



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



**Скрипченко Наталья Викторовна
З.д.н. РФ, д.м.н. профессор**

**Инфекционные энцефалиты у детей не МИФ, а
реальность**

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Телеконсультации:

2021 г – 186

янв-сент 2022 г – 173

**По поводу нейроинфекций 96%
телеконсультаций**

**Госпитализация из регионов РФ в
ДНКЦИБ 2021- сент 2022г – 39 чел.**

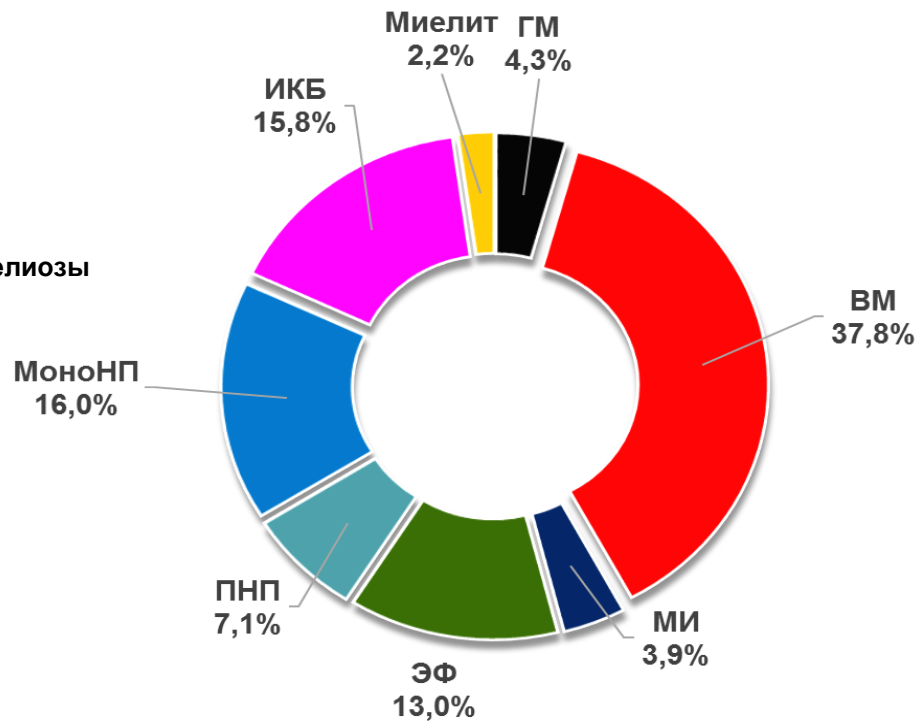
Опасная тенденция в Российской Федерации:

- **отсутствие этиологической верификации энцефалитов**
- **не проводится люмбальная пункция**
- **отсутствие этиотропной терапии**
- **повышение летальности и инвалидизации**



Нозологическая структура нейроинфекций у детей за период 2017-2021 гг (n=1471, по данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

ГМ – гнойные менингиты
ВМ – вирусные менингиты
МИ – менингококковая инфекция
ЭФ – энцефалиты
ИКБ – иксодовые клещевые боррелиозы
ПНП – полиневропатии
МоноНП - мононевропатии

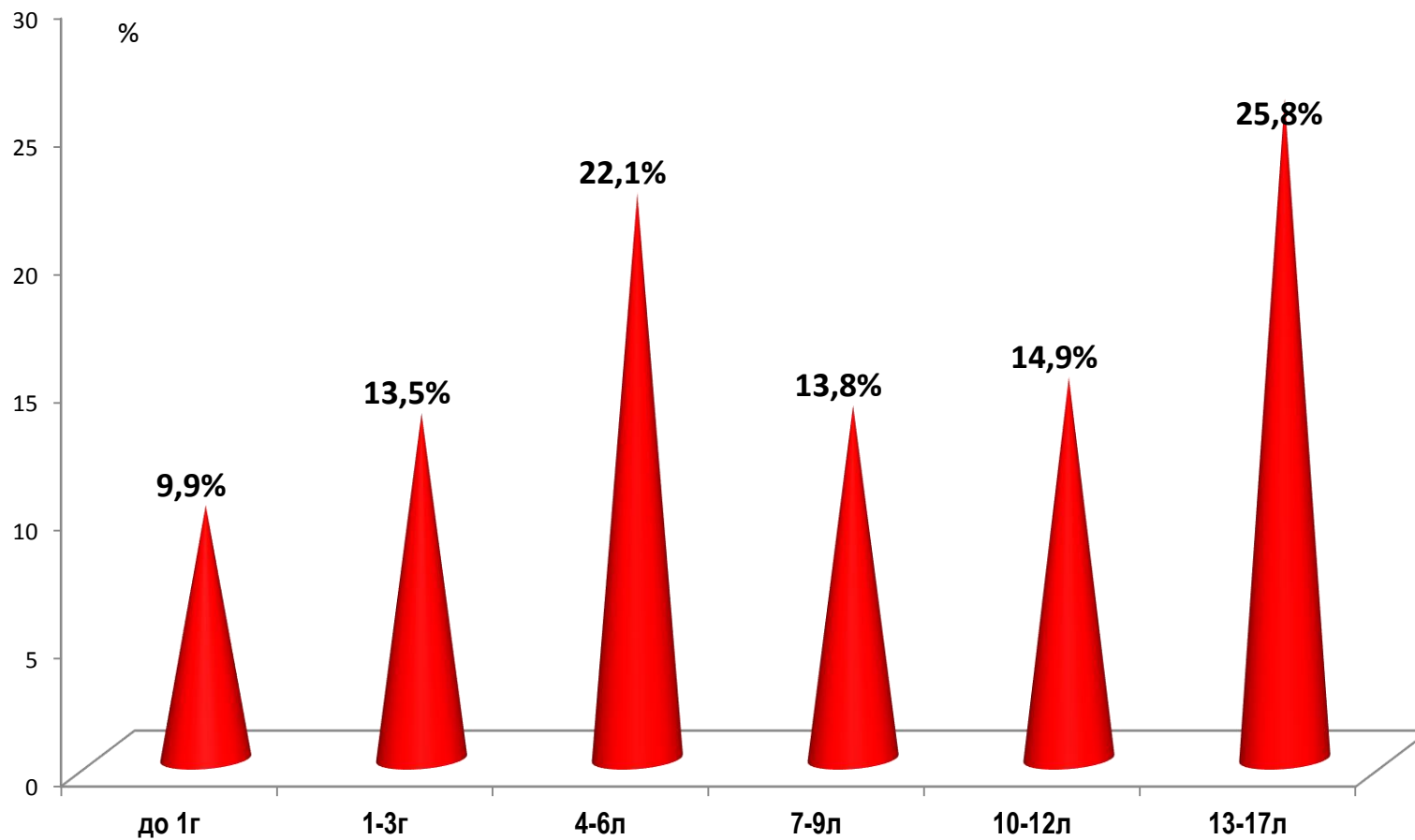


ЭНЦЕФАЛИТЫ

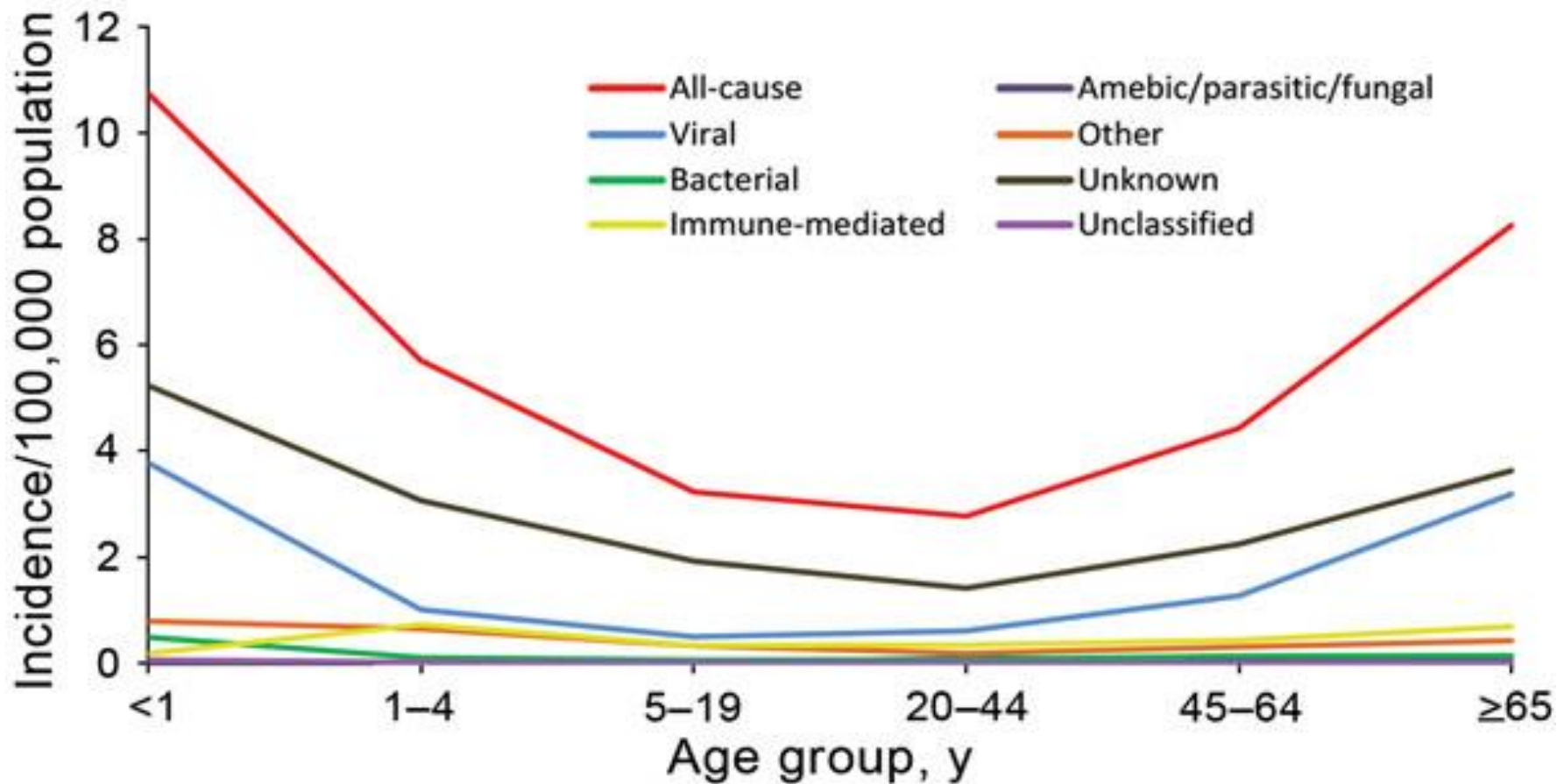
ИНФЕКЦИОННЫЕ
82%

АУТОИММУННЫЕ
18%

Возрастная структура инфекционных энцефалитов у детей (ДНКЦИБ, n=302)



Заболееаемость энцефалитами в различных возрастных группах в зависимости от причины, на 100 000 человек (Онтарио, Канада, 2002–2013 годы)

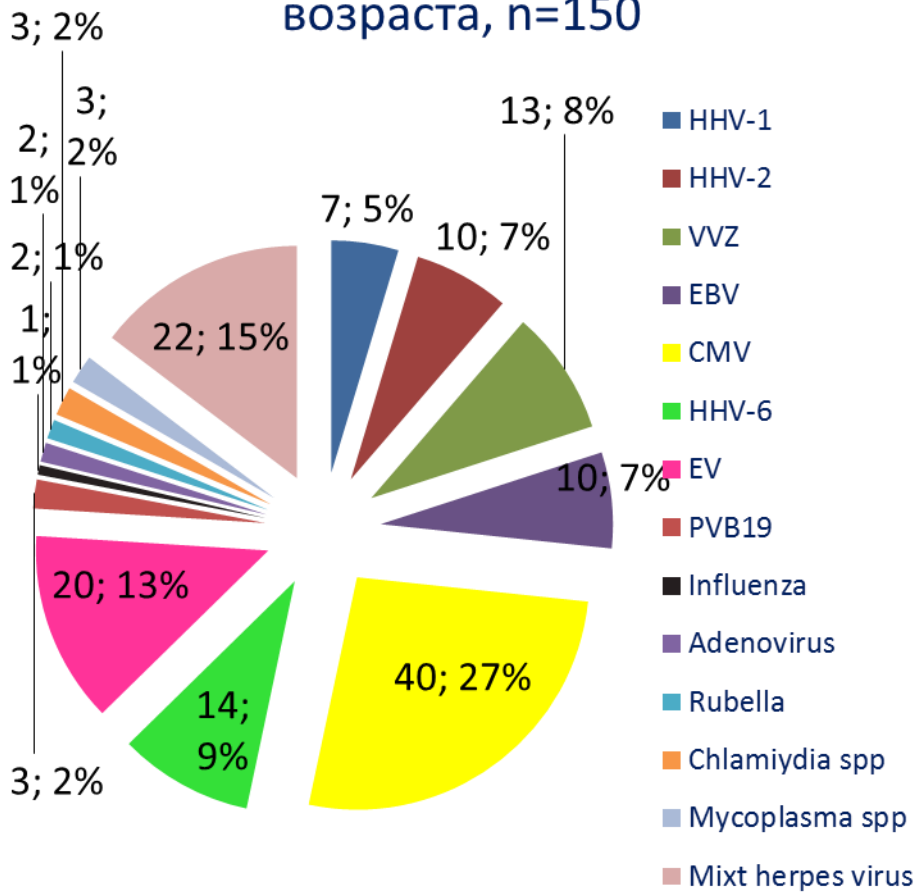


Этиология инфекционных энцефалитов

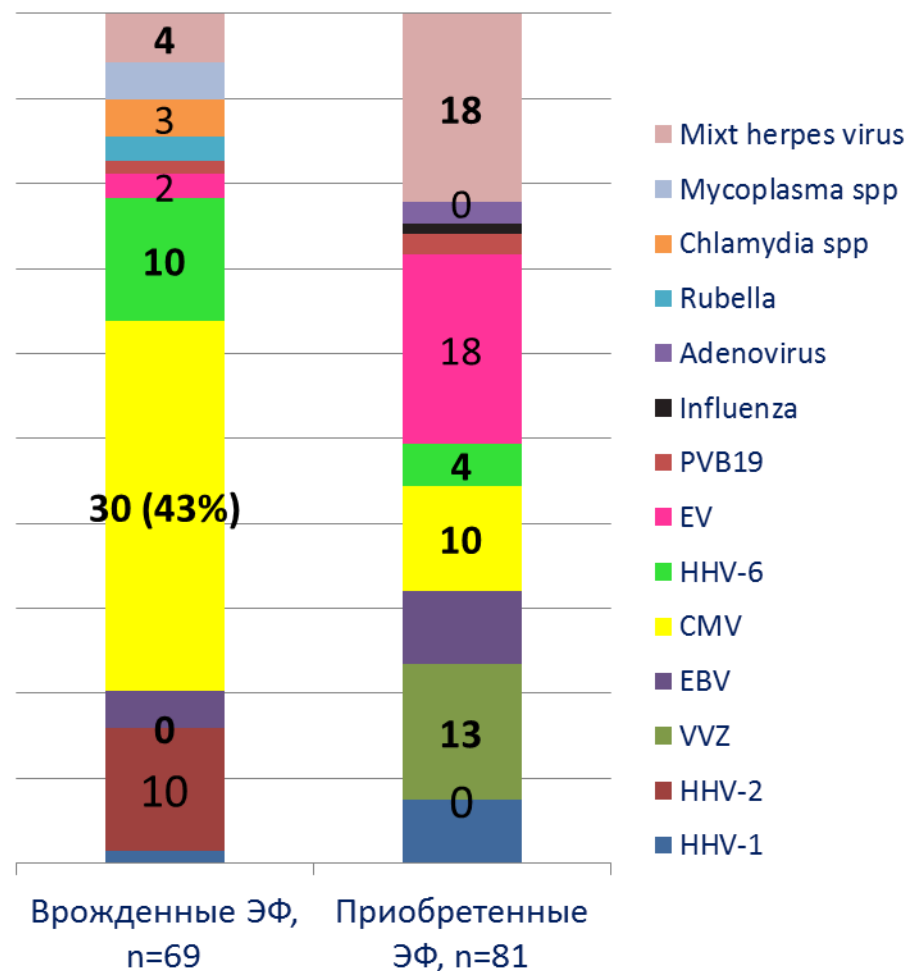
| Группа | Возбудители |
|-------------------------|--|
| Вирусы: | Вирусы обуславливают до 90% всех случаев энцефалита! |
| <i>Herpesviridae</i> | Вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, ветряной оспы, Эпштейна-Барр, ЦМВ, вирусы герпеса человека 6 и 7 типов |
| <i>Picornaviridae</i> | Энтеровирусы 70 и 71 типов, вирусы Коксаки, ЕСНО, пареховирусы |
| <i>Polyomaviridae</i> | JC-вирус (полиомавирус 2 человека) |
| <i>Paramyxoviridae</i> | Вирусы кори, эпидемического паротита |
| <i>Flaviviridae</i> | Вирус клещевого энцефалита, вирус лихорадки Западного Нила |
| <i>Rhabdoviridae</i> | Вирус бешенства |
| Бактерии: | <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>C. burnetti</i> , <i>B. hensellae</i> , <i>Brucella spp.</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Borrelia spp.</i> , <i>Nocardia spp.</i> , <i>Actinomyces spp.</i> |
| Простейшие: | <i>T. gondii</i> (преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов) |
| Редкие причины: | Вирус гриппа, аденовирус, парвовирус В19, вирус краснухи, вирус лимфоцитарного хориоменингита, криптококк, гистоплазма, T. whipplei |
| Завозные случаи: | <i>Trypanosoma spp.</i> , <i>N. fowleri</i> , <i>B. mandrillaris</i> , <i>A. cantonensis</i> , <i>Blastomyces spp.</i> , <i>Rickettsia spp.</i> , вирус Нипах, вирус Ла Кросс, вирус Денге, вирус японского энцефалита, вирусы Западного, Восточного и Венесуэльского энцефалита лошадей, вирус Чикунгунья и др. |

Этиологическая структура врожденных и приобретенных энцефалитов у детей раннего возраста (ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА России)

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА энцефалитов у детей раннего возраста, n=150



ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ у детей раннего возраста



«Красные флаги» диагностики инфекционных энцефалитов

1. Тщательный сбор анамнеза.
2. Клинический осмотр.
3. Выполнение люмбальной пункции (при отсутствии противопоказаний).
4. Этиологическая верификация энцефалитов
5. Выбор дополнительных методов обследования (лабораторных и инструментальных) в зависимости от предполагаемой причины энцефалита.

Нейроинфекции у детей (Коллективная монография)/под ред. Н.В. Скрипченко.- Санкт-Петербург «Тактик-Студио», 2015, 856 с.

The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Tunkel AR. et al. Clin Infect Dis. 2008;47(3):303-27. КЛАССИКА

Toledano M, Davies NWS. Infectious encephalitis: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2019;19(3):225-237.

Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. Solomon T et al. J Infect. 2012;64(4):347-73.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1) прямые методы выявления ДНК, РНК или антигена вируса в ЦСЖ (молекулярно-генетические или иммуоцитохимические);
- 2) IgM в ЦСЖ
- 4) увеличение индекса интратекального синтеза IgG (IgG ЦСЖ / IgG крови)
 - детекция интратекального синтеза специфических антител в ликворе (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ, ВКЭ)

!!! Для лабораторной этиологической диагностики энцефалита достаточно 1 положительного исследования из группы основных!

Нейроинфекции у детей (Коллективная монография)./под ред. Н.В. Скрипченко.- Санкт-Петербург «Тактик-Студио», 2015, 856 с.

Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. Neurol Clin Pract. 2014;4(3):206-215.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТА

- 1) ПЦР крови**
- 2) ПЦР везикул**
- 3) ПЦР фекалий**
- 4) ПЦР секрета верхних дыхательных путей**
- 5) Иммуноцитохимия эпителия верхних дыхательных путей**
- 6) ПЦР мочи**
- 7) IgM крови**
- 8) Авидность IgG антител (низкоавидные IgG в крови)**
- 9) увеличение в 2-4 раза уровня антител IgG в сыворотке крови через 2 недели после обострения.**

!!! Дополнительные методы могут быть учтены в диагностике при наличии характерной клинической картины заболевания и типичных эпидемиологических данных.

При отрицательных результатах основных методов обследования, результаты дополнительных методов могут быть использованы как ориентировочные для назначения терапии.

Диагностические критерии энцефалита инфекционного/аутоиммунного генеза; Международный консорциум по энцефалиту, 2013

Большой критерий (обязательный для всех пациентов):

- **нарушение сознания, длящееся 24 часа** и более и не объяснимое какими-либо иными причинами

Малые критерии (необходимо выявление **минимум двух** для **возможного** и **минимум трех** для **вероятного** или **подтвержденного** (в случае наличия **лабораторного подтверждения***) диагноза энцефалита:

- **впервые** возникшая **очаговая** неврологическая симптоматика
- **лихорадка** $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение 72 часов до или после начала симптомов
- **впервые** возникшие **генерализованные или фокальные судороги**
- **плеоцитоз** в цереброспинальной жидкости ≥ 5 в 1 мкл
- патологические, соответствующие энцефалиту, изменения паренхимы головного мозга при нейровизуализации
- патологические отклонения на электроэнцефалограмме, сопоставимые с энцефалитом и не связанные с другими причинами

***доказанное инфицирование пациента микроорганизмами, ассоциированными с энцефалитом/соответствующие результаты биопсии паренхимы мозга/лабораторные маркеры аутоиммунного состояния, связанного с энцефалитом**

Биопсия головного мозга

Относительные показания:

- неясность диагноза после проведённого обследования
- прогрессирующая симптоматика несмотря на проводимую эмпирическую терапию





ЭМПИРИЧЕСКАЯ СТАРТОВАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ (ДНКЦИБ, n=623)

Зовиракс 30- 45 мг/кг/сутки в/в капельно на 3 раза до 14 дней

(ацикловир 30 мг/кг/сут (на 3 введения) >1 мес;

60 мг/кг/сут (на 3 введения) < 1 мес)

**+ препараты рекомбинантного интерферона альфа 2 b с антиоксидантами
(виферон) в свечах по 500 000 – 1 млн. МЕ**

2 раза/день 14-21 день

Альтернативная схема: рибавирин внутрь, циклоферон в/в-в/м,

**Нейроинфекции у детей(Коллективная монография)/под ред. Н.В. Скрипченко.- Санкт-Петербург «Тактик-Студио», 2015, 856 с.*

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

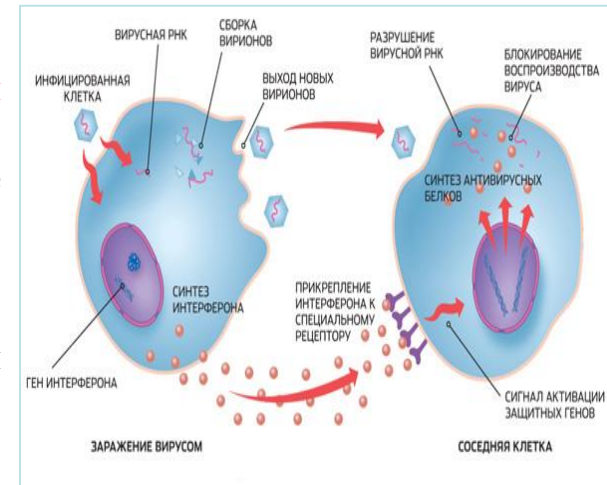
Всем пациентом с тяжелой формой энцефалита назначают ацикловир в разовой дозе 10 мг/кг * 3 раза в сутки до тех пор, пока не будет исключена герпетическая этиология заболевания.

** Taba P. et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis/ European Journal of Neurology, 2017. doi.org/10.1111/ene.13356*

** Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В. С соавт. Клещевой энцефалит у детей/в кн. Клещевой энцефалит в XXI веке//под ред. Злобина В.И.- Наука,2021.- С.345-370*

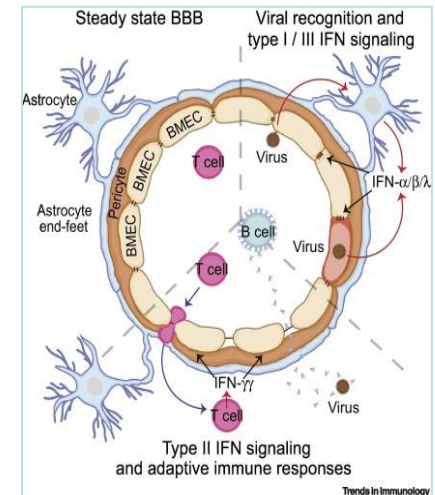
ИНТЕРФЕРОНЫ И ИХ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

- Системы ИФН является важнейшей составляющей врожденного и приобретенного иммунитета;
- Система ИФН представлена практически в каждой клетке организма и направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации;
- ИФН начинают синтезироваться у плода с 10 недели гестации;
- У детей способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции ИНТЕРФЕРОНОВ ниже, чем у взрослых !**



Спектр основных биологических эффектов ИНТЕРФЕРОНОВ-альфа:

- ИФН-альфа связывается с рецепторами клеток и оказывает влияние на процесс репродукции вируса внутри клетки на стадии синтеза белков.
- Подавление репликации и деления внутриклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, микоплазмы, риккетсии, бактерии др.):
 - подавляют синтез протеинкиназы (P1-киназы), действующей на инициацию синтеза белков вирусов;
 - активируют латентных нуклеазы, разрушающих свободные вирусные частицы.
- Иммуномодуляция
 - Защита не инфицированных клеток от заражения;
 - Удаление инфицированного материала с помощью цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов
 - Активация продукции интерферона-гамма и др. цитокинов.



**Участие ИФН-ов
в защите ГЭБ**

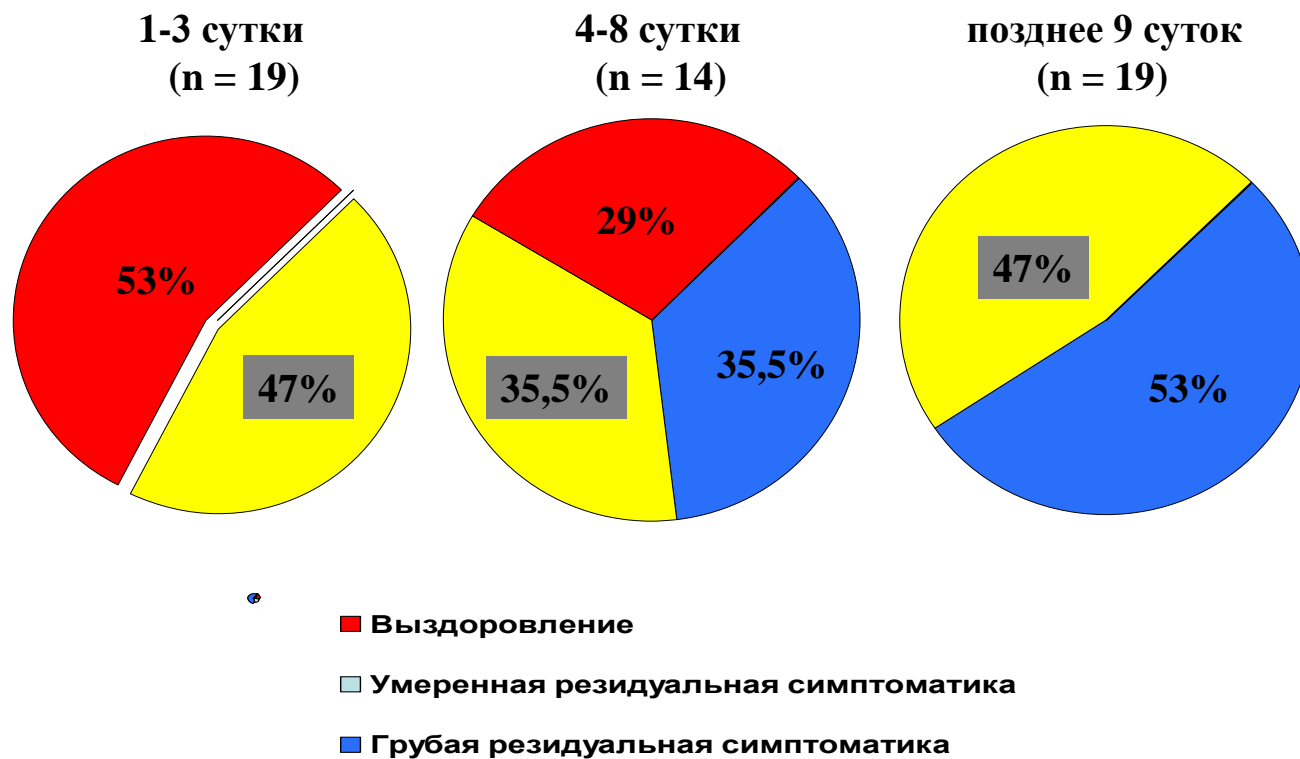
Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. - М., Изд. Дом «Русский врач», 2005. - 244с

**Малиновская В.В., Роль и место интерферонов в педиатрии 2002

Katelynn A. Milora, Glenn F. Rall Interferon Control of Neurotropic Viral Infections (Review) Trends in Immunology, 2019; Volume 40, Issue 9, 842-856.

*Скрипченко НВ, Иванова ГП с соавт. Инновационный подход к комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста / Ж. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрии, 2018, 24, с.50-58

Исходы герпетического менингоэнцефалита у детей раннего возраста в зависимости от сроков назначения ацикловира



**Федеральные клинические рекомендации
(протоколы) по диагностике и лечению
вирусных энцефалитов у детей, 2013**

Насущная проблема:

**Подготовка Клинических рекомендаций
«Вирусные энцефалиты у детей»**