

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-77-82>

ВИРУСНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОТЕКОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОМОЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА*

Н. В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, А. А. ВИЛЬНИЦ^{1,2}, Е. Ю. ГОРЕЛИК¹, Н. Ф. ПУЛЬМАН¹, А. И. КОНЕВ^{1,2}, Е. Ю. СКРИПЧЕНКО^{1,2}¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, РФ²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Представлено клиническое наблюдение пациента 14 лет с вирусным менингоэнцефалитом, осложненным отеком головного мозга и комой, вызванным вирусами простого герпеса. Комплексная этиопатогенетическая терапия имела недостаточную эффективность в связи с поздним обращением за медицинской помощью и началом лечения. Показано, что L-лизина эсцинат при внутривенном введении курсом 10 инфузий в разовой дозе 0,15 мг/кг 2 раза в сутки даже на поздних сроках энцефалита, осложненного отеком головного мозга и имеющего крайне тяжелое течение, высокоэффективен за счет своего многофакторного действия.

Ключевые слова: дети, энцефалит, отек головного мозга, мозговая кома, L-лизина эсцинат

Для цитирования: Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Горелик Е. Ю., Пульман Н. Ф., Конев А. И., Скрипченко Е. Ю. Вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и комой: эффективность комплексной терапии с применением L-лизина эсцината // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 77-82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-77-82

VIRAL MENINGOENCEPHALITIS COMPLICATED WITH CEREBRAL EDEMA AND COMA: EFFICACY OF COMPLEX THERAPY WITH L-LYSIN ESCINATE

N. V. SKRIPCHENKO^{1,2}, A. A. VILNITZ^{1,2}, E. Y. GORELIK¹, N. F. PULMAN¹, A. I. KONEV^{1,2}, E. YU. SKRIPCHENKO^{1,2}¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation²St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The article presents a clinical case of a 14-year-old patient with viral meningoencephalitis complicated with cerebral edema and a brain coma caused by herpes simplex viruses. Comprehensive etiopathogenetic therapy was not sufficiently effective due to the late referral for medical help and the late start of treatment. It has been shown that the use of the L-lysine escinate preparation up to 10 intravenous injections in a single dose of 0.15 mg/kg twice a day, even in the later stages of encephalitis, which has an extremely severe course due to cerebral edema development, is highly effective due to its multifactorial actions.

Key words: children, encephalitis, cerebral edema, brain coma, L-lysine escinate

For citations: Skripchenko N.V., Vilnitz A.A., Gorelik E.Y., Pulman N.F., Konev A.I., Skripchenko E.Yu. Viral meningoencephalitis complicated with cerebral edema and coma: efficacy of complex therapy with L-lysine escinate. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 77-82. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-77-82

Нейроинфекции у детей отличаются быстротой развития и частыми осложнениями [9, 16]. Для энцефалитов характерными являются манифестация с общеинфекционных и общемозговых симптомов, развитие судорожного статуса, отек головного мозга (ОГМ) и комы, что в случае поздней и неадекватной терапии приводит у детей к неблагоприятному течению, вплоть до летального исхода [15]. Как писал основоположник советской нейрохирургии Н. Н. Бурденко, «тот, кто владеет искусством лечить и предупреждать отек головного мозга, владеет ключом к жизни и смерти больного». В связи с этим на протяжении десятков лет разрабатывались лекарственные препараты, направленные на предупреждение и купирование отека головного мозга. В арсенале противоотечных препаратов, используемых в Российской Федерации при лечении отека головного мозга у детей, лидируют диуретики, мак-

симальная эффективность которых наблюдается при начальных явлениях отека и сомнительна при его прогрессировании с развитием дислокационного синдрома [9]. Многие из применяемых препаратов обладают серьезными побочными эффектами. В связи с этим актуальным является вопрос подбора адекватных, безопасных и эффективных противоотечных лекарственных средств.

В конце 90-х годов прошлого столетия украинскими фармакологами разработан препарат L-лизина эсцинат, противоотечное действие которого связывают со способностью нормализовать сосудисто-тканевую проницаемость. Препарат представляет собой водорастворимую соль аминокислоты L-лизина и эсцина (плоды конского каштана, *Aesculus hippocastanum*). В состав препарата в качестве стабилизатора входит спирт этиловый 96%. При внутривенном введении L-лизина эсцинат бы-

* Редакционная коллегия обращает внимание, что использование у детей препаратов "off-label" с научно-исследовательской целью не означает возможности применения их в рутинной практике

стро распадается в крови на ионы лизина и эсцина, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эсцин – основное действующее вещество, определяющее фармакологические свойства препарата [5, 8, 12, 14, 16]. За счет взаимодействия между остатком глюкуроновой кислоты и аминокислотами лизином и аргинином мембранных белков эндотелиоцитов, эсцин адсорбируется на их поверхности и, изменяя их физико-химические свойства, облегчает диффузию тканевой жидкости, направленную внутрь капилляра [9, 10]. Помимо противоотечного, препарат обладает противовоспалительным эффектом за счет подавления фосфолипазной активности, влияющей на кору надпочечников и увеличения секреции глюкокортикостероидов; угнетает активность лизосомальных гидролаз и препятствует расщеплению мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани. L-лизина эсцинат понижает активность аутолитических ферментов, проявляет антагонизм в отношении брадикинина и серотонина и, таким образом, нормализуя капиллярную проницаемость, уменьшает выраженность экссудативного и воспалительного процесса [1, 7, 8]. Нейропротективное действие эсцина на ранних этапах ишемии мозга обусловлено подавлением провоспалительной активности эндотелиальных клеток, вызванной гипоксией. L-лизина эсцинат стабилизирует проницаемость гематоэнцефалического барьера [10]. На уровне тканей, страдающих от гипоксии, L-лизина эсцинат нормализует содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в эндотелиоцитах, подавляет активность фосфолипазы-A2 и высвобождение арахидоновой кислоты, подавляет процессы перекисного окисления липидов, угнетает адгезию нейтрофилов [2].

В 2011 г. L-лизина эсцинат зарегистрирован в качестве лекарственного средства в России, в 2006 г. – в Республике Беларусь. Фармакокинетика в настоящий момент изучена недостаточно. L-лизина эсцинат вводят строго внутривенно медленно, капельно в объеме 5–10 мл (максимальная суточная доза 20 мл), предварительно добавив в 50–100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Курс лечения, как правило, составляет от 2 до 8 дней в зависимости от состояния больного и эффективности терапии.

Ранее проведенные клинические исследования показали эффективность препарата при нарушениях мозгового кровообращения, травматических повреждениях спинного и головного мозга, отечных синдромах различной этиологии, в том числе с вовлечением опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся локальными расстройствами кровоснабжения и болевым синдромом; отечно-болевыми синдромами со стороны позвоночника, конечностей; тяжелых нарушениях венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающихся отечно-воспалительным синдромом [2, 6]. По данным разных авторов, во время терапии L-лизина эсцинатом у

пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения наблюдаются ускоренное восстановление уровня бодрствования и регресс неврологического дефицита, улучшение биоэлектрической активности мозга и параметров вегетативной регуляции. При гипертоническом кризе улучшается общее самочувствие, снижается интенсивность головной боли за счет предупреждения формирования вазогенного отека головного мозга, повышения тонуса мозговых вен, улучшения венозного оттока [12]. Использование данного препарата позволяет достичь анальгетического эффекта при остеохондрозе в связи со значительным уменьшением выраженности корешкового синдрома [7, 8]. При лечении L-лизина эсцинатом пострадавших с ушибами головного мозга происходят более быстрое угасание неврологической симптоматики, восстановление когнитивных функций, отмечается существенный регресс расстройств сознания, в более ранние сроки нивелируется очаговый неврологический дефицит, сглаживаются общемозговые и вестибуломожжечковые нарушения [3].

Несмотря на то что данный препарат с успехом используется для купирования различных отечных синдромов, в том числе отека головного мозга, у детей с 1 года жизни в Белоруссии и на Украине, в Российской Федерации применение разрешено только у лиц старше 18 лет [6]. Между тем опыт применения L-лизина эсцината, назначаемого off-label по решению консилиума детям с отеком головного мозга, при неэффективности «стандартных» методов терапии показал эффективность и безопасность.

В клинике ДНКЦИБ по решению консилиума off-label с противоотечной целью L-лизина эсцинат был применен у 7 детей с нейроинфекциями, осложненными развитием ОГМ, не купируемым традиционно используемыми препаратами. Применение L-лизина эсцината у пациентов данной категории продемонстрировало хорошую переносимость препарата и позволило повысить эффективность проводимого лечения.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациента В. 14 лет, доставленного без сознания в отделение интенсивной терапии и реанимации ДНКЦИБ 16.10.2016 г. с диагнозом «острый менингоэнцефалит после приступа генерализованных тонико-клонических судорог».

Из анамнеза заболевания известно, что накануне госпитализации ребенок прилетел из г. Сочи, где 06.10.2016 г. в течение суток отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C с кратковременными жалобами на боли в животе. 07.10. самочувствие нормализовалось, 13.10. отмечалась выраженная сонливость, 14.10. появились умеренные катаральные проявления, сопровождавшиеся повышением температуры тела до 38,5°C. С 14.10. по прилете в Санкт-Петербург самостоятельно отцом начат курс флемоксина. 14–15.10. – чувствовал общее недомогание, со 2-й половины дня 15.10. отмеча-

лась резкая сонливость, лег спать раньше обычного. Перед ночным сном 15.10. была однократная рвота на прием амброксола. 16.10. в 08:00 отец нашел ребенка в постели без сознания в приступе клонико-тонических судорог, продолжавшихся, со слов отца, около 2 мин. По окончании приступа у ребенка произошло непроизвольное мочеиспускание, отмечались постприступное оглушение, заторможенность, глубокой сон. После осмотра бригадой скорой помощи был экстренно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ДНКЦИБ.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, первых родов; масса при рождении 3 200 г, рост 51 см. Ранний анамнез, со слов родителей, неотягощен, психомоторное развитие – по возрасту, вакцинирован – по возрасту.

Экстренно бригадой РКЦ был госпитализирован в ДНКЦИБ, минуя приемный покой. У ребенка заподозрен герпес-вирусный энцефалит, осложненный судорожным синдромом. В ДНКЦИБ с поступления начато проведение комплексной этиопатогенетической терапии. Однако, учитывая нарастание общемозговой симптоматики в течение 1,5 ч с момента госпитализации, пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). 17.10. после осмотра специалистами и проведения люмбальной пункции диагноз трактовался как острый вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и судорожным синдромом; мозговая кома; острый левосторонний гемисинусит (по заключению лор-врача). После неотложных мероприятий проведена люмбальная пункция: в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) цитоз от 17.10. – 24×10^6 /л; мононуклеары – 77%; нейтрофилы – 23%, глюкоза – 5,6 ммоль/л, белок – 0,854 г/л.

18.10. проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга и гайморовых пазух, по данным которой выявлены признаки выраженного отека головного мозга преимущественно передних отделов, пристеночный отек пазух, картина левостороннего гемисинусита (рис. 1).

Заподозрен риногенный менингоэнцефалит, однако после повторного осмотра лор-врачом риногенная природа менингоэнцефалита исключена.

По данным микробиологического и вирусологического обследования: посевы, полимеразная цепная реакция на герпес-вирусы (вирус простого герпеса (ВПГ), вирус варицелла зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), парвовирус В19, вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), энтеровирусы), ЦСЖ в фекалиях, моче, отделяемом из верхнечелюстных пазух не обнаружены. Методом иммуноцитохимии в крови обнаружена экспрессия антигенов ВПГ 1,2 и энтеровирусов на поверхности (в цитоплазме) лейкоцитов периферической крови. В крови методом иммуноферментного анализа выявлено наличие высокоавидных иммуноглобулинов (Ig)G к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ. В ЦСЖ выявлены IgM к

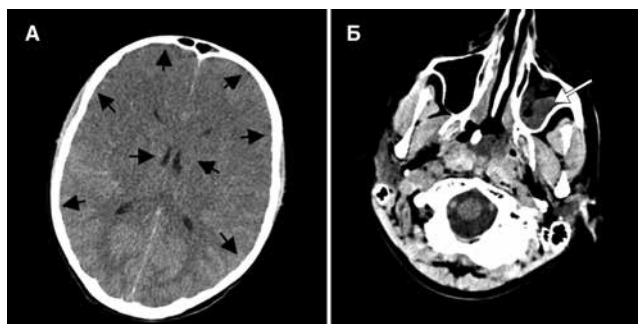


Рис. 1. КТ головного мозга (А) и придаточных пазух носа (Б) ребенка В., 14 лет

Стрелки: А. КТ признаки ОГМ – сужение субарахноидальных пространств, щелевидные боковые желудочки, Б. выраженный пристеночный отек в левой гайморовой пазухе

Fig. 1. CT of the brain (A) and nasal sinuses (Б) of child V., 14 years old

Arrows: A. CT signs of cerebral edema – narrowing of the subarachnoid spaces, slit-like lateral ventricles, Б. pronounced parietal edema in the left maxillary sinus

ЦМВ, ВЭБ. IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ отрицательные. Выявлены высокоавидные IgG к ВПГ1,2.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 03.11.2016 г. выявлены картина диффузного поражения кортикальных отделов лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере, а также локальное поражение мозолистого тела (рис. 2).

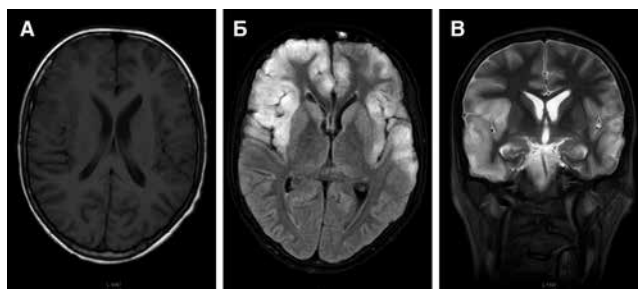


Рис. 2. МРТ головного мозга больного В., 14 лет (режимы: А.-FLAIR PI, Б.-T2 VI) диффузное усиление МР-сигнала в области кортикальных отделов лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере, а также локальное поражение мозолистого тела (МР-признаки энцефалита), сужение правого бокового желудочка на фоне локального церебрального отека

Fig. 2. Brain MRI of patient V., 14 years old (modes: A.-FLAIR PI, B.-T2 VI) diffuse amplification of MR signal in the cortical regions of the frontal, temporal, insular and parietal lobes, mainly in the right hemisphere, as well as local damage to the corpus callosum (MR signs of encephalitis), narrowing of the right lateral ventricle on the background of local cerebral edema

Учитывая данные комплексного лабораторного обследования, результаты МРТ головного мозга, ребенку выставлен окончательный диагноз: «острый

герпетический менингоэнцефалит, вызванный ВПГ1,2. Крайне-тяжелое течение. Осложнение: отек головного мозга, острый судорожный приступ от 16.10.2016 г. Кома 1-2». Сопутствующий диагноз: «генерализованная энтеровирусная инфекция (период реконвалесценции). Гнойный левосторонний гемисинусит неуточненной этиологии».

С 16.10. по 14.11.2016 г. мальчик находился в ОРИТ, где с 16 по 31.10. проводилась ИВЛ по тяжести состояния. В связи с длительно сохраняющейся церебральной недостаточностью за счет ОГМ в ОРИТ с момента поступления получал комплексную этиопатогенетическую терапию: ацикловир (30 мг/кг в 1 сут), габриглобин, метипред (1 000 мг/сут № 3), цефтриаксон (4 г/сут), конвулекс (30 мг/кг в 1 сут в/в), препараты интерферона α -2 (интераль, виферон), цитофлавин (до 10 мл/сут). С противоотечной целью с 16 по 18.10. получал маннитол до 1 г/кг в 1 сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние оставалось крайне тяжелым за счет сохраняющейся церебральной недостаточности на фоне ОГМ, синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ). На 6-е сут (22.10.) от момента госпитализации на фоне введения ацикловира отмечалось нарастание уровня мочевины и креатинина.

По решению консилиума с противоотечной целью off-table был назначен L-лизина эсцинат в разовой дозе 0,15 мг/кг 2 раза в сутки на 200 мл 0,9%-ного физиологического раствора внутривенно капельно, медленно (№ 10). Проведена коррекция противовирусной терапии: также off-table назначен панавир 100 мкг № 5, в/в, затем внутрь фамвир 0,25 г \times 2 раза в сутки, 10 сут. На фоне проводимой терапии уже через 5–7 дней отмечалось постепенное улучшение состояния, появилось сознание, санировался ликвор (ЦСЖ от 30.10. в норме: цитоз – $5,0 \times 10^6$ /л; белок – 0,2 г/л).

В связи с улучшением состояния ребенок экстубирован на 16-й день от момента госпитализации (04.11.2016 г.). После экстубации (05.11.) выявлены сенсомоторная афазия, смешанная тетраплегия, преимущественно центрального характера. В связи с этим в дальнейшем на протяжении месяца проводилась последовательная ноотропная и нейропротекторная терапия: пирацетам, пантогам, цераксон, витамины группы В. На фоне данной терапии явления сенсомоторной афазии полностью регрессировали, двигательные функции восстановились до 3–4 баллов. Ходит, адекватен, позитивен, когнитивные функции сохранены.

При контрольных МР-исследованиях головного мозга от 25.11. выявлен грубый остаточный морфологический дефицит, наличие которого, бесспорно, связано с поздним началом терапии (рис. 3).

Выписан 02.12. (45-й день от момента госпитализации) с клинико-лабораторным выздоровлением под диспансерное наблюдение невролога по месту жительства с рекомендациями приема антиконвульсантов (конвулекс), ноотропов (пантогам), омега-3

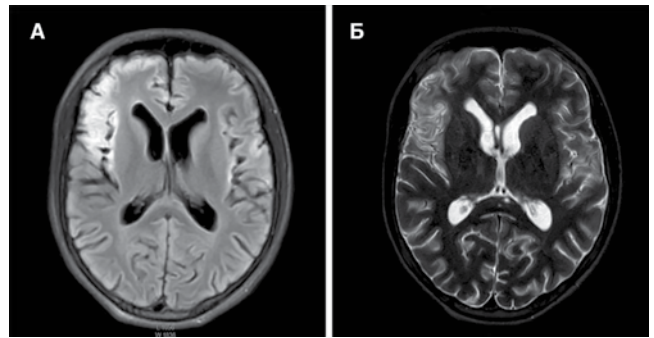


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента В., 14 лет, от 25.11.2016 г. (режимы: А.-FLAIR ИП, Б.-2 ВІ). В кортикальных отделах лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере, определяются атрофические изменения мозговой ткани, викарная гидроцефалия (атрофические изменения)

Fig. 3. MRI of the brain of patient V., 14 years old, as of 25.11.2016 (modes: A.-FLAIR SP, B.-2 VI). In the cortical regions of the frontal, temporal, insular and parietal lobes, mainly in the right hemisphere, atrophic changes in the brain tissue, vicar hydrocephalus (atrophic changes) are visualized

жирных кислот, витаминов группы В, иммунопитания.

Катамнестическое наблюдение в последующие 3 года после заболевания показало полное восстановление моторных и психических функций, в школе учится на «хорошо» и «отлично». Отсутствие патологических изменений при ЭЭГ-видеомониторинге через год катамнестического наблюдения позволило отказаться от приема конвулекса. Со слов родителей, на МРТ головного мозга через 3 года от момента заболевания отмечают изменения церебральных структур в виде глиозной трансформации в зонах кортикального поражения, умеренная внутривентрикулярная гидроцефалия.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует случай крайне тяжелого течения вирусного менингоэнцефалита, осложненного отеком головного мозга, комой и судорожным синдромом с поздним началом терапии. Безусловно, как показывает наш опыт, терапия должна быть комплексной, этиопатогенетической с максимально ранним назначением рекомбинантных интерферонов альфа-2b как препаратов первой линии защиты от любых вирусных инфекций. Однако применение традиционно используемых препаратов, включенных в клинические рекомендации по лечению энцефалитов у детей, может быть недостаточно эффективным, что имело место в представленном клиническом наблюдении. Следует отметить, что применение гормонов и маннитола с противоотечной целью может быть эффективно лишь при вазогенном отеке в 1-е, реже 2-е сут от начала заболевания. На поздних сроках заболевания имеют место цитотоксический отек-набухание головного мозга, а также выраженное нарушение венозного оттока, что усугубляет гипоксическое поражение мозговой ткани, и эти препараты не

имеют должного эффекта [9, 16]. Назначение L-лизина эсцината в подобных случаях является вполне оправданным, поскольку препарат нормализует сосудисто-тканевую проницаемость за счет снижения активности лизосомальных гидролаз и предупреждения расщепления мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающем интерстиции, влияет на кору надпочечников, стимулируя секрецию глюкокортикоидов, ингибирует активность фосфолипазы А2, нормализует содержание АТФ в эндотелиоцитах, с чем связано как антиоксидантное, ноотропное, так

и противовоспалительное действие. Кроме того, он оказывает венотонический эффект за счет повышения тонуса венозной стенки и улучшения венозного оттока. Следует отметить, что препарат эффективен и на поздних сроках заболевания [10–13].

Опыт, накопленный в клинике ДНКЦИБ по использованию L-лизина эсцината у 7 детей с нейроинфекциями, осложненными развитием ОГМ, не купируемым традиционно используемыми препаратами, свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барулин А. Е., Курушина О. В., Пучков А. Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. - 2014. - № 2. - С. 38-42.
2. Гафуров Б. Г. Эффективность противоотечного препарата L-лизина эсцината при церебральном инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. - 2012. - № 12. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/12/031997-729820121224> (дата обращения 15.04.2019 г.).
3. Дюсембеков Е. К., Халимов А. Р., Курмаев И. Т. и др. Опыт применения препарата «L-лизин эсцинат» у пострадавших с очаговыми ушибами головного мозга // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. - 2010. - Т. 4. № 21. - С. 32-36.
4. Елисеев Е. В., Недоросткова Т. Ю., Румянцева С. А. и др. Опыт коррекции отека мозга при церебральных инфарктах // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. - 2012. - № 3. - С. 65-69.
5. Зокирова Д. Р., Норова Г. Ш., Рахимов Э. З. Влияние L-лизина эсцината на клиническое состояние больных острой гипертонической энцефалопатией // *Вестник экстренной медицины*. - 2012. - № 3. - С. 38-39.
6. Инструкция к препарату – URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ddf79178-b46d-4abe-8fc8-270c63f1457f&t
7. Кайшибаев Н. С., Кайшибаева Г. С., Жумагулова К. Г. и др. Опыт применения L-лизина эсцината в терапии больных с шейной радикулопатией // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. - 2011. - Т. 4, № 25. - С. 35-39.
8. Лихачев С. А., Войтов В. В., Ващилин В. В. Опыт применения L-лизина эсцината в терапии неврологических проявлений поясничного остеохондроза // *Медицинские новости*. - 2012. - № 10. - С. 51-54.
9. Нейроинфекции у детей. Руководство для врачей / под ред. Скрипченко Н. В. СПб., 2015. – 855 с.
10. Парфенов В. А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. - 2011. - № 4. - С. 99-102.
11. Петриков С. С., Солодов А. А., Бадьгов С. А. и др. Влияние L-лизина эсцината на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, находящихся в критическом состоянии // *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. - 2016. - № 2. - С. 31-35.
12. Пизова Н. В. Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. - 2015. - Т. 7, № 1. - С. 107-110.
13. Пономарев Г. В., Шмонин А. А., Шумеева А. Г. и др. Морфофункциональная оценка действия L-лизина эсцината при экспериментальной ишемии спинного мозга у крыс // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2016. - Т. 10, № 3. - С. 40-44.
14. Сапегин В. И., Сапегин И. Д., Ильченко Ф. Н. Влияние L-лизина эсцината, тиотриазолина, гордокса и мидакалма на кислотно-основное состояние и ограниченный протеолиз в кишечной венозной крови в условиях моделирования интраабдоминальной гипертензии // *Медицини перспективи*. - 2014. - Т. 19, № 4. - С. 4-10.

REFERENCES

1. Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Complex treatment of acute non-specific pain in the lower spine. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2014, no. 2, pp. 38-42. (In Russ.)
2. Gafurov B.G. Efficacy of the anti-edemic agent of L-lysine escinate when managing cerebral stroke. *Journal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Spetsvypuski*, 2012, no. 12, Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/12/031997-729820121224> (Accessed as of 15.04.2019).
3. Dyusembekov E.K., Khalimov A.R., Kurmaev I.T. et al. Experience of using L-lysine escinate in those with focal cerebral contusion. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana*, 2010, vol. 4, no. 21, pp. 32-36. (In Russ.)
4. Eliseev E.V., Nedorostkova T.Yu., Rumyantseva S.A. et al. Experience of managing cerebral edema in cerebral infarctions. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2012, no. 3, pp. 65-69. (In Russ.)
5. Zokirova D.R., Norova G.Sh., Rakhimov E.Z. Impact of L-lysine escinate on the clinical state of patients with acute hypertensive encephalopathy. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*, 2012, no. 3, pp. 38-39. (In Russ.)
6. Use guidelines. Available: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ddf79178-b46d-4abe-8fc8-270c63f1457f&t (In Russ.)
7. Kayshibaev N.S., Kayshibaeva G.S., Zhumagulova K.G. et al. Experience of using L-lysine escinate in the management of patients with cervical radiculopathy. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana*, 2011, vol. 4, no. 25, pp. 35-39. (In Russ.)
8. Likhachev S.A., Voytov V.V., Vashilin V.V. Experience of using L-lysine escinate in the management of neurological manifestations of lumbar osteochondrosis. *Meditsinskiye Novosti*, 2012, no. 10, pp. 51-54. (In Russ.)
9. Neyroinfektsii u detey. Rukovodstvo dlya vrachey. [Neuroinfection in children. Doctors' manual]. Skripchenko N.V., eds., St. Petersburg, 2015, 855 p.
10. Parfenov V.A. Use of L-lysine escinate for management of central nervous system disorders. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2011, no. 4, pp. 99-102. (In Russ.)
11. Petrikov S.S., Solodov A.A., Badygov S.A. et al. Impact of L-lysine escinate on intracranial pressure in critically ill patients with severe brain injury. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2016, no. 2, pp. 31-35. (In Russ.)
12. Pizova N.V. Clinical experience of using L-lysine escinate in acute and chronic disorders of cerebral blood flow. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 107-110. (In Russ.)
13. Ponomarev G.V., Shmonin A.A., Shumeeva A.G. et al. Morphological functional assessment of L-lysine escinate action in experimental ischemia of spinal marrow in rats. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 40-44. (In Russ.)
14. Sapegin V.I., Sapegin I.D., Ilchenko F.N. The effect of L-lysine of escinate, thiotriazoline, gordox and mydocalm on the acid-base state and limited proteolysis in the intestinal venous blood under intra-abdominal hypertension modeling. *Medichni Perspektivi*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 4-10. (In Russ.)

15. Скрипченко Е. Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2018. – 43 с.
16. Скрипченко Н. В., Команцев В. Н., Вильниц А. А. и др. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия): Медицинское пособие. – СПб.: НИИДИ, 2013. – 44 с.
15. Skripchenko E.Yu. *Kliniko-patogeneticheskie determinanty differentsialoy diagnostiki entsefalitov, disseminirovannykh entsefalomielitov i rasseyannogo skleroza u detey. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Clinical and pathogenetic determinants for differential diagnostics of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Synop. of Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2018, 43 p.
16. Skripchenko N.V., Komantsev V.N., Vilnits A.A. et al. *Neotlozhnye sostoyaniya pri neyroinfektsiyakh u detey (klinika, patogenez, diagnostika, terapiya): Meditsinskoe posobie.* [Emergencies in neuroinfections in children (symptoms, pathogenesis, diagnostics and therapy). Handbook]. St. Petersburg, NIIDI Publ., 2013, 44 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России,
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9.
Тел.: 8 (812) 234–19–01.

Скрипченко Наталья Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора по научной работе.
Тел.: 8 (812) 234–10–38.
E-mail: snv@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна

кандидат медицинских наук, и. о. руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы.
E-mail: vilnitz@mail.ru

Горелик Евгений Юрьевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, и. о. руководителя отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы.
E-mail: e.gorelik@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы.
E-mail: wwave@yandex.ru

Пульман Надежда Федоровна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделением нейроинфекций и органической патологии нервной системы.
E-mail: pulman.n.f@rambler.ru

Конец Александр Иванович

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: niidi@niidi.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
9, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022.
Phone: +7 (812) 234–19–01.

Natalia V. Skripchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Researcher of Russia,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (812) 234–10–38.
Email: snv@niidi.ru

Alla A. Vilnits

Candidate of Medical Sciences,
Acting Head of Intensive Care Department,
Senior Researcher of Department for Neuroinfection and Organic Pathology of Nervous System.
Email: vilnitz@mail.ru

Evgeniy Yu. Gorelik

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Acting Head of Department for Neuroinfection and Organic Pathology of Nervous System.
Email: e.gorelik@mail.ru

Elena Yu. Skripchenko

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Department for Neuroinfection and Organic Pathology of Nervous System.
Email: wwave@yandex.ru

Nadezhda F. Pulman

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department for Neuroinfection and Organic Pathology of Nervous System.
Email: pulman.n.f@rambler.ru

Aleksandr I. Konev

Head of Intensive Care Department.
Email: niidi@niidi.ru