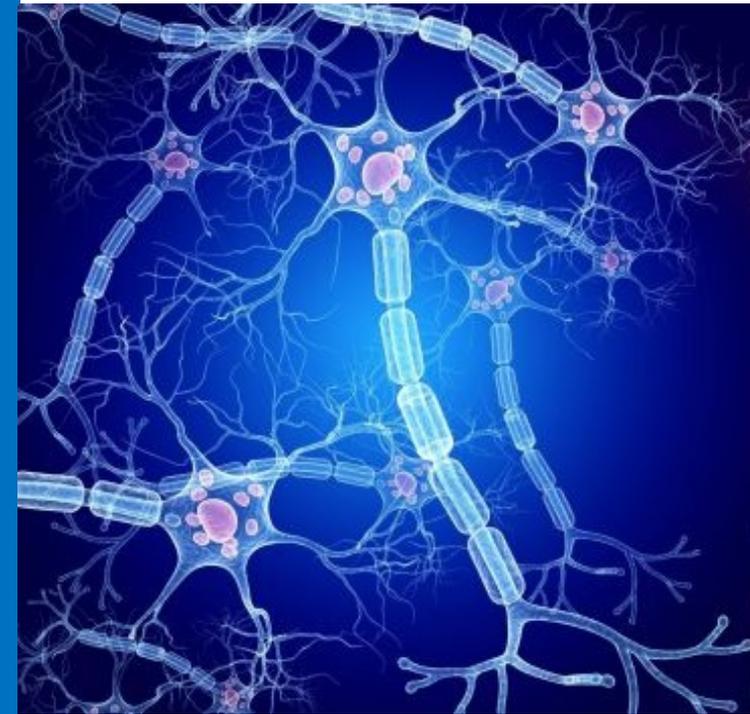


Энцефалиты у детей

Анна Владимировна Астапова

врач-невролог, научный сотрудник НИО
нейроинфекций и органической патологии
нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
кандидат медицинских наук



Энцефалит — это воспаление паренхимы головного мозга, сопровождающееся объективными признаками неврологической дисфункции (судороги, паралич черепных нервов, дизартрия, изменением рефлексов, параличом и т.д.)

Классификация

- **Инфекционный** (вирусный, бактериальный, грибковый или паразитарный)
- **Параинфекционный** — может быть иммунно-опосредованный, вызванный предыдущим стимулом, таким как инфекционный агент; процесс отличается от прямого инфицирования
- **Неинфекционный** — может быть результатом другого воспалительного процесса (васкулит, первичное или метастатическое злокачественное новообразование, паранеопластический синдром или антител-ассоциированный энцефалит (может быть паранеопластическим))

Воспалительные заболевания ЦНС у детей



ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

1. Вирусные инфекции

Наиболее распространенные у детей — энтеровирусы, ВПГ и респираторные вирусы

- Энтеровирусы вызывают от 10% до 20% случаев (вирусы Коксаки А и В, эховирусы и энтеровирусы человека А, В, С и D)
- Респираторные вирусы (грипп, парагрипп, РС-вирус, метапневмовирус, пареховирус, аденовирус). Вирус кори — подострый склерозирующий панэнцефалит
- Герпесвирусы
 - ВПГ является наиболее частой причиной спорадически возникающего энцефалита во всем мире
 - Первичная инфекция ветряной оспы у детей иногда связана с энцефалитом

ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Арбовирусы — передаются при укусе насекомого или членистоногого, чаще встречаются летом, когда переносчики активны

- **Вирусы, переносимые комарами.** Ла Кросс вирус (США), вирус Западного Нила (Африка), вирус энцефалита Сент-Луиса (Америка), вирус восточного лошадиного энцефалита (США, Канада), вирус Чикунгунья (Африка, Индия, Азия), вирус японского энцефалита (Азия), вирус Денге, Зика, вирус энцефалита долины Мюррей
- **Вирусы переносимые клещами.** Вирус Повассан (США), вирус центральноевропейского энцефалита (Северная и Центральная Европа), вирус Колорадской клещевой лихорадки (Америка)

ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Зоонозы — это инфекционные заболевания, которые передаются человеку от животных

- **Вирус бешенства** — передается через слюну инфицированных животных, при развитии энцефалита практически 100% летальный исход
- **Ареnavирусы.** Вирус лимфоцитарного хориоменингита (домовые мыши), вирус Ласса, вирус аргентинской геморрагической лихорадки.
- **Вирус герпеса В** (макаки)
- **Борнавирусы** (птицы, лошади и грызуны)
- **Вирус Нипах** (в Азии — летучие мыши)
- **Лиссавирус** (летучие мыши)

ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Бактериальные, грибковые и другие инфекции

Чаще вызывают клиническую картину менингита, но бывают исключения

Бактериальные инфекции, которые могут быть связаны с развитием энцефалита:

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
- ✓ *Listeria monocytogenes*
- ✓ *Borrelia burgdorferi*
- ✓ *Mycoplasma species*
- ✓ *Rickettsia species*
- ✓ *Bartonella henselae*

ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

- **Грибковые инфекции**, которые могут быть связаны с развитием энцефалита
 - ✓ Cryptococcus species
 - ✓ Coccidioides species
 - ✓ Histoplasma species
- **В редких случаях паразитарные инфекции могут протекать с развитием энцефалита**
 - ✓ Церебральная малярия
 - ✓ Свободноживущие амебы (Acanthamoeba species, Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, Sappinia species)
 - ✓ Африканский трипаносомоз

ЭТИОЛОГИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

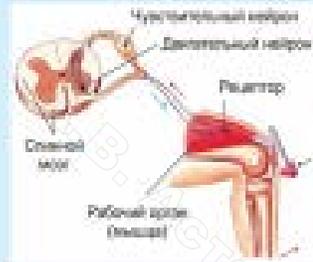
- **Иммуноопосредованные энцефалиты**
(аутоиммунные)
 - ✓ Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)
 - ✓ Анти-NMDAR энцефалит
- **Другие формы энцефалитов, которые опосредованы наличием специфических аутоантител**
 - ✓ Leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1)
 - ✓ α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA)
 - ✓ γ -Aminobutyric acid receptor (GABAR)
 - ✓ Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) 23
 - ✓ Contactin-associated protein-like 2 (CASPR2)
 - ✓ Metabotropic glutamate receptor 5 (MGLUR5)
 - ✓ Dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX)

ДИАГНОСТИКА ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Анамнез
Время возникновения



Неврологический
осмотр



Нейрофункциональное
обследование



ЭНМГ, ТНМС

Нейровизуализация



КТ, МРТ, ПЭТ

Лабораторная
диагностика



ТЕРАПИЯ
ТАКТИКА ДАЛЬНЕЙШЕГО ВЕДЕНИЯ

АНАМНЕЗ

Дебют заболевания с лихорадки, головной боли и изменения психического статуса

- Спутанность сознания, вялость, раздражительность, ухудшение когнитивных функций и изменения личности или поведения
- Трудно обнаружить у младенцев и детей младшего возраста; раздражительность и отказ от еды могут быть основными симптомами
- Может перейти в ступор или кому

Начало заболевания

- Вирусный энцефалит обычно имеет относительно резкое начало, развивающееся в течение нескольких дней
- Грибковый, паразитарный или иммуноопосредованный энцефалиты могут прогрессировать медленнее и постепенно, от нескольких дней до недель

АНАМНЕЗ

Психиатрические симптомы (например, психоз, возбуждение, ненормальные движения, кататония) характерны для иммуноопосредованных форм энцефалита

Судороги возникают у 10-50% пациентов с вирусным энцефалитом

- Фокальные (сложные парциальные или простые парциальные) приступы часто встречаются при герпетическом энцефалите

Гриппоподобный продромальный период с головной болью, болью в горле и ригидностью затылочных мышц часто предшествует неврологическим симптомам

Рвота и диарея — вирус Западного Нила и энтеровирусы

Сыпь в анамнезе — может указывать на краснуху, корь или вирус ветряной оспы

Перенесенная за 1-6 недель до дебюта заболевания вирусная инфекция (чаще ОРВИ) может предшествовать иммуноопосредованному энцефалиту (например ОДЭМ)

АНАМНЕЗ

Данные о вакцинации, поездках, недавних действиях и потенциальном контакте с переносчиками

Перенесенное заболевание (например, корь, эпидемический паротит, краснуха, инфекционный мононуклеоз)

Контакт (переливание) человеческой крови или других биологических жидкостей

Контакт с животными (домашний скот, кошки, грызуны, обезьяны, птицы)

Вероятность укуса клеща или других насекомых

Плавание, дайвинг или катание на лодке в пресной воде

Путешествия, как по стране, так и за ее пределами

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Пациент может находиться в критическом состоянии —
оценить проходимость дыхательных путей, дыхание
и кровообращение

Изменения психического статуса могут варьировать
от легкой сонливости до комы

- Может включать раздражительность, спутанность сознания, когнитивный дефицит и странное поведение

Лихорадка характерна как для инфекционного, так и для иммуноопосредованного энцефалита

Отек диска зрительного нерва (отек головного мозга)

Менингеальные знаки

Мастит или паротит (энцефалит, вызванный вирусом эпидемического паротита)

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Очаговая неврологическая симптоматика

- Паралич черепно-мозговых нервов, парезы
- Гиперрефлексия, странные движения или атаксия, афазия, дизартрия и т.д.
- Очаговые или генерализованные судороги

Изменения на коже и слизистых

- Везикулярная сыпь на коже или слизистых (вирус ветряной оспы или ВПГ)
- Макулярная, папулезная или кореподобная сыпь (энтеровирус)
- Конъюнктивит (например аденовирус)

При проведении дифференциальной диагностики необходимо обращать особое внимание на наличие признаков заболеваний, которые могут проявляться клиникой энцефалопатии, таких как, например, геморрагическая сыпь (менингококковая инфекция) или петехии (риккетсиозная инфекция)

Диагноз энцефалита может быть поставлен клинически на основании следующих диагностических критериев:

Обязательный критерий:

Изменение психического статуса, длящееся 24 часа или более без установленной альтернативной причины

Второстепенные критерии:

- **3 или более необходимы для вероятного или подтвержденного диагноза энцефалита;**
- **2 необходимы для возможного диагноза энцефалита:**
 1. Лихорадка до 38°С или более в течение 72 часов до или после поступления
 2. Генерализованные или парциальные судороги (впервые в жизни)
 3. Очаговая неврологическая симптоматика
 4. Плеоцитоз в спинномозговой жидкости (5 и более клеток/мкл)
 5. Очаговые изменения в веществе головного мозга по данным КТ или МРТ
 6. Изменения на ЭЭГ, соответствующие энцефалиту

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- ОАК, лейкоцитарная формула, СОЭ; посев крови
- ОАМ; посев мочи
- С-реактивный белок, прокальцитонин
- Б\х: АлТ, АсТ, о. белок, о. билирубин, мочевины, электролиты, глюкоза, лактат, аммиак
- Определение показателей КОС (КЩС) крови
- Кровь на ВИЧ, сифилис
- Кровь методами ПЦР, ИФА (IgM, IgG с индексом avidности) на ВГ 1 и 2 типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГ 6 типа, ВКЭ, боррелии
- Мазок из носоглотки на грипп, РС-вирус и другие респираторные вирусы
- Кровь, кал на энтеровирусы

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Исследования ликвора, если нет противопоказаний к СМП

- Цитоз, белок, глюкоза, электролиты, лактат
- Посев ликвора
- ПЦР ликвора на ВГ 1 и 2 типа, ветряная оспа, энтеровирусы, ВЭБ, ЦМВ, ВГ 6 типа
- **Инtrateкальный синтез IgG** (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ, VZV, боррелии, ВКЭ, корь, токсоплазма, краснуха)
- **Рассмотреть другие молекулярные исследования** или исследования на антитела и посев ЦСЖ в зависимости от анамнеза, клинической картины и предполагаемого этиологического агента:
 - ✓ Клещевые инфекции
 - ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
 - ✓ *Listeria monocytogenes* и т.д.

Секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) — группа методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания её первичной структуры

ХАРАКТЕРИСТИКА СМЖ

Цвет и прозрачность

- Бактериальный: мутный
- Вирусный: прозрачный
- Туберкулезный: мутный или желтый
- Грибковый: прозрачный или облачный

Цитоз:

- Референсный диапазон: менее 5 клеток/мкл
- Бактериальный: высокий или очень высокий (100-50 000 клеток/мкл)
- Вирусный: незначительно повышен (5-300 клеток/мкл)
- Туберкулезный: незначительно повышен (менее 500 клеток/мкл)
- Грибковые: от референсного до высокого (0-1000 клеток/мкл)

Преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз: вирусный, туберкулезный и грибковый

Преимущественно нейтрофильный плеоцитоз: бактериальный

ХАРАКТЕРИСТИКА СМЖ

Уровень белка в СМЖ

- Референсный диапазон: менее 0,45 г/л
- Бактериальный: высокий (более 1 г/л)
- Вирусный: от референсного до высокого (0,5-1 г/л)
- Туберкулезный: от высокого до очень высокого (1-5 г/л)
- Грибковый: от референсного до высокого (0,2-5 г/л)

СМЖ и уровень глюкозы в плазме

- Референсный диапазон: от 50% до 66%
- Бактериальный: низкий (менее 40%)
- Вирусный: низкий или в пределах референтного диапазона
- Туберкулез: от низкого до очень низкого (менее 30%)
- Грибковый: в пределах от референсного диапазона до низкого

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЮМБАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ

- Нарушение уровня сознания (ШКГ менее 9 баллов), или флюктуирующее сознание
- Относительная брадикардия и гипертензия
- Очаговая неврологическая симптоматика
- Судороги
- Нестабильная гемодинамика
- Неадекватная реакция зрачков на свет
- Синдром «кукольных глаз»
- Септический шок
- Прогрессирующая геморрагическая сыпь
- Нарушения гемостаза
- Уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$
- Антикоагулянтная терапия
- Локальная инфекция кожи и мягких тканей в зоне проведения СМП
- Дыхательная недостаточность

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обследование неинфекционных причин

(необходимо исследовать как сыворотку, так и СМЖ)

При подозрении на аутоиммунное поражение ЦНС

- Олигоклональные полосы в крови и СМЖ
- Аутоантитела (NMDAR, MOG-ab, Aquaporin-4), паранеопластическая панель (Anti-Ri (ANNA-2) antibody, CRMP-5-IgG antibody, Anti-amphiphysin IgG antibody, Anti-GAD65 antibody, NMDAR antibody)
- Определение антител к поверхностным антигенам нейронов (рецепторы LGI-1, CASPAR2, AMPAR, GABAR, NMDA)

Нарушения обмена веществ, токсины, витамин D, B12, E

Дебют системного заболевания с поражением ЦНС, например СКВ, антифосфолипидный синдром и др (АНФ, АНЦА, антитела к дсДНК IgG, скрининг системы комплемента (СН-50, С3, С4 и т.д.)

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- 1. Рекомендовано выполнить вторую люмбальную пункцию через 24-48 часов** после первой люмбальной пункции, если первая люмбальная пункция не является диагностической, поскольку может пройти несколько дней, прежде чем микроорганизмы и/или антитела достигнут обнаруживаемого уровня
- 2. Рекомендовано сохранять образцы ликвора, сыворотки, мочи при первом заборе** и/или до начала терапии для дальнейшего тестирования, если это вдруг понадобится для дальнейшего диагностического поиска

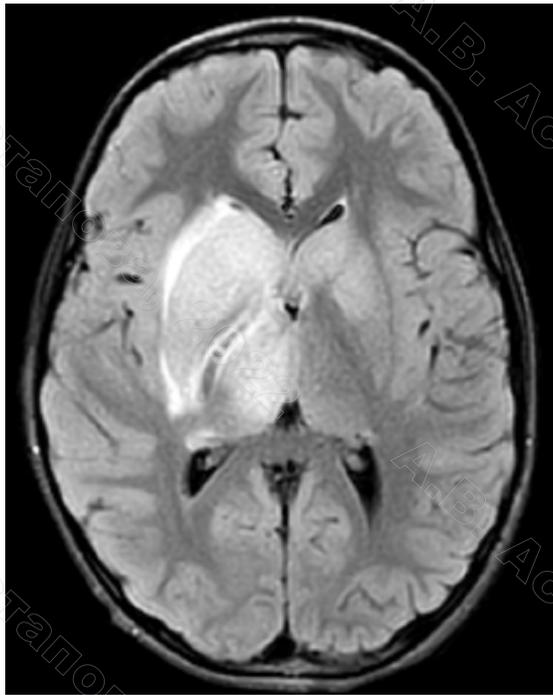
НЕЙРОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- 1. ЭЭГ** показана, если наблюдается или подозревается судорожная активность, а также как помощь в локализации активности заболевания, которая может указывать на конкретную причину (например, вовлечение височной доли предполагает ВПГ)
- 2. Электронейромиограмма** — дифференциальная диагностика между периферическим и центральным уровнем поражения, исключение полинейропатии критических состояний и т.д.
- 3. Соматосенсорные вызванные потенциалы**
- 4. Зрительные и слуховые вызванные потенциалы**

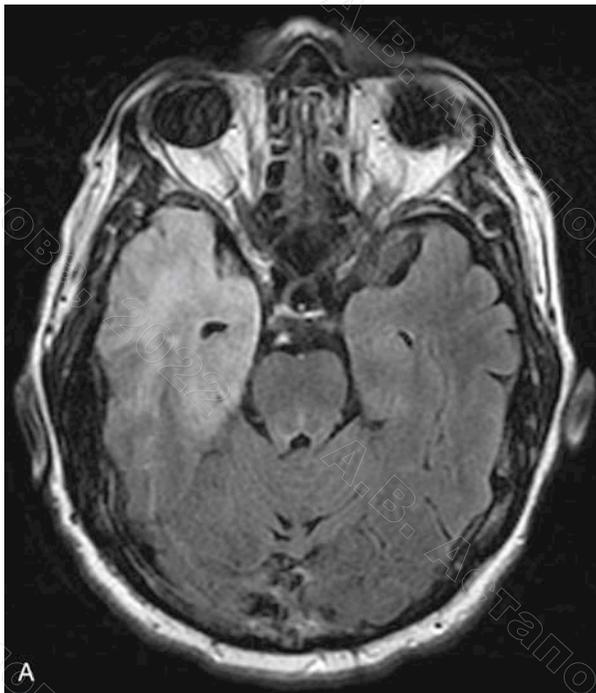
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Проводится для исключения других причин (например, объемного поражения)
2. Распределение воспалительных изменений в головном мозге также может дать ключ к диагностике
3. **МРТ является методом выбора для диагностики энцефалита**
4. **Чувствительность и специфичность МРТ превосходят КТ в выявлении признаков воспаления**
5. ПЭТ-КТ может быть использована, когда результаты МРТ неубедительны

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА



КВЭ



ВПГ



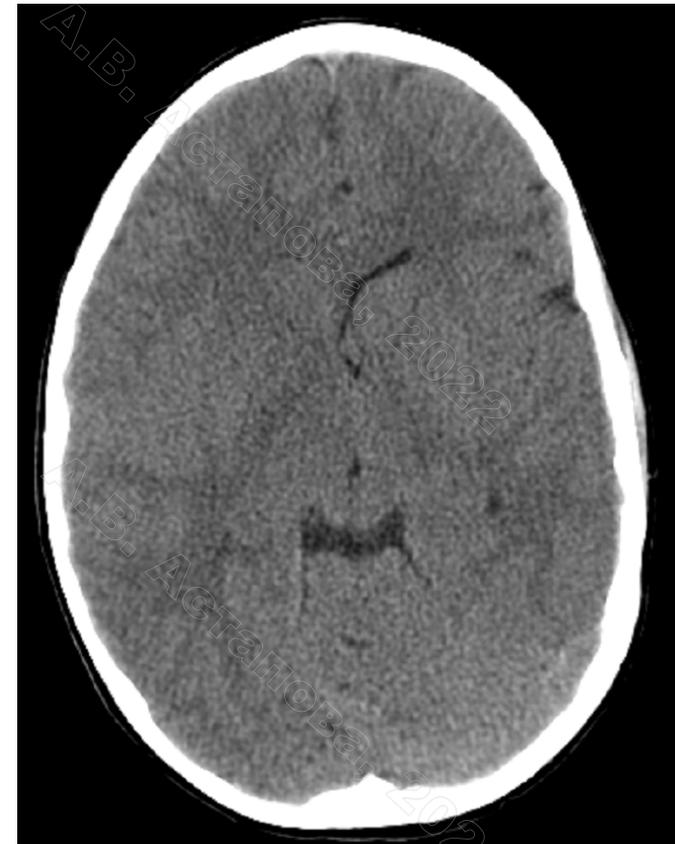
VZV

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

КТ может быть методом выбора у пациентов, которым требуется нейровизуализация перед люмбальной пункцией

Проведение КТ перед люмбальной пункцией рекомендовано в следующих случаях:

1. Значительно сниженный уровень сознания (оценка комы по Глазго менее 13)
2. Очаговые неврологические симптомы, судороги, отек диска зрительного нерва или значительное изменение психического статуса
3. Синдром «кукольных глаз»
4. Относительная брадикардия при артериальной гипертензии
5. Иммунодефицит



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Энцефалопатия

- Диффузная дисфункция головного мозга, которая может быть вызвана различными причинами (например, системной инфекцией, нарушением обмена веществ, токсинами, гипоксемией), но не характеризуется воспалением вещества головного мозга
- Сходные черты включают изменение психического статуса и ненормальное поведение
- Трудно дифференцировать на основании только клинической картины, но головная боль, очаговые неврологические симптомы и судороги, как правило, не характерны для энцефалопатии
- Дифференцируется на основании результатов анализа СМЖ (в пределах референтного диапазона), нормального изображения головного мозга на МРТ и выявления альтернативной причины (например, токсического агента, метаболического расстройства)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Вирусный менингит

- Воспаление мозговых оболочек, вызванное вирусной инфекцией (ВПГ, вирусом ветряной оспы, энтеровирусом)
- Схожие признаки с энцефалитом включают головную боль, лихорадку и лимфоцитарный плеоцитоз спинномозговой жидкости
- Менингит и энцефалит могут сосуществовать в виде менингоэнцефалита
- Вирусный менингит реже, чем энцефалит, связан с фокальными неврологическими симптомами или судорогами
- В сложных случаях дифференцируется по данным МРТ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Бактериальный менингит

- Сходства включают лихорадку и головную боль, а в тяжелых случаях — изменения психического статуса, судороги и очаговые неврологические симптомы
- Отличия — в СМЖ нейтрофильный плеоцитоз, низкий уровень глюкозы (менее 40% от уровня в сыворотке) и выделение бактериального агента (ПЦР, посев и др.)
- Бактериальный менингит, который был частично пролечен (например, антибактериальная терапия была назначена по поводу инфекционного процесса другой локализации), может быть клинически неотличим от энцефалита и результаты анализа СМП также могут быть схожи
- При этиологическом обследовании крови и ликвора при бактериальном менингите уже после назначения антибактериальной терапии — наиболее информативно исследование биологических жидкостей методом ПЦР

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Грибковый менингит

- Грибковая инфекция мозговых оболочек и спинномозговой жидкости, чаще всего вызываемая *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* или *Histoplasma capsulatum*
- Схожие признаки включают головную боль, лихорадку и лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ
- Диф. диагноз — посев и/или дополнительные анализы СМЖ, указывающие на наличие грибковой инфекции (например, антиген *Cryptococcus* или *Histoplasma*, антитела *Coccidioides*)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Абсцесс головного мозга

- Может проявляться лихорадкой, головной болью, спутанностью сознания, очаговым неврологическим дефицитом или судорогами
- Начало обычно более постепенное, чем при энцефалите
- Диагноз ставится с помощью КТ или МРТ

Опухоль головного мозга

- Может проявляться головной болью, спутанностью сознания, очаговым неврологическим дефицитом или судорогами
- Начало обычно более постепенное, чем при энцефалите; лихорадка обычно отсутствует
- Диагноз ставится с помощью КТ, ПЭТ-КТ или МРТ, биопсия очага поражения

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Цели

- Устранение основной причины (например, устранение инфекции, контроль воспалительного процесса)
- Контроль судорожной активности, если она есть
- Максимальное восстановление неврологических и когнитивных функций

Мультидисциплинарная бригада

1. **Детский невролог** для помощи в диагностике и ведении случая
2. **Детский инфекционист** для оказания помощи в диагностической работе и подборе противомикробной терапии при наличии показаний
3. **Специалист по реабилитации**, который поможет свести к минимуму функциональные потери и направит физическую и трудовую терапию во время выздоровления
4. **Другие специалисты** — врач-реаниматолог, кардиолог, эндокринолог и др.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Критерии для госпитализации в ОРИТ:

- Нарушение дыхания
- Нестабильная гемодинамика
- Прогрессирующее нарушение сознания
- Эпилептический статус

Транспортировка/госпитализация больного с нарастающей внутричерепной гипертензией (ВЧГ)/ОГМ в связи с возможностью развития жизнеугрожающих состояний должна осуществляться только бригадой РКЦ при условии проведения ИВЛ

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Интенсивная терапия неотложных состояний

- При наличии показаний — перевод пациента на ИВЛ
- Профилактика и лечение отека головного мозга
- Коррекция дефицита кровообращения, выявление и лечение электролитных нарушений — осторожное введение жидкости для восстановления кровообращения, не вызывая и не усугубляя отек мозга
- Вазопрессорная поддержка при необходимости
- Выявление и лечение судорожного синдрома с использованием бензодиазепинов; для дальнейшей поддерживающей терапии рекомендовано использовать леветирацетам, препараты вальпроевой кислоты

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Всем детям с подозрением на энцефалит следует начинать лечение ацикловиром эмпирически с момента поступления в стационар, в том числе на время обследования на ВПГ или вирус ветряной оспы

Отрицательный результат ПЦР спинномозговой жидкости не исключает инфекции ВПГ, особенно, менее чем через 72 часа после появления симптомов

Прекратите эмпирическую терапию ацикловиром, только если:

- **Подтвержден альтернативный диагноз или результат ПЦР спинномозговой жидкости отрицательный более чем через 72 часа после появления симптомов, а клинические данные опровергают диагноз герпесвирусного энцефалита**

Ганцикловир применяют при цитомегаловирусном энцефалите

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Ацикловир раствор для инъекций

- Младенцы от 1 до 2 месяцев: 20 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 21 дня
- Младенцы и дети от 3 месяцев до 11 лет: 10-15 мг/кг в/в каждые 8 часов в течение 14-21 дня.
Пациенты с ВИЧ — до 21 дня
- Дети и подростки от 12 до 17 лет: 10 мг/кг/доза в/в каждые 8 часов в течение 14-21 дня
Пациенты с ВИЧ — до 21 дня

Ганцикловир раствор для инъекций

- Новорожденные: 6 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 6 недель
- Младенцы и дети: 5 мг/кг в/в каждые 12 часов до 21 дня или более до улучшения симптомов

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Эмпирическая антибактериальная терапия целесообразна при подозрении на другую причину (например, бактериальный менингит, другую бактериальную инфекцию, системный сепсис) — как правило, с приемного покоя назначают цефалоспорины 3 поколения — цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сут

- Пациентам с острым иммуноопосредованным энцефалитом (например, анти-NMDAR-энцефалитом) назначают иммунотерапию первой линии: кортикостероиды, иммуноглобулин или плазмаферез, отдельно или в комбинации. Лечение второй линии включает циклофосфамид или ритуксимаб
- Пациентам с вероятным диагнозом острого диссеминированного энцефаломиелита назначают высокие дозы кортикостероидов (метилпреднизолон от 15 до 30 мг/кг/сут, но не более 1000 мг/сут)
- Плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин (1 г/сут в течение 2-5 дней) могут быть использованы в рефрактерных случаях

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Глюкокортикостероиды

Нужно ли назначать при инфекционном энцефалите?

В остром периоде с противоотечной, противовоспалительной целью:

Дексазон 0.5-1 мг/кг

Преднизолон 2-3 мг/кг

В остром периоде с иммуносупрессивной, противовоспалительной целью, когда предполагаем наличие возможного аутоиммунного механизма

Метилпреднизолон 10-30 мг/кг, но не более 1000 мг/сут на 3-5 дней

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Противосудорожные препараты

Для экстренного купирования судорожного синдрома

- **Диазепам раствор для инъекций**

Новорожденные: от 0,1 до 0,15 мг/кг/доза внутривенно каждые 10 минут. Средняя общая доза: 0,38 мг/кг внутривенно (диапазон: от 0,09 до 0,71 мг/кг). ПРИМЕЧАНИЕ. Не рекомендуется в качестве препарата первой линии из-за наличия в инъекциях бензоата натрия и бензойной кислоты

Младенцы и дети от 1 месяца до 4 лет: от 0,15 до 0,2 мг/кг/дозу (макс.: 10 мг/дозу) внутривенно; может повторяться один раз в 5 минут, если это необходимо. Альтернативно, от 0,2 до 0,5 мг внутривенно каждые 2-5 минут. Макс: 5 мг. При необходимости можно повторить через 2-4 часа

Дети и подростки от 5 до 17 лет: от 0,15 до 0,2 мг/кг/доза (макс.: 10 мг/доза) внутривенно; может повторяться один раз в 5 минут, если это необходимо. Альтернативно, 1 мг внутривенно каждые 2-5 минут. Макс: 10 мг. При необходимости можно повторить через 2-4 часа

- **Мидазолам**
- **Лоразепам**
- **Фосфенитоин**

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Противосудорожные препараты

Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации препарата в плазме крови — в дальнейшем переход на прием per os

Вальпроевая кислота раствор для инъекций

В/в болюсное введение препарата в дозе 15 мг/кг в течение 5 мин; затем введение продолжают в виде постоянной в/в инфузии со скоростью 1 мг/кг/ч, с постепенной коррекцией скорости введения для обеспечения концентрации вальпроевой кислоты в крови около 75 мг/л. Далее скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины

Обычная средняя доза составляет 20-30 мг/кг/сут

ЛЕЧЕНИЕ ЭНЦЕФАЛИТОВ

Противосудорожные препараты

Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации препарата в плазме крови — в дальнейшем возможен переход на прием per os

Леветирацетам раствор для инъекций — в РФ с 4-х лет

Младенцы и дети от 1 месяца до 5 лет: использование не установлено. Средняя доза 50,4 мг/кг/день внутривенно использовалась в ретроспективном обзоре 10 пациентов в возрасте от 3 недель до 19 лет для лечения или профилактики приступов. Использовался график каждые 12 часов

Дети и подростки от 6 до 15 лет: первоначально 10 мг/кг/доза внутривенно два раза в день. Увеличивайте дозу каждые 2 недели на 10 мг/кг/дозу (т.е., 20 мг/кг/день) до 30 мг/кг/дозу внутривенно два раза в день. Максимальная доза для взрослых: 3000 мг/день

Подростки от 16 до 17 лет: первоначально 500 мг внутривенно два раза в день. Увеличивайте дозу каждые 2 недели на 500 мг/доза (т.е., 1000 мг/день) до 1500 мг внутривенно два раза в день. Макс: 3000 мг/день

ОСТОРОЖНО КЛЕЩИ!

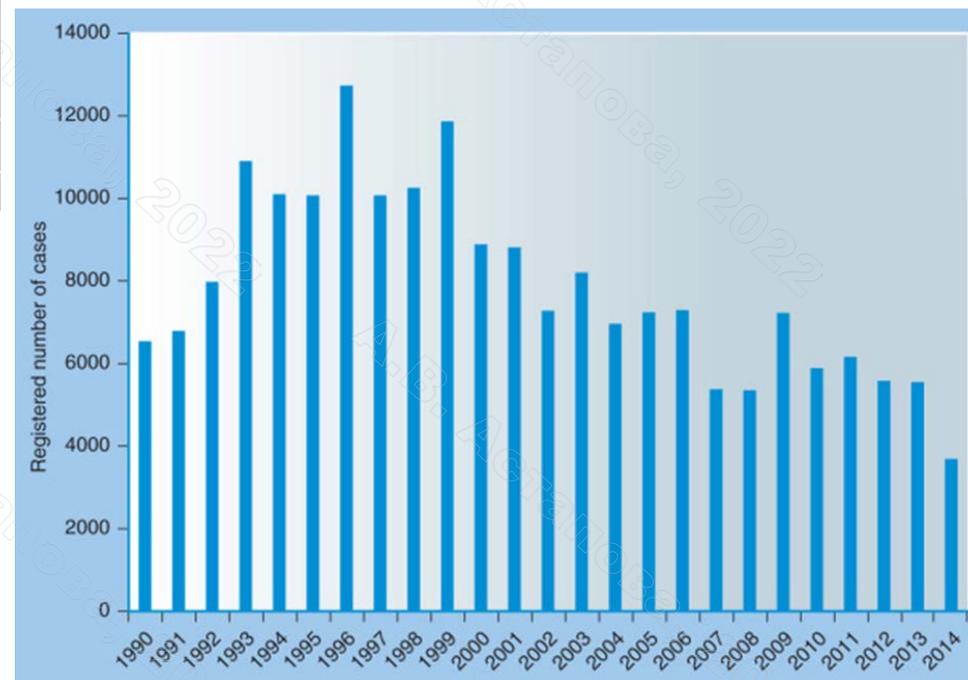


Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ)

**Заболеваемость КВЭ в России
от 1,5 до 5-8 на 100 тысяч населения
Дети составляют 6-20%**

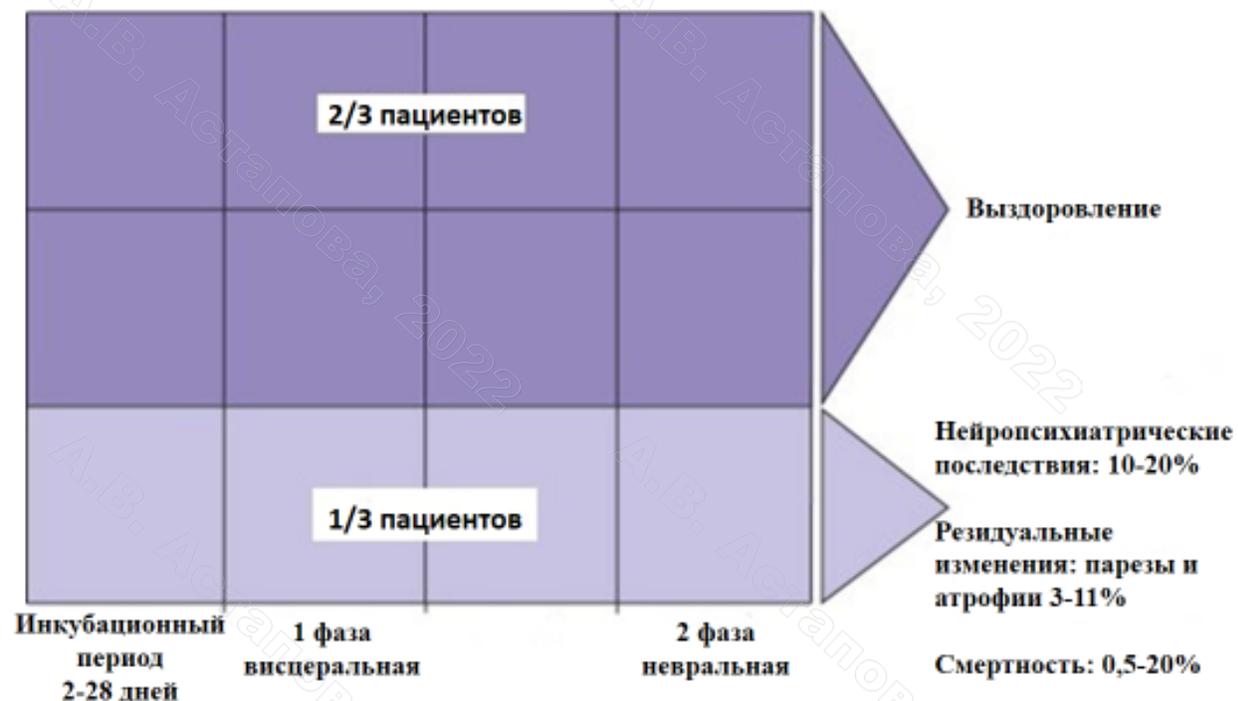


**Количество случаев КВЭ в Европе
и России с 1990 по 2014 гг.**



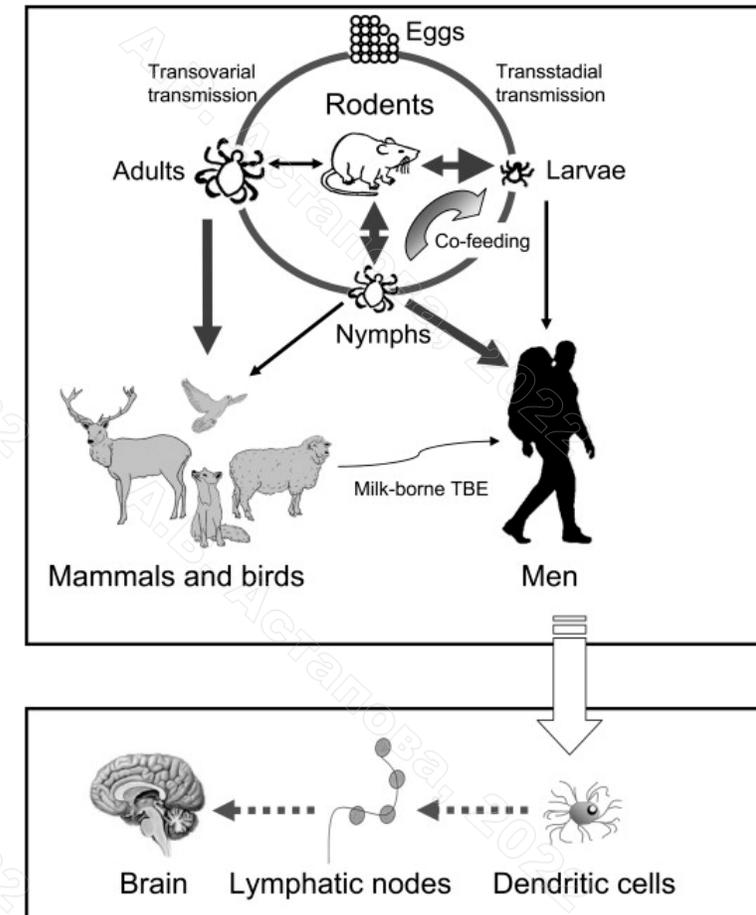
Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ)

1. **Бессимптомная инфекция** — от 70 до 98% от общего числа инфекций бессимптомная форма (бессимптомная сероконверсия)
2. **Персистенция ВКЭ в нейронах, в том числе и пожизненно**
3. **Хроническая (прогрессирующая) форма** — в России составляет 1-3% случаев, в Европе лишь единичные случаи
4. **Инвалидизация (до 20% случаев)**
5. **Смертность от 0,5% до 20%**



Пути заражения КВЭ

1. **Укус клеща**, инфицированного ВКЭ, преимущественно *Ixodes ricinus* в Европе и *Ixodes persulcatus* в России
2. Около 1% всех случаев клещевого энцефалита связано с **употреблением непастеризованного молока** содержащего ВКЭ (козье, овечье или коровье).
Случаи с таким путем заражения зарегистрированы в Восточной и Западной Европе, на Балканах и в России
3. Есть сообщения о случаях заболевания клещевым энцефалитом после трансплантации внутренних органов, три подобных случая описаны в Польше



Клинические формы КВЭ



- **Бессимптомная инфекция** — от 70 до 98% от общего числа инфекций бессимптомная форма (бессимптомная сероконверсия)
- **Лихорадочная форма КВЭ** — **1 фаза** длится в течение 2-4 дней (диапазон 1-8 дней) и сопровождается лихорадкой 38-39°С, головной болью, усталостью, миалгией, тошнотой и рвотой
 - ✓ За этой фазой следует клиническое улучшение или интервал без каких-либо симптомов на срок до 1 недели (от 1 до 21 дня)
 - ✓ До 46% пациентов с первой клинической фазой КВЭ могут развивать **вторую фазу (неврологическую) КВЭ**

Неврологические формы КВЭ

Вторая (неврологическая) фаза КВЭ начинается с повышения температуры тела, на 1-2°C выше, чем пиковые температуры в первой фазе, часто превышающей 40°C

- **Менингит**
- **Менингоэнцефалит**
- **Менингоэнцефаломиелит**
- **Полирадикулоневритическая форма**
- **Хроническая (прогрессирующая) форма** — в России составляет 1-3% случаев, в Европе лишь единичные случаи

Геморрагическая форма — геморрагический синдром при КВЭ был впервые зарегистрирован в Новосибирской области в 1999 году, затем в России и Азии было описано еще восемь подобных случаев (Ternovoi et al., 2003). Первая фаза (лихорадочная), далее вторая фаза (менингоэнцефалит), далее развивался массивный геморрагический синдром, от которого пациенты погибали

Диагностика КВЭ

- 1. Эпидемиологические данные**
- 2. Физикальное обследование:** синдром общей инфекционной интоксикации, оценка состояния кожных покровов, неврологический осмотр
- 3. Клиническое и биохимическое исследование крови и ЦСЖ**
 - Проведение молекулярно-генетического исследования (ПЦР) с целью фрагментов РНК вируса КЭ в крови и ЦСЖ. Обладает низкой чувствительностью (> 50 копий / мл)
 - Определение антител класса IgM и IgG к вирусу КЭ методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA), в крови и ЦСЖ
 - Функциональное обследование (ЭНМГ, ЭЭГ) и нейровизуализация (МРТ, КТ)

Критерии диагностики КВЭ

ИФА проводимый для выявления IgM и IgG антител в сыворотке крови или ликворе, является тестом выбора с чувствительностью более 95% и специфичностью 98,1% при выполнении с 7 дня от начала заболевания

	Подтвержденный КВЭ	Вероятный КВЭ	
Клинические критерии	Поражение ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит	Поражение ЦНС	Поражение ЦНС
Эпидемиологическая связь	Да	Да	Нет
СМЖ	Плеоцитоз > 5×10^6 кл /л	Плеоцитоз > 5×10^6 кл/л	Плеоцитоз > 5×10^6 кл/л
Микробиологические /серологические критерии	Специфические IgM и IgG антитела в сыворотке крови или ликворе; сероконверсия или 4-кратное увеличение специфических IgG в парных образцах сыворотки; или обнаружение ВКЭ методом ПЦР в крови или ликворе	Нет	Специфических антитела IgM в одном образце сыворотки

Симптоматическая терапия

Болевой синдром и лихорадка

Тошнота и рвота

Электролитные нарушения

Внутричерепная гипертензия

Поражение ствола головного мозга, дыхательная недостаточность, нарушение глотания
— перевод пациента на ИВЛ, трахеостомия, постановка назогастрально зонда

Судорожный синдром

Использование кортикостероидов — данные об использовании кортикостероидов в лечении КВЭ обсуждаются. Кортикостероиды не следует использовать постоянно, они могут быть использованы в начале второй (неврологической) фазы при развитии общемозговой и очаговой неврологической симптоматики

Современная и экспериментальная противовирусная терапия КВЭ

Никакие специфические противовирусные препараты не одобрены для лечения КВЭ в Европе

Специфический противоклещевой иммуноглобулин

Да или нет?

- Используется в России и Казахстане для постконтактной профилактики и лечения
- Был запрещен к применению в странах ЕС из-за опасений относительно усиленного антителообразования
- Усиленное образование антител наблюдалось в экспериментах *in vivo* на мышах
- Некоторые исследователи предположили, что терапия иммуноглобулином может быть ответственной за высокую заболеваемость хроническими формами КЭ в России по сравнению с Европой, однако в настоящее время нет данных для подтверждения этой гипотезы

Современная и экспериментальная противовирусная терапия КВЭ

1. **Неспецифический иммуноглобулин (ВВИГ)**
2. **Рекомбинантные антитела**
3. **Терапевтическая вакцинация**
4. **Ненуклеозидные и нуклеозидные соединения**
5. **Индукторы интерферона** — тилорон, циклоферон, ридостин, полипренилфосфат натрия и йодантипирин. Есть отдельные сообщения об эффективности йодантипирина In vitro против ВКЭ (Krylova and Leonova, 2016)
6. **Рекомбинантный интерферон — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный.** Имеющиеся данные из спонсируемых производителем исследований: эффективность препарата была изучена против КВЭ; в сочетании со специфическими иммуноглобулинами продемонстрировали улучшение клинического исхода при различных формах КЭ
7. **Умифеновир** — обладает микромолярным противовирусным действием против ВКЭ и других флавивирусов in vitro (Haviernik et al., 2018), данных по эффективности против ВКЭ in vivo нет
8. **Антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные** — есть единичные сообщения об эффективности против ВКЭ

Терапия КВЭ по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

- 1. Введение противоклещевого иммуноглобулина не рекомендовано**
2. Для профилактики у детей: на весь инкубационный период рекомендовать прием только препарата «Антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные»: до 12 лет — по 1 таблетке 3 раза в день в течение 21 дня, старше 12 лет — по 2 таблетки 3 раза в день в течение 21 дня

Терапия КВЭ по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Схема терапии при подтверждении диагноза клещевого вирусного энцефалита

Форма КВЭ	Схема противовирусной терапии КВЭ
Лихорадка, вызванная КВЭ	<p>Дети < 3 лет — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в свечах по 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки</p> <p>Дети от 3 до 7 лет — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в дозе 500 тыс.ед. в сутки в/м</p> <p>Дети > 7 лет — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в дозе 1 млн.ед. в/м 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-5 дней (в зависимости от температуры)</p> <p>Далее всем — антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные по 1 таблетке 1 раз в день (детям до 12 лет) и по 2 таблетки 1 раз в день (детям старше 12 лет) в течение 1 месяца</p>

Терапия КВЭ по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Схема терапии при подтверждении диагноза клещевого вирусного энцефалита

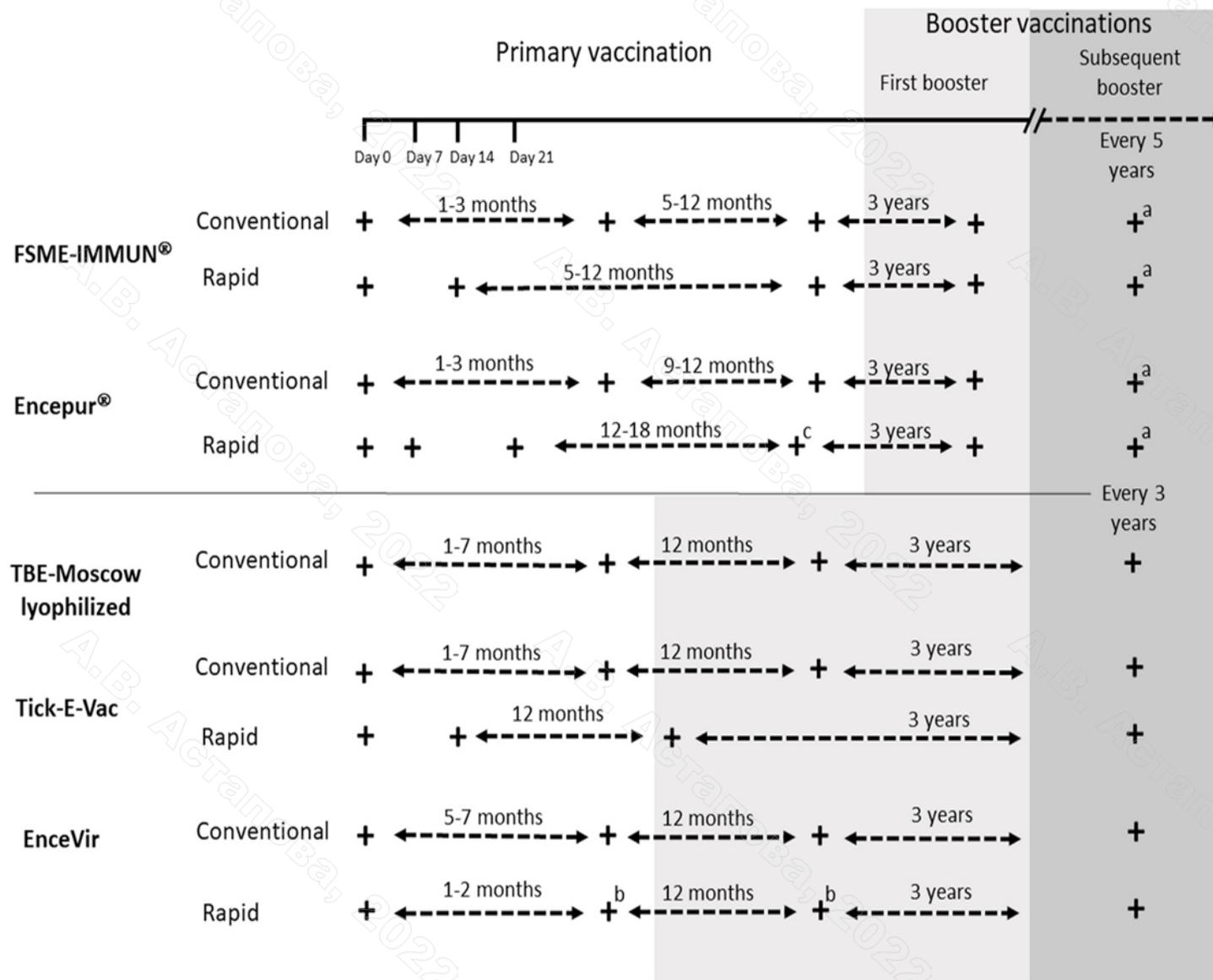
Форма КВЭ	Схема противовирусной терапии КВЭ
Серозный менингит, вызванный КВЭ	<p>Дети < 3 лет — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в свечах по 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки</p> <p>Дети от 3 до 7 лет — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в дозе 500 тыс.ед. в сутки в/м в течение 14 дней + Рибавирин в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема 14 дней (до санации ликвора)</p> <p>Дети > 7 лет — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 1 млн.ед. в/м 1 раз в сутки ежедневно в течение 14 дней + Рибавирин в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема 14 дней (до санации ликвора)</p> <p>После завершения основного курса рекомендовано назначать антитела к гамма интерферону человека аффинно очищенные по 1 таблетке 1 раз в день (детям до 12 лет) и по 2 таблетки 1 раз в день (детям старше 12 лет) в течение 3 месяцев</p>

Терапия КВЭ по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Схема терапии при подтверждении диагноза клещевого вирусного энцефалита

Форма КВЭ	Схема противовирусной терапии КВЭ
Клещевой вирусный энцефалит (менингоэнцефалитическая или полиоэнцефаломиелитическая форма)	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в/м 1 раз в сутки в дозе 1 млн. ед в сутки, в/м в течение 30 дней + полисахариды побегов Solanum tuberosum по 5 мл №5 в/в капельно ежедневно, а затем Рибавирин 10 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема до 25-30 дней

Профилактика КВЭ



В России производится 3 вакцины

1. TBE vaccine Moscow — используется у взрослых с 1982 и у детей с 2002 г.
2. Tick-E-Vac — с 2012 года у детей и взрослых
3. EnceVir — используется с 2001 года. EnceVir Neo® для детей от 3 до 17 лет

Все вакцины являются высокоиммуногенными, с показателями сероконверсии у взрослых до 100% и у детей до 96% после полного курса вакцинации

1. Клинический пример КВЭ

Мальчик Д., 9 лет

Первоначальный диагноз:

Бактериальный менингоэнцефалит

Анамнез жизни:

- От ИБ, 2-х родов, во 2-м триместре ОРВИ
- Роды срочные, вес 4200 г, закричал сразу, к груди приложен в первые сутки
- ПМР по возрасту
- Привит по возрасту
- До настоящего заболевания учился в школе на «4» и «5», занимался шахматами, музыкой (скрипка)

1. Клинический пример КВЭ

Анамнез заболевания

Заболел остро в мае (Республика Казахстан)

- 1 д.б. — $t-37,5^{\circ}\text{C}$, головная боль, вялость
- 2 д.б. — $t-38,5^{\circ}\text{C}$, усиление головной боли, 2 раза рвота, выраженная сонливость. Вызов СМП — госпитализация по м/ж.
- При поступлении в стационар на 2 д.б. состояние тяжелое
- Сознание на уровне сомноленции
- Выраженная гиперестезия, резко положительные менингеальные с-мы
- Неврологический статус: ЧН — сглаженность правой носогубной складки. Парезов нет
- Со стороны внутренних органов — без особенностей
- 3 д.б.— лихорадка до 40°C , углубление нарушения сознания до сопора, эпизоды **миоклонических** подергиваний в мимической мускулатуре лица справа, в правых конечностях (5-6 эпизодов)
- По тяжести состояния переведен в ОРИТ
- 4 д.б.— учащение эпизодов миоклоний. Асимметрия лица за счет пареза мускулатуры правой $\frac{1}{2}$ лица (VII), нарушение глотания, дизартрия (IX,X,XII), правосторонний гемипарез

1. Клинический пример КВЭ

Обследование

ЦСЖ	2 д.б.	4 д.б.	7 д.б.	24 д.б.
Цитоз, кл/3 (НФ/МН)	1950 (80/20)	250 (65/35)	28 (20/80)	9 (20/80)
Белок, г/л	0,739	0,475	0,369	0,317
посев	Отр.			

ОАК	Эр	Нв	Нт	Лей	ПЯ	СЯ	Лф	Мо	Тр	СОЭ
3 д.б.	4.5	136	0.42	18.8	8	79	10	3	230	18
7 д.б.	4.2	134	0.39	6.6	6	78	12	4	284	23

Бак.обслед.	Посевы крови, ЦСЖ — отр	Из зева (с пост.) Str.pneumoniae 10 ⁵
Вирусологич.	ИФА ,ПЦР (ВПГ, ЦМВ, токсопл.)	Отр.

1. Клинический пример КВЭ

Учитывая клинико-лабораторные данные состояние с поступления расценивается как **бактериальный менингоэнцефалит**

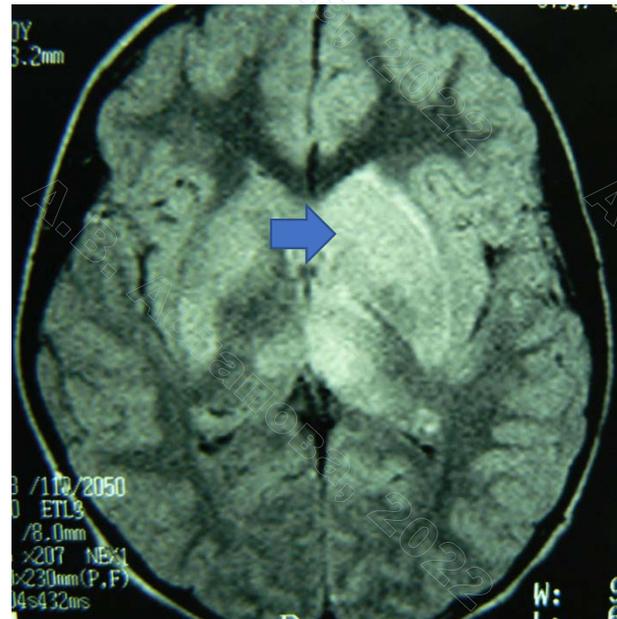
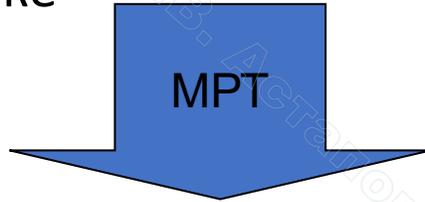
Терапия

- Цефтриаксон
- Гентамицин
- Цефоперазон+сульбактам
- Дексаметазон
- Вальпроат натрия

1. Клинический пример КВЭ

С 7 д.б. — нормализация температуры, восстановление сознания, но выраженная астенизация.

В неврологическом статусе: сглаженность правой носогубной складки дизартрия, дисфагия, правосторонний гемипарез, **миоклонии** в правой руке



Изменения МР-сигнала в области базальных ядер, таламусов с 2-х сторон. МР-картина характерна для КВЭ

1. Клинический пример КВЭ

**Изменение диагноза с учетом данных МРТ-исследования:
Энцефаломиелит неуточненной этиологии**

Терапия:

- Метилпреднизолон 15 мг/кг/сут №3, далее по 10 мг/кг/сут через день еще №5, далее постепенное снижение дозы и переходом на прием per os (более 1 мес.)
- Ноотропная и сосудистая терапия

1. Клинический пример КВЭ

Через 5 недель от начала заболевания — консультация специалиста ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

В неврологическом статусе: **миоклонии в правой ½ лица и в правой руке**, правосторонний гемипарез, выраженная дизартрия

Уточнение анамнеза — выезд в район, эндемичный по клещевому энцефалиту

В крови обнаружены **IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита**
АТ к ИКБ — отрицательные

По МРТ — в области базальных ядер слева, в белом веществе перивентрикулярно слева и в области таламуса слева — обширные поля глиоза



Данные д.м.н. Вильниц А.А.

1. Клинический пример КВЭ

ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ:

Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, кожевниковская эпилепсия, правосторонний гемипарез

Особенности случая:

- **Поздняя диагностика КВЭ**
- **Недооценка анамнестических и эпидемиологических данных** (начало заболевания весной в эндемичном по КВЭ районе, указание на выезд за город)
- **Нейтрофильный плеоцитоз** и воспалительные изменения в ОАК в дебюте заболевания расценивались только с точки зрения возможности бактериальной природы
- **Появление миоклоний в паретичной руке, в половине лица**, характерных именно для КВЭ, недооценено, также как и результаты, полученные при МРТ (поражение в зоне подкорковых ядер и таламуса), вследствие этого обследование на клещевые инфекции не проводилось
- **Иммunosupрессия на фоне длительного применения ГК**, отсутствие своевременной противовирусной терапии могли способствовать персистенции вируса, хронизации заболевания

Varicella Zoster virus

- **Ветряная оспа** — антропонозная высококонтагиозная вирусная инфекция, сопровождающаяся лихорадочной реакцией, умеренно выраженными симптомами общей интоксикации и характерной макулопапулезной и везикулезной сыпью
- **Ветряная оспа** широко распространена в детском возрасте, что связано с всеобщей восприимчивостью, воздушно-капельным путем передачи инфекции

Формы заболевания:

Первичная — ветряная оспа

Реинфекция — опоясывающий герпес

Заболеваемость ветряной оспой в РФ в 2010-2019 гг.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»

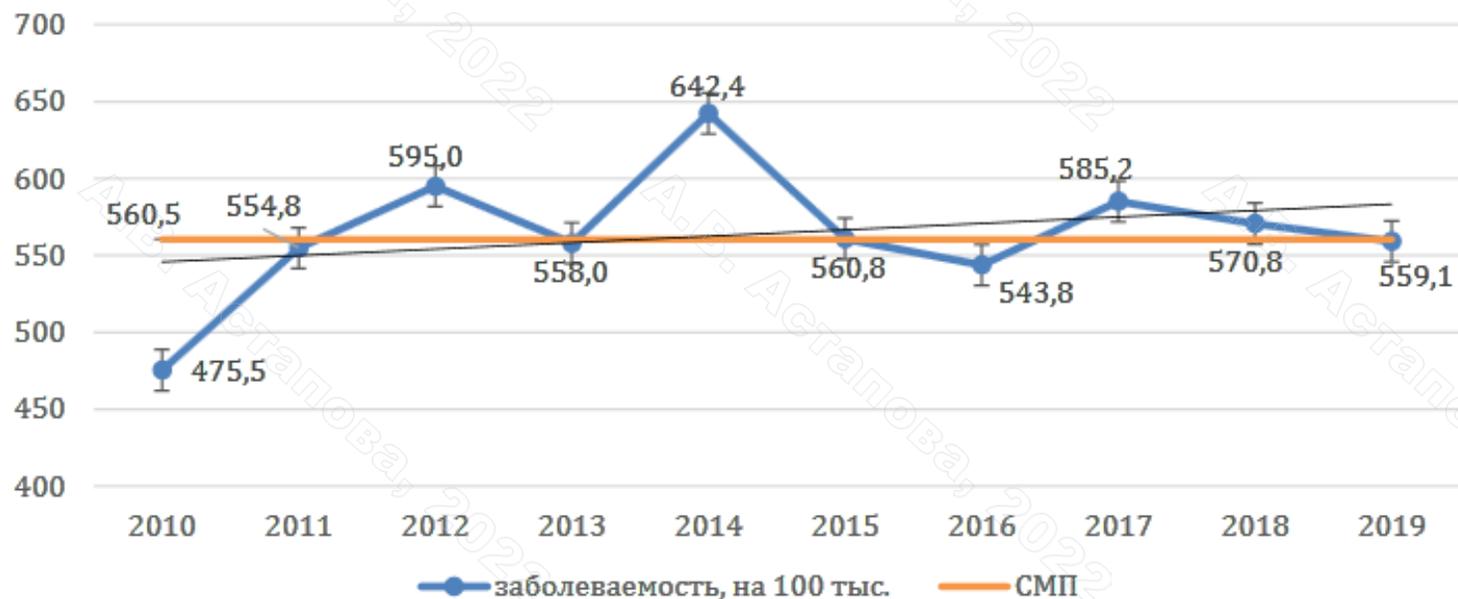


Рис. 116. Заболеваемость ветряной оспой в Российской Федерации в 2010–2019 годах, на 100 тыс. населения

Основное число заболевших ветряной оспой составляют дети (2018 г. — 94,3%), при этом наибольшая доля случаев заболевания (73%) приходится на детей в возрасте от 1 года до 6 лет

Группы риска осложненного течения ветряной оспы

- **Во время беременности**
 - Врожденная ветряная оспа (гипоплазия конечностей, гипотрофия, микроцефалия и другие неврологические нарушения)
 - Неонатальная ветряная оспа новорожденного (инфицирование за 14 дней до родов). Летальность до 30%
 - Для роженицы — выше риск осложнений
- **Недоношенные и маловесные дети со стойкими иммунологическими дефектами — тяжелая форма, высокий риск вторичных осложнений**
- **Пациенты с иммунодефицитом, индуцированным фоновым заболеванием или лекарственной терапией**
 - СПИД, онкологические заболевания, лейкозы и т.д.
 - Химиотерапия, лучевая терапия, системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессивная терапия
- **Взрослые старше 15-20 лет, которые требуют госпитализации в 13 раз чаще, и летальность у них в 30-40 раз выше, чем у детей 5-9 лет**

Осложнения ветряной оспы

Наиболее частыми осложнениями ветряной оспы, требующими госпитализации, являются **пневмонии**, на втором месте — **поражения нервной системы**, среди которых чаще всего развивается ветряночный энцефалит

По данным литературы **ветряночный энцефалит выявляют у 0,1 – 7,5%** заболевших, однако его частота в общей структуре вирусных энцефалитов у детей колеблется от 25 до 30%, при этом летальность достигает от 1 до 20%

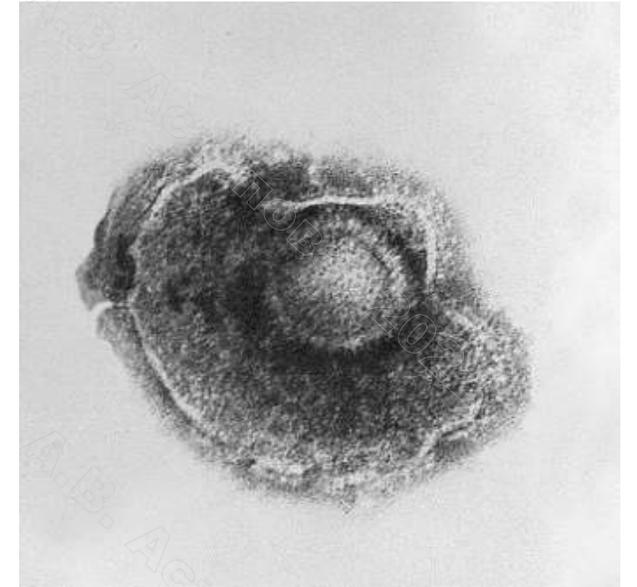
По данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, из 480 детей в возрасте от 0 до 18 лет, наблюдавшихся в ветряной оспой, у 27.5% детей развились неврологические осложнения

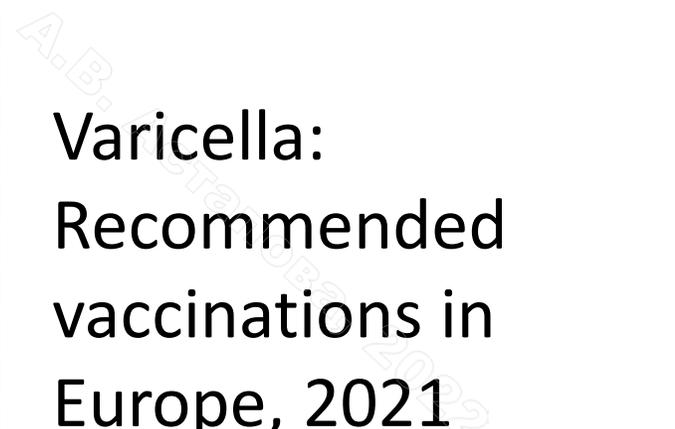
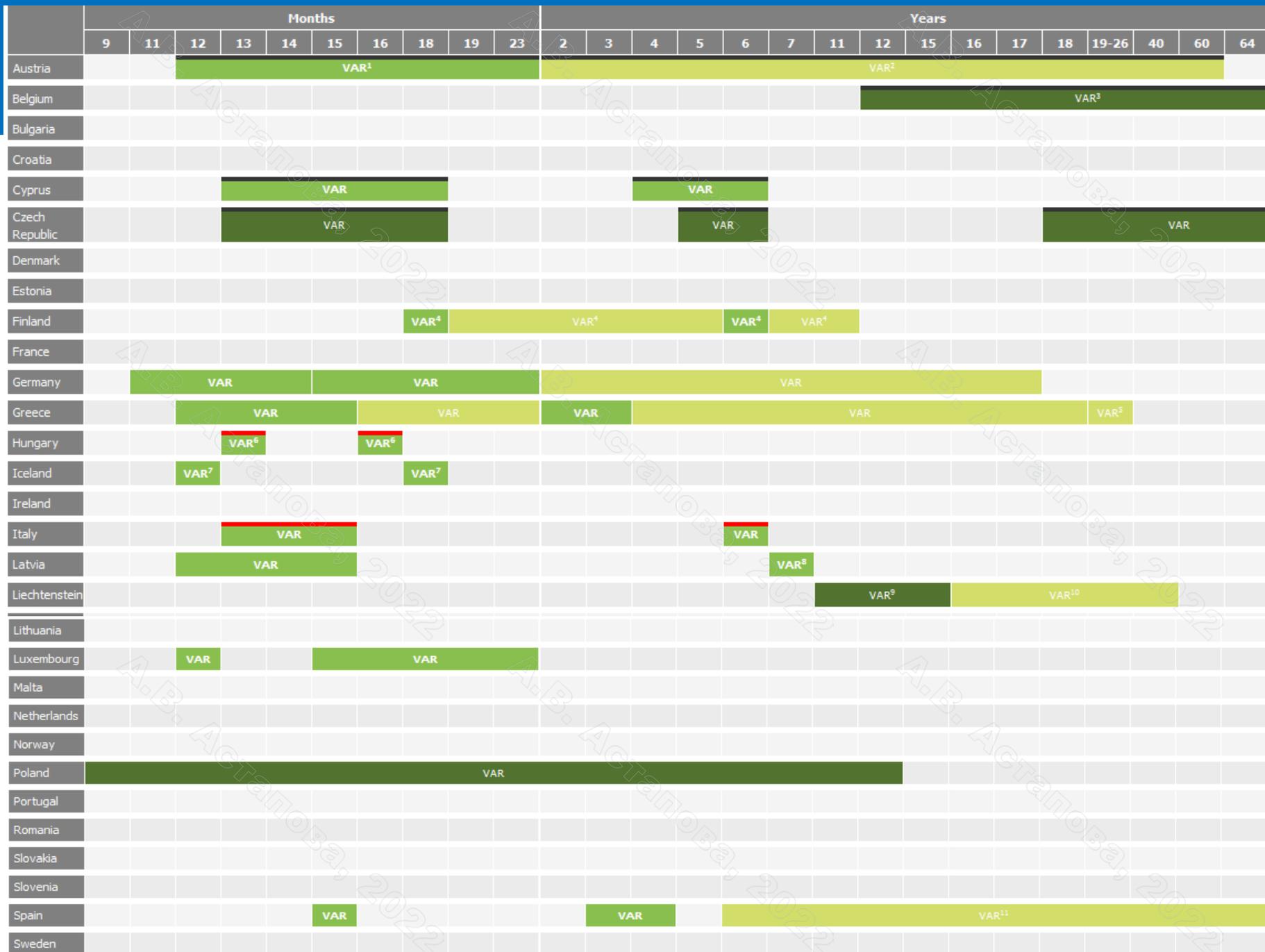
- 2.3% связано с поражением периферической НС
- 97,7% с поражением ЦНС

Неврологические осложнения чаще всего возникают на 3-8 сутки от начала высыпаний и наиболее типичные симптомы — это мозжечковые и вестибулярные нарушения

Ветряная оспа — вакциноуправляемая инфекция

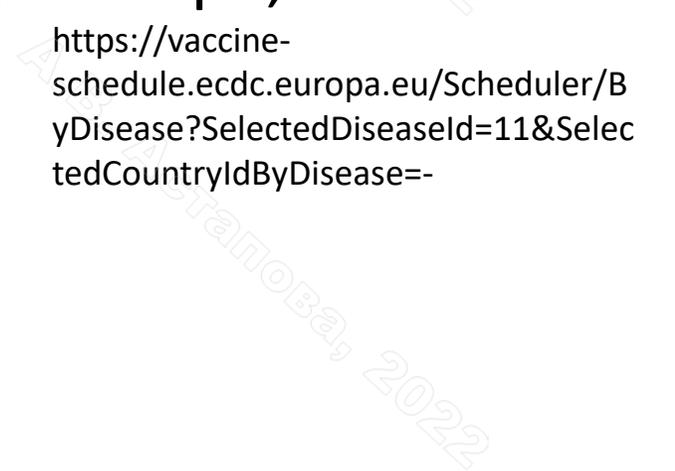
- Вакцинопрофилактика ветряной оспы рекомендована с 1986 г. в Японии, с 1988 года в Корее, с 1995 года в США и в Европе
- В настоящее время более 20 стран включают профилактику ветряной оспы в национальные календари прививок
- **Оптимальный возраст для вакцинации против ветряной оспы — 9-24 месяца**
- Все вакцины против ветряной оспы, рекомендуемые Всемирной Организацией Здравоохранения, получены из родительского штамма Ока (Окавакс, Варивакс, Варилрикс)





Varicella: Recommended vaccinations in Europe, 2021

<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=11&SelectedCountryIdByDisease=->



Календарь по эпидемическим показаниям — Приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014 — 22 инфекции

- **Ветряная оспа** — дети и взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу
- **Ротавирусная инфекция** — дети, с целью профилактики заболеваний, вызываемой ротавирусами
- **Гемофильная инфекция** — дети, не привитые на первом году жизни
- **Пневмококковая инфекция** — дети с 2-х до 5 лет, взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу
- **Менингококковая инфекция**
- **Гепатит А**

Прививка лицам с иммуносупрессией

- Вакцину можно вводить при селективной гуморальной недостаточности
- Пациентов с лейкемией, лимфомой, или другими онкологическими заболеваниями вакцинируют через ≥ 3 месяца после химиотерапии
- У ВИЧ-инфицированных детей при уровне CD4 + T-лимфоцитов от 15 % или выше (у ВИЧ инфицированных подростков и взрослых при CD4+T-lymphocyte ≥ 200 клеток/мл) при отсутствии клинических признаков иммунодефицита вводят 2 дозы вакцины ветряной оспы с интервалом 3 месяца

Варилрикс (Бельгия)

- Впервые зарегистрирована в 1994 г. в Швеции
- **2008 г. — зарегистрирована в России**
- Содержит следы неомицина, без желатина
- Предназначена для плановой и экстренной вакцинации детей с 9 мес. и взрослых

Схема применения

- ▶ **Дети от 9 мес и взрослые** — по одной дозе двукратно с интервалом между введениями 6-10 нед.
- ▶ **Экстренная профилактика:** одна доза вакцины однократно в течение первых 96 ч. после контакта (предпочтительно в течение первых 72 ч)

Варилрикс — эффективность постэкспозиционной профилактики

- Показана для **однократной постэкспозиционной профилактики** в период до 96 часов после контакта с вирусом (предпочтительно в течение 72 часов)
- Уменьшает тяжесть ветряной оспы
- **80% эффективность** по защите от средней/тяжелой форм заболевания у детей, по сравнению с плацебо
- Ранняя (до 72 часов) иммунизация вакциной против ветряной оспы является обоснованной стратегией предотвращения вспышек

1. Gentile DA et al. World Congress of Pediatric Infectious Diseases, Manila, Phillipines, 2-6 November 1999; Abstract.

2. Mor M et al. Vaccine 2004; 23: 325—8.

3. Варилрикс. Инструкция по применению.

Варивакс (США)

- Разрешена у детей с 12 месяцев
- Дети в возрасте от 12 месяцев до 12 лет: Для обеспечения оптимальной защиты от ветряной оспы необходимы две дозы, которые должны быть введены с интервалом не менее одного месяца
- Подростки в возрасте 13 лет и старше, и взрослые: Следует инъекционно вводить две дозы. Вторую дозу следует вводить через 4-8 недель после первой

2. Клиническое наблюдение

Девочка А., 7 лет

Анамнез жизни

- Ребенок от 2 беременности, 2 родов (1 беременность — девочка 9 лет, здорова)
- Течение беременности с осложнениями на фоне хронического аднексита, анемии. Роды срочные физиологические. Масса тела при рождении 3640 г. Длина тела при рождении 48 см. А/а — 8/9 баллов. Выписана из род. дома на 5 сутки. Период новорожденности без особенностей. Психомоторное развитие до 1 года и после по возрасту
- Аллергологический анамнез не отягощен. Семейный анамнез не отягощен
- Вакцинация проведена согласно национальному календарю профилактических прививок
- Посещает 1 класс общеобразовательной школы, занимается спортивной гимнастикой

2. Клиническое наблюдение

Анамнез заболевания

1 сутки от начала заболевания — лихорадка до 38,6°С. Появились элементы ветряночной сыпи

2 сутки — сохранялась лихорадка до фебрильных цифр с хорошей реакцией на НПВС, осмотрена педиатром — ветряная оспа, назначено симптоматическое лечение (местно обработка каламином, антигистаминные препараты, НПВС)

3-5 сутки — продолжали появляться новые элементы сыпи, не лихорадит, ребенок активен, жалоб не предъявляет

С 6 суток — новых элементов сыпи нет

На 12 сутки — самочувствие не нарушено, ребенок вновь пошел в школу

На 13 сутки — утром однократно рвота, Т 36,8°С, ребенок оставлен дома. В течение дня 3-кратная рвота, вялая, от еды отказывается

На 14 сутки — не лихорадит, отказывается от еды, повторно 2-кратная рвота, практически все время спит, осмотрена педиатром по м/ж с дз. О. гастроэнтерит госпитализирована в ГКБ по м/ж

2. Клиническое наблюдение

- **На 14 сутки** от начала заболевания поступила в инфекционное отделение ГKB по м/ж с диагнозом: о. гастроэнтерит. Назначена симптоматическая и ИТ терапия
- **15 сутки** — ребенок не встает с кровати, практически все время спит, от еды и питья отказывается, жалуется на головную боль и боль в спине
- **16 сутки** — ночью эпизод психомоторного возбуждения, далее тонико-клонические судороги с потерей сознания длительностью до 10 минут

16 сутки от начала заболевания переведена в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом: Энцефалит?

Клиническая картина при поступлении

в ДНКЦИБ

- Ребенок поступил в ДНКЦИБ на 16 сутки от начала заболевания

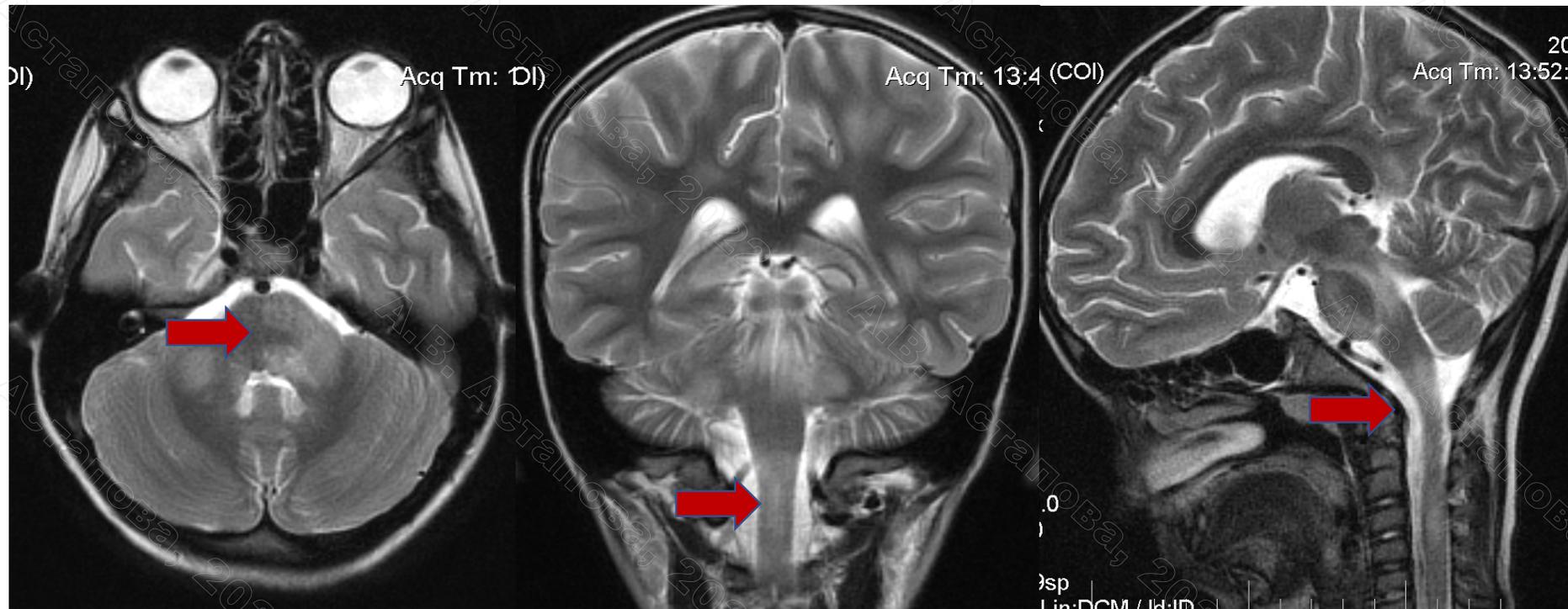
- **Общее состояние тяжелое** за счет общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики

В неврологическом статусе:

- Сознание — оглушение. По Глазго — 13-12 баллов
- Команды выполняет с трудом, выборочно. На вопросы не отвечает. Есть и пить отказывается. Рвоты не повторялись
- При осмотре отказывается открывать глаза и выполнять задания. Зрачки S=D. Вертикальный крупноразмашистый нистагм. Лицевая мускулатура симметрична. Глазные щели D = S. Языкоглоточный и блуждающий нервы глотание сохранено, глоточные рефлексы сохранены, речь растянута
- Объем активных движений в конечностях снижен. Снижение мышечной силы в конечностях до 3-4 баллов. СХР живые равные. Поверхностная чувствительность не нарушена. Глубокую чувствительность достоверно не оценить
- Самостоятельно сидеть не может, заваливается. Мимопопадание при выполнении координаторных проб
- Менингеальные знаки положительные (РЗМ +. Симптом Кернига +)

МРТ головного и спинного мозга на 16 сутки от начала заболевания

Выявлено многоочаговое поражение головного и спинного мозга (очаги в белом веществе левой лобной, правой теменной области, в мозжечке, в шейном отделе спинного мозга)



Проведено дополнительное обследование

- **СМП — лимфоцитарный плеоцитоз 246/3, белок 0,32 г/л**
- **ПЦР крови и ликвора на герпесвирусы — выявлен VZV в крови**
- **ИФА крови на герпесвирусы — выявлен IgM и IgG к VZV и высокоавидные IgG к ВПГ**
- Клинический анализ крови и мочи, СРБ, б/х крови (Алт, Аст, о. билирубин, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза) — выявлено повышение СРБ до 93 мг/л
- УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей, ЭКГ, ЭХОКГ — норма
- **ЭЭГ — На фоновой ЭЭГ отмечаются умеренные диффузные изменения б/эл. активности головного мозга с ирритацией корковых структур с элементами пароксизмальности билатерально комплекс о.м.волна**
- **ЭНМГ — данных за нарушения проведения по периферическим нервам верхних и нижних конечностей не получено**

2. Клиническое наблюдение

Выставлен диагноз:

Ветряночный менингоэнцефаломиелит.

Мозжечковый синдром. Вялый тетрапарез.

Симптоматические эпилептические судороги.

- **Учитывая данные анамнеза** — перенесенная ветряная оспа, на 13 сутки от первых высыпаний возникновение общемозговой симптоматики, с дальнейшим присоединением очаговой и менингеальной неврологической симптоматики
- **Учитывая данные нейровизуализации** — многоочаговое поражение головного и спинного мозга (очаги в белом веществе левой лобной, правой теменной области, в мозжечке, в шейном отделе спинного мозга)
- **Лабораторные данные** — лимфоцитарный плеоцитоз, выявление в СМЖ методом ПЦВ VZV, выявление IgM и IgG к VZV в крови

2. Клиническое наблюдение

Проведена терапия:

- **Противовирусная терапия:** Ацикловир 15 мг/кг/сут №14; интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в свечах 500 т ЕД по 1 св 2 р/сут №14
- **Пульс-гормональная:** метилпреднизолон 10 мг/кг/сут №5
- **Курс ВВИГ** 0,4 г/кг курсовая доза
- **Противосудорожная терапия:** вальпроат натрия 30 мг/кг/сут
- **Нейрометаболическая и ноотропная терапия, нейровитамины:** янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин 10 мл/сут в/в №7; витамин В6, кальция гопантенат, глицин
- **Дегидратационная терапия:** маннитол, ацетазоламид

2. Клиническое наблюдение

На фоне проведенной терапии с выраженной положительной динамикой: судороги не повторялись, мозжечковый синдром в динамике меньше, восстановилась мышечная сила в конечностях до 5 баллов

При контрольном обследовании на 14 сутки от поступления в ДНКЦИБ:

Контрольная ЛП — нормоцитоз

ЭЭГ — сохраняется выраженная ирритация коры в фоне в виде острых волн и более выраженная реакция на гипервентиляцию

Ребенок выписан из ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 26 сутки от момента поступления в клинику и на 42 сутки от начала высыпаний ветряной оспы

При выписке в неврологическом статусе: сохранялись проявления мозжечкового синдрома. Так же, учитывая сохранение эпилептической активности на ЭЭГ, сохранялся риск повторных судорог. Было рекомендовано продолжить прием противосудорожной терапии

2. Клиническое наблюдение

Катамнез

При контрольном обследовании через 6 месяцев после выписки из стационара

При осмотре в неврологическом статусе сохраняется интенция при выполнении координаторных проб

МРТ головного и спинного мозга — сохраняются зоны измененного МР-сигнала поствоспалительного характера в левой гемисфере мозжечка, в шейном отделе спинного мозга на уровне С3-С4

ЭЭГ — ЭЭГ отмечаются умеренные диффузные изменения б/эл. активности головного мозга с ирритацией корковых структур с акцентом в теменно-затылочной области комплекса о.м. волна. При ГВ- генерализованная склонность к пароксизмальности

Ребенок продолжает прием противосудорожной терапии

2. Клиническое наблюдение

Выводы

- **Ветряная оспа — это заболевание, которое может вызывать тяжелые осложнения, в том числе и неврологические, не только в группах высокого риска, таких как дети с иммунодефицитными состояниями и со злокачественными заболеваниями, но также и у здоровых детей и взрослых**
- **Ветряная оспа — вакциноуправляемая инфекция**
- **Плановая вакцинация от ветряной оспы позволит защитить взрослых и детей от серьезных осложнений инфекции, будет способствовать сокращению дней непосещения работы или учебы и улучшению качества жизни**

Герпетический энцефалит

- Вирус простого герпеса (ВПГ) — наиболее частый возбудитель энцефалита в человеческой популяции
- Летальность достигает 5-28%
- Стойкий неврологический дефицит в исходе заболевания отмечается у 9-13% пациентов
- ВПГ инфицировано подавляющее большинство населения земного шара, однако частота тяжелой формы герпетической инфекции, такой как энцефалит, не превышает 1,2 на 100 тыс. населения
- Тяжелые формы герпесвирусных инфекций развиваются, как правило, у пациентов, имеющих определенные дефекты иммунологической защиты организма
- Описаны несколько врожденных дефектов иммунной системы, значительно повышающих риск развития энцефалита при герпетической инфекции

3. Клиническое наблюдение

Ребенок П., 3 месяца

Диагноз при поступлении: Острый менингоэнцефалит

Анамнез жизни

- Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, с 2-мя эпизодами гриппоподобного состояния у матери в 1-м и 3-м триместрах
- Роды на 41 неделе, преэклампсия умеренной степени, маловодие, стимуляция в родах в связи со слабостью родовой деятельности
- Родилась с массой 3420 г. Интранатальная гипоксия, асфиксия
- До 3 месяцев психомоторное и физическое развитие по возрасту
- Аллергических реакций не отмечалось
- Из семейного анамнеза — случай смерти от менингита в грудном возрасте (брат бабушки по материнской линии)

3. Клиническое наблюдение

Анамнез заболевания

- **1 сутки** — лихорадка до 39°С, катаральный синдром не выражен
- **2 сутки** — лихорадка сохранялась с хорошей реакцией на антипиретики, со слов матери, поведение было адекватным, аппетит не нарушался, рвоты не было. Направлена в стационар, где при осмотре была исключена ЛОР-патология, но от госпитализации родители отказались.
- **3 сутки** — сохранялась лихорадка, девочка стала более вялой, сонливой, госпитализирована в нефрологическое отделение с диагнозом: инфекция мочевыводящих путей в связи с выявленной лейкоцитурией. На отделении ребенок был вялым, стала хуже фиксировать взгляд, реагировать на окружающее, отмечались эпизоды напряжения и подергивания в ручках
- **4 сутки** — периодические тонические подергивания в левой руке, эпизоды нарушения сознания. Ребенок переведен в ОРИТ, где на фоне температуры 38°С сохранялись многократные эпизоды нарушения сознания с поворотом головы и глаз вправо, напряжением конечностей, сопровождавшиеся выраженной вегетативной реакцией

3. Клиническое наблюдение

Анамнез заболевания

- С диагностической целью проведена люмбальная пункция, получен прозрачный ликвор, цитоз 315/3, смешанного характера с преобладанием нейтрофилов, белок 0,4, глюкоза 3,69 ммоль/л
- Проведена МРТ головного мозга — выявлены изменения в лобно-теменных областях больше справа, расцененные как проявления демиелинизации (и/либо ишемии)
- На ЭЭГ выявлены изменения биоэлектрической активности головного мозга, эпилептиформность в правых лобно-центральных отведениях
- Получала терапию: цефтриаксон, вальпроат натрия, преднизолон, фуросемид
- **Противовирусная терапия НЕ НАЗНАЧЕНА**

3. Клиническое наблюдение

Клиническая картина при поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

- 4 сутки — в крайне тяжелом состоянии переведена в ДНКЦИБ с диагнозом Острый менингоэнцефалит
- При поступлении кожные покровы бледные с сероватым оттенком. Сознание на уровне 9-10 баллов по шкале комы Глазго, постоянные эпилептические приступы: подергивания вначале в левой руке, затем в ноге, сопровождающиеся поворотом головы влево, затем подергивания в правой ноге. Эпизоды непрерывно повторялись без восстановления между ними сознания
- Большой родничок 1,5x1,5 см, пульсация не фиксировалась. Зрачки узкие с сниженной реакцией на свет. Лицо без явной асимметрии. Тонус D>S, глубокие рефлексы высокие S>D, 2-х сторонний спонтанный с-м Бабинского

Нарушение сознания, эпистатус — ребенок не на ИВЛ

3. Клиническое наблюдение

Клиническая картина при поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

- Церебральные проявления на момент поступления были расценены как эпилептический статус на фоне отека головного мозга у ребенка с острым менингоэнцефалитом
- Учитывая особенности клинико-anamnestических данных предполагалась либо активация врожденной инфекции (группы герпес-вирусов) либо развитие острого вирусного менингоэнцефалита

3. Клиническое наблюдение

Проведена терапия

- С момента поступления ребенок переведен на ИВЛ
- Противовирусная: ацикловир 20 мг/кг 3 раза/сут до 14 дней, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в свечах 150000 Ед 2 раза в день до 1 месяца
- Гормональная: дексаметазон 1 мг/кг 3 дня
- Иммунокорригирующая — ВВИГ (иммуноглобулин человека нормальный 1г/кг №3)
- Противосудорожная: вальпроат натрия из расчета 30 мг/кг/сут внутривенно в нагрузочной дозе, далее переход на прием per os
- Антиоксидантная терапия (витамин B6), препарат, улучшающий метаболизм в головном мозге (янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин)

3. Клиническое наблюдение

Лабораторное обследование

- ПЦР ЦСЖ — ДНК вируса простого герпеса — положительно
- ПЦР кровь — ДНК вируса простого герпеса отрицательно
- ПЦР кровь и ликвор — ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ, энтеровирус и парвовирус В19 — отрицательно
- ИФА кровь на антитела класса IgM и IgG к ЦМВ, ВЭБ и ВПГ — выявлены высокоавидные IgG антитела к ВПГ и IgG антитела к капсидному антигену (VCA) ВЭБ
- Иммуноблот — выявлен положительный отклик IgG антител к специфическому гликопротеину ВГ1 типа (gG-1) и выявлены антитела класса IgG к капсидному антигену (VCA) ВЭБ, которые были подтверждены в иммуноблоте как положительные отклики IgG антител в области специфического белка p19
- Учитывая возраст ребенка, выявление высокоавидных IgG к ВПГ и ВЭБ расценено как носительство материнских антител

3. Клиническое наблюдение

- Течение заболевания осложнилось развитием тромбоза верхней полой вены, вентилятор-ассоциированной пневмонией, реактивным экссудативным плевритом
- Учитывая особенности течения заболевания, ребенку проводились курсы массивной антибактериальной, антифунгальной терапии, гепаринотерапия
- **На фоне лечения отмечалась постепенная стабилизация состояния**
- **15 сутки ребенок был экстубирован**
- **НСГ** — В динамике имеет место медленное нарастание размеров передних рогов боковых желудочков за счет атрофии. Эхоархитектоника паренхимы височных долей изменена
- **ЭЭГ** — Изменения свидетельствуют о наличии эпилептиформной активности в лобно-височных отделах мозга с двух сторон в виде регистрации одиночных острых волн

3. Клиническое наблюдение

По совокупности анамнестических и лабораторных данных у ребенка диагностирована **первичная** приобретенная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1 типа

Диагноз основной: Герпетический менингоэнцефалит, вызванный ВПГ 1 типа

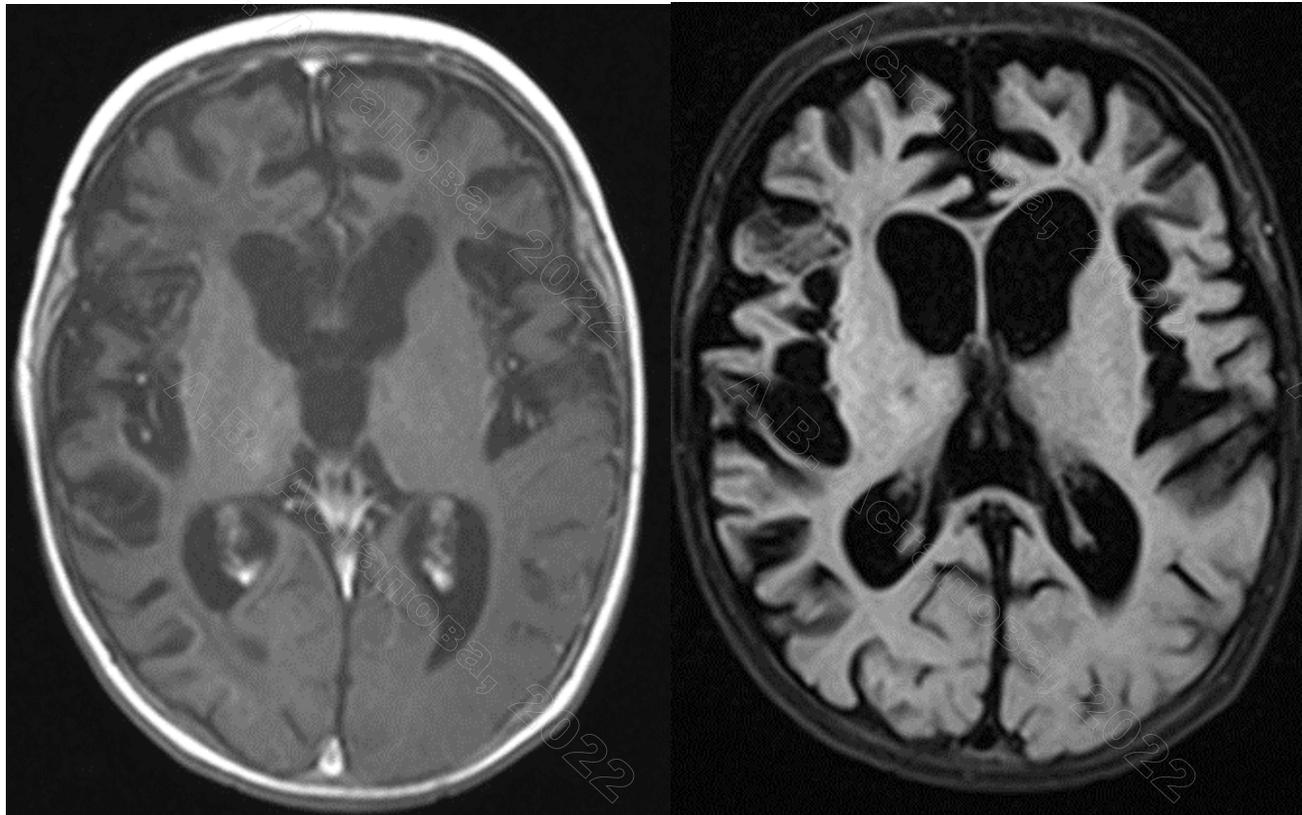
Осложнения: Судорожный статус

Сопутствующий диагноз: Тромбоз верхней полой вены. Вентилятор-ассоциированная плевропневмония. Реактивный экссудативный правосторонний плеврит

3. Клиническое наблюдение

Ребенок выписан на 55 день от начала заболевания

В неврологическом статусе: грубая задержка в ПМР, левосторонний гемипарез, расходящееся косоглазие за счет OS, сглаженность правой носогубной складки



При дальнейшем наблюдении у ребенка диагностировано грубое органическое поражение головного мозга (кистозно-атрофические изменения больших полушарий, смешанная заместительная гидроцефалия), спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия

3. Клиническое наблюдение

При обследовании через 6 месяцев:

- Грубая задержка ПМР, тетрапарез
- Сохранялась судорожная активность (на ЭЭГ выраженная эпилептиформная активность)
- Продолжался подбор противосудорожной терапии

При повторном исследовании крови методом ИФА выявлены низкоavidные (37%) антитела класса IgG к вирусу простого герпеса, IgM — отрицательный результат

Антитела к ВЭБ не определялись в крови, так же как и ДНК ВЭБ методом ПЦР

Данные результаты подтверждают перенесенную первичную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса



БЛАГОДАРНОСТЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА"

Санкт-Петербург ул. Профессора Попова 9

Заместитель директора по научной работе, научный консультант НИО,
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н. **профессор Наталья Викторовна Скрипченко**

НИО нейроинфекций и органической патологии нервной системы

и.о. руководителя отдела к.м.н. Евгений Юрьевич Горелик

ст.н.с. д.м.н. Елена Юрьевна Скрипченко

м.н.с. к.м.н. Ксения Витальевна Маркова

НИО реанимации и интенсивной терапии

руководитель отдела д.м.н. Алла Ароновна Вильниц

н.с. к.м.н. Екатерина Сергеевна Егорова

НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии

руководитель отдела, проф., д.м.н. Сусанна Михайловна Харит

н.с., к.м.н. Анна Александровна Рулева

н.с., к.м.н. Ирина Владимировна Фридман

н.с., к.м.н. Ольга Витальевна Иозефович



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА"**

Санкт-Петербург ул. Профессора Попова 9

WWW.NIIDI.RU

Дифференциально-диагностическое отделение для детей

Зав. отделением к.м.н. Екатерина Михайловна Вишневецкая

Детское нейрореабилитационное отделение

Зав. отделением к.м.н. Надежда Федоровна Пульман

Обследование, лечение и реабилитация детей в рамках ОМС из всех регионов РФ

- Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической НС
- Нейроинфекции, последствия перенесенных нейроинфекций
- Органическое поражение ЦНС, ДЦП, задержка развития и т.д.

Для уточнения возможности госпитализации отправить запрос — clinica_niidi@mail.ru

Запрос для возможности реабилитации — pulmannf43@gmail.com



Благодарю за внимание!



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА"**

Санкт-Петербург ул. Профессора Попова 9

WWW.NIIDI.RU