

ЭНЦЕФАЛОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: ПРОБЛЕМА И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Скрипченко Н.В.^{1,2}, Вильниц А.А.^{1,2}, Егорова Е.С.¹, Клишкин А.В.¹, Войтенков В.Б.¹, Бедова М.А.¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Церебральная недостаточность сопровождает все ситуации, связанные с развитием критических состояний, возникающие вследствие острых заболеваний, в том числе и инфекционных. Причины церебральных нарушений при критических состояниях вне зависимости от их генеза многофакторны и характеризуются прогрессированием недостаточности мозгового кровотока, церебральной ишемией, следствием чего является формирование энцефалопатий критического состояния (ЭПКС) с неврологическим дефицитом, а также снижением когнитивных функций в исходе заболевания. В статье дано определение понятия ЭПКС, рассматриваются основные причины и механизмы, приводящие к ее развитию, клинические проявления. Представлены данные собственного исследования 30 детей с ЭПКС при различных инфекционных заболеваниях. Предложены рекомендации по тактике ведения реконвалесцентов с ЭПКС.

Ключевые слова: дети; инфекционные заболевания; энцефалопатия; критические состояния; дисфункция головного мозга; цитофлавин.

Для цитирования: Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Егорова Е.С., Клишкин А.В., Войтенков В.Б., Бедова М.А. Энцефалопатии критических состояний: проблема и пути решения. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):51–59. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59.

Для корреспонденции: Скрипченко Н.В. — e-mail: snv@niidi.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Скрипченко Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>; e-mail: snv@niidi.ru

Вильниц А.А., <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>; e-mail: vilnitz@mail.ru

Егорова Е.С., <https://orcid.org/0000-0003-1652-5154>; e-mail: kate_inf@mail.ru

Клишкин А.В., <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Войтенков В.Б., <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>; e-mail: vlad203@inbox.ru

Бедова М.А., <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>; e-mail: dr.bedova@yandex.ru

ENCEPHALOPATHIES OF CRITICAL STATES: PROBLEM AND SOLUTIONS

Skipchenko N.V.^{1,2}, Vilnits A.A.^{1,2}, Egorova E.S.¹, Klimkin A.V.¹, Voitenkov V.B.¹, Bedova M.A.¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract. Cerebral insufficiency accompanies all conditions associated with the development of critical states arising from acute diseases, including infectious ones. The causes of cerebral disorders in critical states, regardless of their genesis, are multifactorial and are characterized by progression of cerebral blood flow insufficiency, cerebral ischemia, which results in the formation of critical state encephalopathies with neurological deficit, as well as a decrease in cognitive functions in the outcome of the disease. The article defines the concept of encephalopathy of a critical state, deals with the main causes and mechanisms leading to its development, and clinical manifestations. The data of our own study of 30 children with critical state encephalopathies in various infectious diseases are presented. Neurofunctional changes in patients with critical state encephalopathies are described. Recommendations on the tactics of maintaining convalescents with encephalopathies of critical condition are given.

Key words: children, infectious diseases, encephalopathy, brain dysfunction, Cytoflavin.

For citation: Skipchenko N.V., Vilnits A.A., Egorova E.S., Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Bedova M.A. Encephalopathies of Critical Conditions: Problem and Solutions. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(4):51–59. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59.

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

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about the authors

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

Vilnits A.A., <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>; e-mail: vilnitz@mail.ru

Egorova E.S., <https://orcid.org/0000-0003-1652-5154>; e-mail: kate_inf@mail.ru

Voitenkov V.B., <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>; e-mail: vlad203@inbox.ru

Klimkin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Bedova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>; e-mail: dr.bedova@yandex.ru

Введение

Инфекционные заболевания отличаются тем, что, развиваясь вследствие вирусемии или бактериемии, приводят к дисфункции различных органов и систем, степень выраженности которых определяется тяжестью основного заболевания. В этой связи головной мозг не исключение, поскольку играет важную роль, являясь, с одной стороны, посредником при осуществлении иммунно-эндокринного ответа, с другой — мишенью патологического процесса [1].

Несмотря на то что нарушения сознания при различных инфекционных заболеваниях, сопровождавшихся лихорадкой, были описаны более 100 лет назад, они лишь сравнительно недавно начали подвергаться тщательному научному исследованию. В 1903 г. К. Jones определил лихорадочный бред как нарушение высших функций головного мозга, вызванных инфекционным заболеванием. Он утверждал, что нарушение сознания не является «простым проявлением истощения, вызванного лихорадкой», а существует «определенный яд лихорадки, который порождает постлихорадочное безумие» [2]. Зарубежные авторы признают первенство К. Jones в выявлении причины дисфункции головного мозга при инфекционном заболевании, указывая на то, что лихорадка и нарушение мозговой деятельности обусловлены одним и тем же фактором [3]. Вместе с тем С.П. Боткин в знаменитых «Клинических лекциях» в 1883 г. обращал особое внимание на расстройство сознания — «тифозное состояние» — при тяжелой пневмонии. Русский ученый за 20 лет до работы К. Jones не только правильно указал на инфекционное происхождение нарушений мозговой деятельности при пневмонии тяжелого течения, но и подчеркнул независимость расстройства сознания от других проявлений заболевания [4].

Хотя встречаемость дисфункции головного мозга на фоне различных состояний, в том числе и инфекционных, колеблется, по разным данным, от 23 до 70% [5] и является самой высокой в младенческом возрасте, подходы к диагностике этого сложного состояния на сегодняшний день изучены недостаточно.

Исследование дисфункции головного мозга — крайне сложная задача, поскольку не существует точных биомаркеров нейронального повреждения, а оценка сознания у больного, находящегося в тяжелом состоянии, представляет серьезную проблему [6].

Полиорганная недостаточность (ПОН) представляет собой наиболее тяжелое патологическое состояние, развивающееся при всех острых тяжелых заболеваниях и травмах. Недостаточность функции трех и более органов и систем пациента практически всегда ассоциирована с неблагоприятным исходом. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последнее время в лечении ПОН, множественные органные нарушения остаются причиной значительной летальности и являются актуальной проблемой современной реаниматологии. Поражения центральной нервной системы (ЦНС) как проявление ПОН осложняют процесс лечения пациента и могут влиять на социальную реабилитацию. Поврежде-

ния ЦНС в остром периоде многих инфекционных заболеваний, в периоде ранней реконвалесценции, а также при снятии пациента с искусственной вентиляции легких (ИВЛ) встречаются довольно часто. Они описаны как «постинтубационные психозы», нарушения сознания различного уровня и энцефалопатии смешанного генеза.

Энцефалопатия (ЭП) — это состояние, являющееся следствием диффузного или мультифокального поражения головного мозга без клинических и/или лабораторных доказательств прямого его инфицирования. Формирование ЭП может происходить подостро, с постепенным прогрессированием церебральной недостаточности, проявляющейся когнитивными нарушениями, расстройствами эмоционально-волевой сферы. Для острой ЭП характерно быстрое развитие симптоматики, характеризующейся нарушением сознания с развитием в ряде случаев судорог, с сохранением симптоматики более 24 ч (согласно некоторым публикациям, более 12 ч) при отсутствии признаков воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости [7]. То есть это состояние, исключаящее инфекционное поражение ЦНС.

В руководстве по острой энцефалопатии детского возраста, опубликованном в июле 2016 г. Японским обществом детских неврологов, установлены диагностические критерии острой ЭП, включающие тяжесть нарушения сознания, ниже или равную 11 баллам по шкале комы Глазго, продолжительностью более 24 ч.

В основе ЭП лежат циркуляторная гипоксия, ишемия/реперфузия, нарастающий энергодефицит в клетках нейроглии, нарушение электровозбудимости, а также проявления нейротоксического эффекта экзогенных и эндогенных молекул [8]. Высокая пластичность нервной системы позволяет в определенной степени компенсировать ее дисфункцию за счет активизации резервных нейронных сетей и формирования новых синаптических связей, стимуляции нейрогенеза и оптимизации нейрон-глиальных взаимоотношений. Вместе с тем эти компенсаторные и восстановительные механизмы часто оказываются недостаточными. Результатом развития указанных нарушений становится необратимое повреждение ЦНС, клинически проявляющееся формированием сенсорной, моторной и когнитивной дисфункции.

Острая ЭП относится к гетерогенной группе состояний. Выделяют микробиологическую и синдромологическую классификации ЭП [9] (табл. 1).

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, способствующими развитию ЭП, являются грипп, внезапная экзантема, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), и острый вирусный гастроэнтерит, быстрое развитие которых может привести к тяжелым неврологическим нарушениям и даже летальному исходу. Кроме того, в литературе описаны ЭП у детей при парагриппе [10], РС-инфекции, рино-, астро- и энтеровирусной [11–13], микоплазменной и ротавирусной инфекциях, инфекции, вызванной герпесом 1-го типа, а также ви-

Таблица 1

Классификация острых энцефалопатий

А. Микробиологическая классификация	Б. Синдромологическая классификация
- Острая ЭП, ассоциированная с вирусом гриппа - HHV-6/7 энцефалопатия - Ротавирусная энцефалопатия - РС-вирусная энцефалопатия - ЭП, вызванная вирусом простого герпеса - Острая ЭП, вызванная <i>Varicella-zoster</i> - Острая ЭП, ассоциированная с бактериальной инфекцией (энтерогеоморрагическая <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Bacillus cereus</i>, <i>Borrelia</i>, <i>Bordetella pertussis</i> и др.) - Острая ЭП, ассоциированная с микоплазменной инфекцией - Другие	- ЭП на фоне врожденных/приобретенных нарушений обмена (классический синдром Рейе, декомпенсация врожденных нарушений метаболизма) - ЭП, обусловленная цитокиновым «штормом» (ЭП с диффузным отеком головного мозга, Рейе-подобные синдромы, септическая ЭП, острая некротизирующая ЭП) - ЭП, обусловленная иксайтотоксичностью - ЭП с двухфазными судорогами и сниженной диффузией - Клинически умеренно выраженная ЭП, связанная с иксайтотоксичностью - ЭП с неуточненным патогенезом/легкая ЭП с обратимым поражением валика мозолистого тела - Неклассифицируемые ЭП

Примечание: ЭП — энцефалопатия.

Table 1

Classification of acute encephalopathies

A. Microbiological classification	B. Syndromologic classification
- Acute encephalopathy, associated with influenza virus - HHV-6/7 encephalopathy - Rotaviral encephalopathy - RS-virus encephalopathy - Encephalopathy, caused by herpes simplex virus (HSV) - Acute encephalopathy, caused by <i>Varicella-zoster</i> - Acute encephalopathy associated with bacillosis (Enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Bacillus cereus</i>, <i>Borrelia</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, etc.) - Acute encephalopathy associated with mycoplasmal infection - Other	- Encephalopathy associated with congenital/acquired metabolic disorders (classic Reye's syndrome, decompensation of congenital metabolic disorders) - Encephalopathy due to cytokine "storm" (encephalopathy with diffuse edema cerebral, Reye-like syndromes, septic encephalopathy, acute necrotizing encephalopathy) - Encephalopathy caused by excitotoxicity - Encephalopathy with biphasic spasms and reduced diffusion - Clinically moderate encephalopathy associated with excitotoxicity - Encephalopathy with unspecified pathogenesis/mild with reversible damage of splenium - Unclassifiable encephalopathies

русом Эпштейна–Барр [14]. Ряд препаратов, используемых для обезболивания и седации при переводе на ИВЛ, а также средства этиотропной терапии, применяемые в высоких дозах (антибиотики, гормоны, иммуноглобулины и проч.), могут вызывать побочные реакции со стороны нервной системы, к которым относятся заторможенность или психомоторное возбуждение, дисфункция вестибулярного аппарата, нарушение координации, ухудшение кратковременной памяти и концентрации внимания, в отдельных случаях — судорожные приступы [15, 16].

Несмотря на наличие церебральной недостаточности в остром периоде заболевания, за исключением случаев, касающихся нейроинфекционной патологии, дети, перенесшие тяжелые инфекции, редко наблюдаются «в плановом порядке» специалистами психоневрологического профиля. Вследствие этого терапия, необходимая для профилактики формирования когнитивных нарушений, не проводится. Многолетний опыт авторов по катamnестическому наблюдению за пациентами, перенесшими инфекционные заболевания, сопровождавшиеся возникновением жизнеугрожающих состояний, свидетельствует о том, что проблемы, связанные с задержкой психомоторного развития, когнитивными и поведенческими нарушениями, влияющими на социальную адаптацию, имеют место не только у детей, перенесших нейроинфекции, но и у тех, кто требовал проведения реанимационных мероприятий, ИВЛ в остром периоде кишечных и респираторных инфекций. Необходимость определения группы риска по развитию психоневрологических нарушений после перенесен-

ных инфекционных заболеваний для обоснования показаний к диспансерному наблюдению реконвалесцентов с привлечением профильных специалистов (невролог, логопед, по показаниям — психиатр) обосновывает целесообразность введения понятия энцефалопатии критических состояний (ЭПКС).

Под ЭПКС подразумевается дисфункция ЦНС, возникающая вне непосредственного воспалительного процесса в ней, при отсутствии врожденных метаболических нарушений и органических заболеваний ЦНС, сопутствующая развитию критических состояний любого генеза, требующих проведения ИВЛ, и/или наличие церебральной недостаточности после отлучения пациента от ИВЛ (в отсутствии медикаментозной седации), проявляющейся изменением уровня сознания и/или судорогами с сохранением психоневрологического дефицита более 24 ч (либо от момента окончания ИВЛ) в сочетании с наличием изменений биоэлектрической активности головного мозга.

Как следует из предлагаемого нами определения, это состояние включает не только пациентов с церебральными нарушениями, предшествующими переводу на ИВЛ, но и тех, у кого симптоматика сохранялась или возникла после окончания действия медикаментозной седации и отлучения от ИВЛ.

Для оценки выраженности церебральных нарушений при ЭП используются нейropsychиатрическое обследование, нейровизуализация (магнитно-резонансная томография — МРТ или компьютерная томография — КТ головного мозга), электроэнцефалография (ЭЭГ), исследование вы-

званных потенциалов (ВП) [17]. Среди методов лабораторной диагностики предлагается оценивать уровень различных биологических маркеров повреждения ЦНС [18, 19]. Большинство исследований сосредоточены на нейронспецифической енолазе (NSE) и на белке S100b, который более специфичен для повреждения глиальных клеток [20, 21]. Их значение для скрининга и мониторинга ЭП все еще является спорным из-за неоднозначных результатов исследований. В современной литературе описаны биомаркеры С-типа натрийуретического пептида (CNP) и его аминоконцевой пропептид NT-proCNP, которые относятся к семейству натрийуретических пептидов. Их самые высокие концентрации были определены в ЦНС [22]. CNP-22 преобладает у человека в плазме крови и цереброспинальной жидкости [23]. Высвобождение NT-proCNP может быть вызвано провоспалительными медиаторами, такими как IL-1 β и TNF- α [24]. Это указывает на актуальную роль системного воспаления и сепсиса в секреции и регуляции уровня NT-proCNP.

Увеличение уровня NT-proCNP обнаружено при воспалительных состояниях ЦНС [25]. Кроме того, получены некоторые доказательства того, что NT-proCNP воздействует на определенные структуры мозга, в частности гиппокамп [26]. E. Viro и соавт. [27] описали у крыс высвобождение NT-proCNP, вызывающее анксиолитическое действие, что указывает на важность этого пептида для оценки изменений поведения. Это согласуется с тем, что большинство исследований подтвердило специфичность поражений при ЭП гиппокампа и лобной коры [28]. Следовательно, NT-proCNP можно использовать в качестве специфического биомаркера ЭП.

ЭЭГ является наиболее чувствительной диагностической процедурой при ЭП, однако крайне сложно объективно оценить функциональную активность ЦНС у ребенка, находящегося на ИВЛ, получающего комплекс препаратов, влияющих на биоэлектрическую активность головного мозга. Дополнительную информацию о состоянии различных церебральных структур, даже в условиях медикаментозной седации, позволяет получить исследование вызванных потенциалов (ВП) [29–32].

Единых подходов к терапии острых ЭП в настоящее время не существует — используются кортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон), внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез наряду с проведением специфической этиотропной терапии. В Японии пульс-терапия метилпреднизолоном рекомендуется во всех случаях развития острых инфекционных ЭП независимо от этиологии [33].

К сожалению, в педиатрической практике крайне узок спектр препаратов, разрешенных для профилактики и лечения церебральной недостаточности. В настоящее время ведется поиск комплексных лекарственных средств.

С учетом развития энергетического дефицита для исключения полипрагмазии целесообразно использование препаратов с комплексным механизмом действия, примером которых может служить комплекс

МНН (международное непатентованное наименование) янтарной кислоты, никотинамида, инозина, рибофлавина — препарат цитофлавин, обладающий антигипоксическим, антиоксидантным и метаболическим эффектами. Многочисленные публикации, посвященные цитофлави́ну, свидетельствуют об его высокой эффективности при ЭП, возникших на фоне цереброваскулярных заболеваний, и ЭП иного генеза. Многолетнее использование авторами цитофлавина у пациентов с церебральной недостаточностью на фоне нейроинфекционной патологии показало его клиническую эффективность [34, 35], что и явилось одним из оснований его использования при ЭПКС.

Фармакологические эффекты цитофлавина обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав компонентов на повышение продукции АТФ в клетках. Показано, что он способствует активизации аэробного метаболизма нейронов и клеток глии [36]. Его применение увеличивает устойчивость мембран нейронов и клеток глии, а также их органелл к ишемии, гипоксии, токсическим воздействиям [37, 38]. Этот препарат способен не только повышать образование в митохондриях АТФ, но и угнетать избыточную продукцию свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса и перекисного окисления липидов [39, 40]. Имеются также результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что применение янтарной кислоты в малых дозах оказывает сигнальное действие на ряд молекулярных процессов в нервной клетке.

Исследования показали, что у больных с острым нарушением мозгового кровообращения цитофлавин способствует восстановлению двигательных и когнитивных функций [41–44], уменьшению выраженности тревожных и депрессивных расстройств, связанных с хроническим поражением головного мозга, в том числе при сахарном диабете 2-го типа [45].

Частота нежелательных побочных эффектов при применении цитофлавина невелика, он обладает хорошей переносимостью, а также, что представляется важным, удовлетворительными фармакоэкономическими характеристиками [46]. Учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость, препарат широко используется в клинике, в том числе в педиатрической практике.

Цель исследования: охарактеризовать клинико-нейрофункциональные особенности энцефалопатий критических состояний при инфекционных заболеваниях у детей.

Материал и методы

За период с 2017 по 2020 г. нами обследовано 30 детей с ЭПКС в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с различной инфекционной патологией. 27 детей в остром периоде заболевания парентерально получали цитофлавин в составе инфузионной терапии, из расчета 0,6 мл/кг/сут, но не более 10 мл/сут, в течение 7 дней. Троем из 30 обследованных детей с ЭПКС цитофлавин вводили однократно в связи с возникновением аллергической реакции в виде сыпи. Критериями включения пациентов

в исследование были: наличие критического состояния, нарушения сознания, судорог. Из исследования были исключены пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП), органическими поражениями ЦНС, нейроинфекционной патологией, эпилепсией.

Этиология инфекционных заболеваний подтверждалась стандартными методами: ПЦР, ИФА, посевами биологических жидкостей. Дополнительно в остром периоде заболевания (5-7-е сутки) вне медикаментозной седации, а при раннем возрасте или необходимости проведения ИВЛ на фоне седации, а также в динамике на 12-16-е сутки и через 3 и 12 мес. после выписки всем детям проводилось ЭЭГ-исследование и исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышечный паттерн на приборе «Нейрон-спектр» (Нейрософт, г. Иваново). При проведении ЭЭГ наложение электродов соответствовало международной схеме «10–20». Исследование проводилось в фоновом режиме в течение 15 мин без проведения функциональных проб. Оценивали характер как общих изменений и организации ритмов, их соответствие возрасту, так и патогномичных для энцефалопатий видов активности (периодическая активность, трехфазные волны). Исследование ЗВП на вспышечный паттерн проводилось по стандартной методике с наложением регистрирующих электродов по международной схеме «10–20», где активный электрод соответствовал точке Oz, референтный — Cz, заземляющий — Fpz, импеданс под электродами не более 5 кОм. Режим стимуляции: вспышка матрицы светодиодов. Моноккулярная стимуляция длительностью 5 мс, частотой 1 Гц, цвет вспышки — красный (длина волны 640 нм), эпоха анализа 400 мс. При анализе ЭЭГ оценивались как общие изменения и организация ритмов и соответствие их возрасту, так и наличие патогномичных для энцефалопатий видов активности (периодическая активность, трехфазные волны).

При анализе ЗВП оценивали латентность и амплитуду основного коркового пика при стимуляции левого и правого глаза.

При катанестическом наблюдении за реконвалесцентами проводили оценку жалоб, клинической неврологической симптоматики, а также наличие патологических изменений при проведении ЭЭГ и ЗВП через 3 и 12 мес.

Результаты

Среди пациентов с ЭПКС 80% составили дети в возрасте от 1 мес. до 3 лет с 3-кратным преобладанием мальчиков. Указания на отягощение преморбидного фона имелось в 87% случаев: перинатальное поражение ЦНС — у 46%, аллергодерматит — у 15, рахит и гипотрофия — у 20%. 15% пациентов имели неврологические нарушения в виде синдрома дефицита внимания и гиперактивности (1 ребенок), неврозоподных состояний (2 больных), заикания (1 больной) и находились на диспансерном наблюдении у невролога, однако наличие какой-либо органической патологии к моменту госпитализации не выявлялось.

Среди пациентов с ЭПКС 40% составили дети с острыми респираторными инфекциями, 33,3% —

с острыми кишечными инфекциями, генерализованная вирусно-бактериальная инфекция неуточненной этиологии имела у 26,7% детей; 40% больных имели сочетанную инфекцию.

По этиологии среди респираторных инфекций: РС-вирусы составили 16,7%, бока- и риновирусы — по 13,3%, парагрипп, аденовирус, вирус Эпштейна–Барр обнаружены у 6,7% пациентов соответственно. У 20% детей в крови был обнаружен ВГЧ-6. В структуре кишечных инфекций у 13,3% пациентов выявлен ротавирус типа А, а в 16,7% случаев эти инфекции были вызваны бактериальными агентами (сальмонеллами, иерсиниями, кишечной палочкой и кампилобактерной инфекцией).

ЭПКС имели следующие клинические проявления: 1) нарушения сознания (8–11 баллов по шкале комы Глазго) — у 60% пациентов; 2) судорожный статус — у 23,3%; 3) у больных с генерализованными вирусно-бактериальными инфекциями — сепсис в 46,7% случаев; 4) общинфекционный синдром, который проявлялся повышением температуры тела, симптомами интоксикации, слабостью, утомляемостью, ухудшением аппетита, — у 93,3%; 5) при респираторных инфекциях — дыхательная недостаточность у 40% с последующим развитием отека головного мозга. Тяжесть состояния на момент поступления в стационар в 40% наблюдений была обусловлена развитием отека головного мозга, что требовало перевода больных на ИВЛ. Остальные пациенты были переведены на ИВЛ спустя $2,3 \pm 0,6$ дня от момента поступления в стационар в связи с ухудшением состояния в виде развития прогрессирующей дыхательной недостаточности, эксикоза и отека головного мозга. Средняя длительность ИВЛ составила 6,2 дня.

Оценка результатов проведения ЭЭГ в острый период показала, что имело место грубое снижение амплитуды спектра, наблюдавшееся у 80% пациентов. Характерным также было значительное нарастание частот в медленноволновом диапазоне с преимуще-

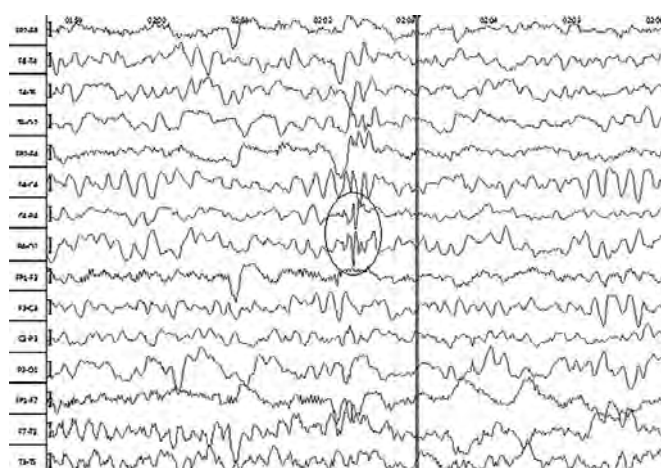


Рис. 1. Трехфазные волны, регистрирующиеся в отведениях C4-P4, P4-O2 у пациентки Ш., 1 год, на 5-е сутки критического состояния

Fig. 1. Three-phase waves recorded in C4-P4 leads P4-O2 in patient Sh., 1 year old, on the 5th day of critical state

ственной выраженностью тета-волн, а также наличие трехфазных волн. Пример выявившихся особых паттернов ЭЭГ — трехфазных волн — приведен на рис. 1.

У 60% детей отмечалось замедление ритмики на ЭЭГ с некоторыми дополнительными фокальными изменениями. У 13% пациентов в острой стадии преобладали диффузные медленные волны частотой 1–6 Гц. У 33% детей в течение 24 ч после начала на ЭЭГ была выявлена непрерывная дельта-активность. У 23% до начала лечения отмечалась медленноволновая фоновая активность.

По данным результатов ЗВП отмечалось достоверное снижение амплитуды коркового ответа N2-P2 (в группе абсолютно здоровых детей амплитуда N2-P2 справа $10,7 \pm 3,3$ мкВ, слева $10,8 \pm 3,4$ мкВ, тогда как в группе пациентов с ЭПКС амплитуда N2-P2 справа $6,4 \pm 2,8$ мкВ, слева $6,6 \pm 3,2$ мкВ), уровень значимости $p < 0,05$ (рис. 2). Латентность коркового пика P2 достоверно между группами не различалась.

В периоде ранней реконвалесценции (7–10-е сутки) у всех пациентов наблюдали проявления астенического синдрома в виде эмоциональной лабильности, диссомнии, поведенческих нарушений, снижения концентрации внимания, нарушения памяти. Очаговая симптоматика, выявляемая при ЭПКС, носила транзиторный характер и регрессировала в течение 7–10 дней после экстубации: у 86,7% пациентов выявлялись признаки подкорковых нарушений, у 26,6% — глазодвигательные нарушения различной степени выраженности (табл. 2).

К моменту выписки у 1 пациента не отмечалось никаких клинических проявлений ЭПКС, однако имели место изменения на ЭЭГ в виде дезорганизации ритма, у остальных детей выраженность неврологической симптоматики уменьшалась, им всем было рекомендовано диспансерное наблюдение невролога, учитывая сохраняющиеся отклонения от нормы показателей ЭЭГ. Было выявлено длительное (до 3 мес.) сохранение астенического синдрома у 87,5% детей. Достоверной зависимости между клиническими проявлениями ЭПКС в периоде ран-

Таблица 2

Длительность основных клинических проявлений (в сутках) у 30 детей с ЭПКС

Клинические проявления	Продолжительность, сут
Лихорадка	$4,5 \pm 0,5$
Астенический синдром	$23,4 \pm 0,4$
Глазодвигательные нарушения	$6,1 \pm 0,3$
Признаки подкорковых нарушений	$12,3 \pm 1,2$
Изменения на ЭЭГ	$42,3 \pm 1,2$

Table 2

Duration of the main clinical manifestations (measured by days) in 30 children with encephalopathies of critical states

Clinical manifestations	Duration, days
Fever	4.5 ± 0.5
Asthenic syndrome	23.4 ± 0.4
Oculomotor abnormalities	6.1 ± 0.3
Signs of subcortex disorders	12.3 ± 1.2
EEG changes	42.3 ± 1.2

ней реконвалесценции и этиологией заболевания не было установлено.

При исследовании ЭЭГ при катamnестическом обследовании выявлено, что низковольтная ЭЭГ имела место у детей с ЭПКС, у которых диагностирована эпилепсия через 12 мес. после выписки (10%), темповая задержка речевого развития (17%). Замедление нормального альфа-ритма с появлением тета-активности наблюдалось у пациентов без признаков ЭПКС или с ЭПКС легкой или средней степени (спутанность сознания, бред) и отражало корковую дисфункцию. Более тяжелые состояния нарушения сознания (ступор и кома) сопровождалось замедлением ритмики и регистрацией дельта-активности, что указывало на нарушение функции глубоких структур мозга. При исследовании в катamnезе — перед выпиской у пациентов с ЭПКС — изменения на ЭЭГ сохранялись (табл. 3).

Закключение

Таким образом, в исходе инфекционных заболеваний у детей психоневрологический дефи-

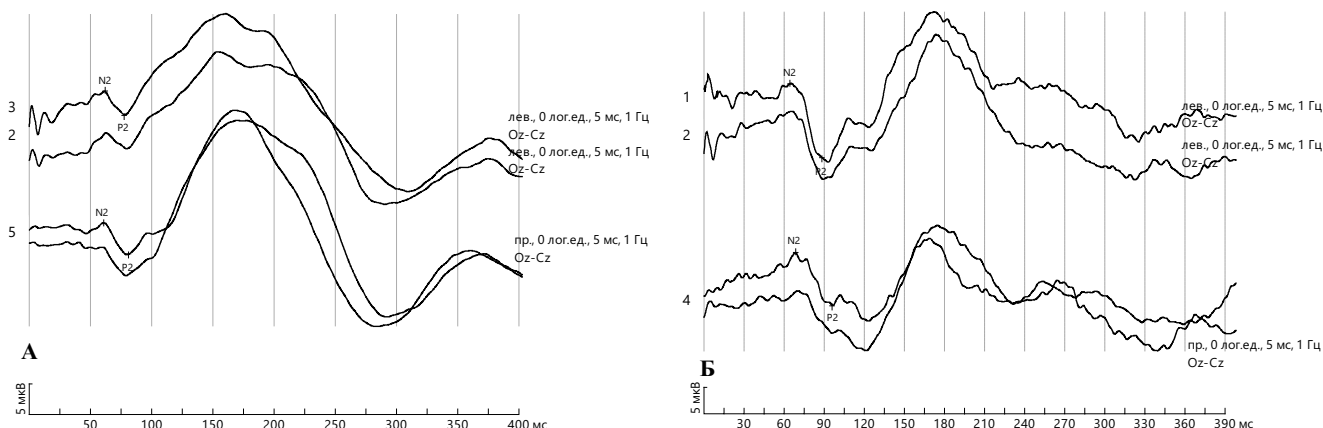


Рис. 2. Корковый ответ N2-P2, полученный по данным зрительных ВП у девочки 3 лет с ЭПКС (А) и здорового мальчика 2 лет (Б)
Fig. 2. Cortical response N2-P2 obtained according to data for a 3-year-old girl with encephalopathy (A) and a healthy 2-year-old boy (B)

Таблица 3

Характеристика изменений ЭЭГ у детей с ЭПКС в остром периоде, периоде ранней реконвалесценции и исходы в катамнезе

	Острый период	Период ранней реконвалесценции (перед выпиской)	Катамнестическое наблюдение в течение 1 года
Основная группа (n = 30)	1. Замедление ритмики с дополнительными фокальными изменениями — 60% 2. Диффузные медленные волны частотой 1–6 Гц — 13,3% 3. Непрерывная дельта-активность — 33,3% 4. Медленная высоковольтная фоновая активность — 23,3%	1. Сохранение изменений на ЭЭГ у 90% 2. Отсутствие патологических изменений на ЭЭГ — 10%	1. Эпилепсия (10%) 2. Темповая задержка речевого развития (17%) 3. Сохранение гиперкинезов (13%)

Table 3

EEG changes characteristics in children with acute encephalopathies of critical states, during early decubation and outcome according to catamnesis

	Acute	Early decubation (before hospital discharge)	Follow-up study during a year
Main group (n = 30)	1. The rhythm slowing down with additional focal changes — 60% 2. Diffuse slow waves with a frequency of 1–6 Hz — 13.3% 3. Continuous delta activity — 33.3% 4. Slow high-voltage background activity — 23.3%	1. Preservation of changes in EEG in 90% 2. Absence of pathological changes in EEG — 10%	1. Epilepsy (10%) 2. The tempo delay of speech development (17%) 3. Preservation of hyperanakesia (13%)

цит может формироваться не только при непосредственном воспалительном процессе в ЦНС, но и в результате развития любых критических состояний, требующих проведения ИВЛ, в том числе и при осложненном течении респираторных и кишечных инфекций.

Для определения детей групп риска по формированию психоневрологического дефицита в исходе инфекционных заболеваний, отягощенных развитием критических состояний, целесообразно ввести понятие об энцефалопатии критических состояний.

Учитывая многофакторность причин, влияющих на состояние церебральных структур у пациента с инфекционным заболеванием, находящегося в критическом состоянии, требующем проведения ИВЛ, в определение ЭПКС целесообразно включать не только симптомы церебральной недостаточности, имеющие место до перевода пациента на ИВЛ, но и их наличие более 24 ч после экстубации при отсутствии седации, коррелирующие с выявлением при исследовании ЗВП достоверного снижения амплитуды коркового ответа N2-P2 и невыраженного снижения амплитуды ЭЭГ-ритмов, значительного нарастания частот в медленноволновом диапазоне, наличия трехфазных волн более 24 ч.

Проблема ЭПКС при инфекционных заболеваниях у детей требует дальнейшего изучения для определения прогностических критериев, выявления пациентов, требующих диспансерного наблюдения, совершенствования подходов к терапии в острый период и период реконвалесценции. По нашему мнению, применение цитофлавина, разрешенного к использованию в педиатрической практике, благодаря его комплексному составу, обуславливающему плейотропное действие на различные звенья патогенеза ЭПКС, может способствовать улучшению исходов. Для окончательного суждения об эффективности препарата у данной группы пациентов планируется продолжение исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Iskander K., Osuchowski M., Stearns-Kurosawa D., Kurosawa S., Stepien D., Valentine C. et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013;93(3):1247–1288. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>
2. Jones K. Delirium in febrile conditions. *Dublin. J. Med. Sci.* 1903;115:420–422. <https://doi.org/10.1007/bf02965359>
3. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33:941–950. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0622-2>
4. Боткин С.П. Клинические лекции, читанные в Военно-медицинской академии в 1883–1888 гг. СПб.; 1912. [Botkin S.P. Clinical lectures given at the Military Medical Academy in 1883–1888 SPb.; 1912. (in Russ.)].
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion D., Parker M.M., Jaeschke R. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2008;36:296–327. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002255>
6. Фесенко О.В., Синопальников А.И., Филатов В.В., Данишевский С.В., Стырт Е.А. Клинические аспекты септической энцефалопатии. *Клин. мед.* 2016;94(1):67–70. [Fesenko O.V., Sinopal'nikov A.I., Filatov V.V., Danishevsky S.V., Styrt E.A. Clinical aspects of septic encephalopathy. *Klin. med.* 2016;94(1):67–70. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-67-70> (in Russ.)].
7. Neufeld K.J., Thomas C. Delirium: Definition, Epidemiology, and Diagnosis. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2013;30(5):438–442. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182a73e31>
8. Салмина А.Б., Фурсов А.А., Михуткина С.В., Шахмаева С.В., Манторова Н.С. Нарушения метаболизма НАД+ в нейрональной дисфункции при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2008;4(1):80–81. [Salmina A.B., Fursov A.A., Mikhutkin S.V., Shahmaeva S.V., Mantorova N.S. Disorders of NAD metabolism in neuronal dysfunction in critical states. *Obshchaya reanimatologiya.* 2008;4(1):80–81 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-80>
9. Hoshino A., Saitoh M., Oka A., Okumura A., Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain & Development.* 2012;34:337–343. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.012>

10. Halpern L.A., Agyeman P., Steinlin M., El-Koussy M., Grunt S. Mild Encephalopathy With Splenial Lesion and Parainfluenza Virus Infection. *Pediatric Neurology* 2013;48:252–254. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.007>
11. Hazama K., Shihara T., Tsukagoshi H., Matsushige T., Dowa Y., Watanabe M. Rhinovirus-associated acute encephalitis/encephalopathy and cerebellitis. *Brain & Development*. 2019;41:551–554. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.02.014>
12. Tabarki B., Thabet F., Al Shafi S., Al Adwani N., Chehab M., Al Shahwan S. Acute necrotizing encephalopathy associated with enterovirus infection. *Brain & Development*. 2013;35(5):454–457. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.07.001>
13. Lee W.S., Ou T.Y., Chen F.L., Hsu C.W., Jean S.S. Severe Mycoplasma pneumoniae Infection Complicating Septic Encephalopathy and Seizure Attacks. *J. Exp. Clin. Med.* 2014;6(2):68–69. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2014.02.004>
14. Zhang S., Feng J., Shi Y. Transient widespread cortical and splenial lesions in acute encephalitis/encephalopathy associated with primary Epstein–Barr virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;42:7–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.009>
15. Weiss N., Junot C., Rudler M., Thabut D. Hepatic versus drug-induced encephalopathy in cirrhotic patients? *Liver Int.* 2016;36(8):1233–1236. <https://doi.org/10.1111/liv.13061>
16. Assaraf J., Weiss N., Thabut D. Proton pump inhibitor administration triggers encephalopathy in cirrhotic patients by modulating blood-brain barrier drug transport. *Gastroenterology*. 2017;152(8):2077. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.049>
17. Hosokawa K., Gaspard N., Su F., Oddo M., Vincent J.L., Taccone F.S. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit. Care*. 2014;18(6):674. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0674-y>
18. Feng Q., Wu L., Ai Y.H., Deng S.Y., Ai M.L., Deng S. et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56:747–751. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008>
19. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S., Carpenter J., Dalton H., Bell M.J. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008;9(3):245–251. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181727b22>
20. Anderson B.J., Reilly J.P., Shashaty M.G.S., Palakshappa J.A., Wysoczanski A., Dunn T.G. et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis. *J. Crit. Care*. 2016;36:18–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.012>
21. Ehler J., Sallerb T., Wittstock M., Rommerd P.S., Chapell D., Zwissler B. et al. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100b in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy. *Neuroscience Letters*. 2019;692:167–173. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.014>
22. Schouten B.J., Prickett T.C., Hooper A.A., Hooper G.J., Espiner E.A. Central and peripheral forms of C-type natriuretic peptide (CNP): evidence for differential regulation in plasma and cerebrospinal fluid. *Peptides*. 2011;32(4):797–804. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.01.013>
23. Туманский В.А., Туманская Н.В. Натрийуретические пептиды: биогенез, функции и роль в патологии. *Патология*. 2008;5(4):4–13. Ссылка активна на 24.07.2020. [Tumanskij V.A., Tumanskaya N.V. Natriuretic peptides: biogenesis, functions and role in pathology. *Patologiya*. 2008;5(4):4–13. (in Russ.)]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2008_5_4_3
24. Osterbur K., Yu D.H., DeClue A.E. Interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α and lipopolysaccharide induce C-type natriuretic peptide from canine aortic endothelial cells. *Res. Vet. Sci.* 2013;94(3):478–483. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.10.002>
25. Koziorowski D., Tomasiuk R., Szlufik S., Friedman A. Inflammatory cytokines and NT-proCNP in Parkinson's disease patients. *Cytokine*. 2012;60(3):762–766. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.030>
26. Decker J.M., Wójtowicz A.M., Bartsch J.C., Liotta A., Braunewell K.H., Heinemann U. et al. C-type natriuretic peptide modulates bidirectional plasticity in hippocampal area CA1 in vitro. *Neuroscience*. 2010;169(1):8–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.064>
27. Bíró E., Tóth G., Telegdy G. Effect of receptor blockers on brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide caused anxiolytic state in rats. *Neuropeptides*. 1996;30:59–65. [https://doi.org/10.1016/s0143-4179\(96\)90056-6](https://doi.org/10.1016/s0143-4179(96)90056-6)
28. Heming N., Mazeraud A., Verdonk F., Bozza F.A., Chrétien F., Sharshar T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit. Care*. 2017;21(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>
29. Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F., Fischer C., Michie P.T., Näätänen R. et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin. Neurophysiol.* 2009;120(11):1883–1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
30. Guerit J.M. Neurophysiological testing in neurocritical care. *Curr. Opinion Crit. Care*. 2010;16(2):98–104. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e328337541a>
31. Oddo M., Rossetti A.O. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit. Care Med.* 2014;42(6):1340–1347. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000211>
32. Nevalainen P., Marchi V., Metsäranta M., Lönnqvist T., Toivainen-Salo S., Vanhatalo S. et al. Evoked potentials recorded during routine EEG predict outcome after perinatal asphyxia. *Clin. Neurophysiol.* 2017;128(7):1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.025>
33. The research committee on the clarification of etiology and on the establishment of therapeutic and preventive measures of influenza encephalopathy, Guideline for Influenza Encephalopathy, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, 2009;1–22.
34. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Осмаева З.Х. Цитофлавин: возможности метаболической терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией *Доктор.Ру*. 2019;1(156):14–19. [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Osmaeva Z.H. Cytoflavin: Metabolic Therapy in Patients with Dyscirculatory Encephalopathy. *Doktor.Ru*. 2019;1(156):14–19. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-156-1-14-19>
35. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011;111(9):28–31. Ссылка активна на 24.07.2020. [Scripchenko N.V., Egorova E.S. Cytoflavin in the complex treatment of neuroinfections in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(9):28–31. (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2011/9/031997-7298201195>
36. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(11):67–74. Ссылка активна на 24.07.2020. [Scripchenko N.V., Ivanova G.P., Scripchenko E.Yu., Egorova E.S., Surovceva A.V. Cytoflavin efficacy in the treatment of disseminated encephalomyelitis in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2017;117(11):67–74. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711267-74>
37. Румянцева С.А., Федин А.И., Белевич С.Б., Силина Е.В., Васильев Ю.Д., Меньшова Н.И., и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;110(8):16–21. Ссылка активна на 24.07.2020. [Rumyantseva S.A., Fedin A.I., Bolevich S.B., Silina E.V., Vasiliev Yu.D., Menshova N.I., et al. Influence of early correction of energetic and free radical homeostasis on the clinical and morphological picture of brain infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(8):16–21. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201011011267-74>

- Vasil'ev Yu.D., Men'shova N.I. et al. Effect of early correction of energy and free-radical homeostasis on the clinical-morphological presentation of cerebral infarction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(8):16–21. (in Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/8/031997-7298201083>
38. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;3:28–39. [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;3:28–39. (in Russ.). <https://doi:10.17116/jnevro20171173128-39>
39. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Верещагина В.М., Кондрашова М.Н. Анаэробное образование сукцината и обеспечение его окисления — возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биофизика*. 2000;45(3):509–513. Ссылка активна на 24.07.2020. [Maevskii E.I., Grishina E.V., Rozenfel'd A.S., Zyakun A.M., Vereshchagina V.M., Kondrashova M.N. Anaerobic formation of succinate and ensuring its oxidation are possible mechanisms of cell adaptation to oxygen starvation. *Biofizika*. 2000;45(3):509–513. (in Russ.). <https://www.medline.ru/public/art/tom1/art3.phtml>
40. Силина Е.В., Румянцева С.А., Бовевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;12(2):36–42. Ссылка активна на 24.07.2020. [Silina E.V., Rumyantseva S.A., Bolevich S.B., Menshova N.I. Course of free radical processes and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;12(2):36–42. (in Russ.). https://studylib.ru/doc/2687462/zakonomernosti-techeniya-svobodnoradikal_nyh
41. Румянцева С.А., Силина Е.В., Чичановская Л.В., Назаров М.В., Цукурова Л.А., Коваленко А.Л. и др. Эффективность антиоксидантной энергокоррекции при инфаркте головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10):49–55. Ссылка активна на 24.07.2020. [Rumyantseva S.A., Silina E.V., Chichanovskaya L.V., Nazarov M.V., Tsukurov L.A., Kovalenko A.L. et al. Efficacy of antioxidant energocorrection in brain infarction (results of a multicenter randomized trial). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10):49–55. (in Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014109>
42. Ковальчук В.В. Терапевтические возможности улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):92–97. [Kovalchuk V.V. Therapeutic possibilities of improvement of cognitive functions, psychoemotional condition and a quality of life in post-stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):92–97. (in Russ.). <https://doi:10.17116/jnevro201511511292-97>
43. Маджидова Е.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М. Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения Цитофлавином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):57–62. Ссылка активна на 24.07.2020. [Madzhidova E.N., Usmanova D.D., Bajtursunova Zh.M. Dynamics of the symptoms of chronic ischemia during the treatment with cytoflavin. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(9):57–62 (in Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/downloads/ru/031997-72982012910>
44. Еркебаева С.К., Нургужаев Е.С., Гафуров Б.Г., Туксанбаева Г.У. Профилактическая терапия инсульта у больных дисциркуляторной энцефалопатией с депрессивным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):32–36. Ссылка активна на 24.07.2020. [Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., Tuksanbaeva G.U. The preventive treatment of stroke in patients with discirculatory encephalopathy with a depressive syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):32–36. (in Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/11/downloads/ru/031997-729820121106>
45. Гатчик И.В., Петрова М.М., Шалда Т.П., Варыгина Е.Л., Кузнецов М.Н., Наркевич А.Н. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне метаболической терапии. *Клин. мед.* 2016;94(7):533–539. [Gatckikh I.V., Veselova O.F., Brickman I.N., Shalda T.P., Varygina E.L., Kuznecov M.N., Narkevich A.N., Petrova M.M. Dynamics of cognitive disorders in patients with type 2 diabetes mellitus under effect of metabolic therapy. *Klin. med.* 2016;94(7):533–539. (in Russ.). <https://doi:10.18821/0023-2149-2016-94-7-533-539>
46. Румянцева С.А., Коваленко А.Л., Силина Е.В., Ступин В.А., Кабаева Е.Н., Чичановская Л.В. и др. Эффективность комплексной антиоксидантной энергокоррекции разной длительности при лечении инфаркта головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;8:45–52. [Rumyantseva S.A., Kovalenko A.L., Silina E.V., Stupin V.A., Kabaeva E.N., Chichanovskaya L.V. et al. Clinical and morphologic efficacy of a complex antioxidant and energy correction therapy of different duration in brain infarction (results of a multicentre clinical trial). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;8:45–52. (in Russ.). <https://doi:10.17116/jnevro20151158145-52>