolesc. Med.State Art Rev.* – 2010. – V. 21, № 2. – P. 251–264.
23. Fujimoto H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* –2013; -42: 1: 33–40.
24. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Virol.* – 2006;- 37(Suppl 1):S52-S56.
25. Alvarez-Lafuente R., García-Montojo M., De las Heras V., Bartolomé M., Arroyo R. Clinical parameters and HHV-6 active replication in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. (англ.) // *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* – 2006. – Vol. 37 Suppl 1. – P. 24–26.
26. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: Уч. пособие для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2010. — 62 с.

27. Imms C. Children with cerebral palsy participate: a review of the literature // *Disabil.Rehabil.* – 2008. – Vol. 11/30;30(24).– P. 1867–1884.
28. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А. Энтеновирусные инфекции. – СПб., 2012, – 432 с.
29. Fowlkes A.L., Honarmand S., Glaser C. et al. Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005. *J/Infect Dis.* - 2008; 198:1685-91.
30. Захарычева Т.А., Меньшиков А.Б., Фролова М.А., Авраменко С.П., Сенчиков П.П., Стародубцева Е.В. Поражение нервной системы при гриппе А (H1N1). / *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* – 2012. – № 21. – С. 47–53.
31. Артемова И.В., Куличенко Т.В. Эпидемия кори. Реальна ли угроза? Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 358–361.
32. Pulkkinen L.I.A., Butcher S.J., Anastasina M. Tick-Borne Encephalitis Virus: A Structural View. *Viruses.* – 2018 -Jun 28;10(7). DOI: 10.3390/v10070350.
33. Скрипченко Н.В. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2008. – 424 с.
34. Проворова В.В. Значение эпидемиологических и клинических данных в раннем прогнозе при клещевом энцефалите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Проворова. – Новосибирск, 2010. – 24 с.
35. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В., Стенько Е.А., Чиркова Г.Г., Герасимов С.Г., Колесникова Л.И. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области // *Эпидемиол. и инф. бол.* – 2014. – №2. – С. 32–37.
36. Погодина В.В, Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г., Маленко Г.В., Перминов Л.В., Попов М.А., Бочкова Н.Г. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // *Вопр. вирусол.* – 2013. – №2. – С. 33–37.