

НЕСТАНДАРТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТВЕТРЯНОЧНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Детская инфекционная клиническая больница г. Минска

По механизму развития постветряночная атаксия (ПВА) является иммунопатологическим (инфекционно-аллергическим) заболеванием. Учитывая это, становится понятным отсутствие необходимости в назначении таким пациентам противовирусного лечения и обоснованность применения средств противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

Существуют теоретические предпосылки для использования в лечении ПВА пульс-терапии метилпреднизолоном или высоких доз ВВИГ. Наш первый опыт применения этих методов лечения для терапии ПВА показал их высокую эффективность.

Ключевые слова: ветряная оспа, мозжечковая атаксия, пульс-терапия, внутривенный иммуноглобулин, лечение.

A.P. Kudin, N.A. Dyubchenko, S.S. Rusikevich, A.N. Sheremet, N.G. Volkova
**NON-STANDARD METHODS OF TREATMENT
OF POSTVARICELLA ENCEFALITIS AT CHILDREN**

On the development mechanism postvaricella ataxia (PVA) is immunopathologic (infectious-allergic) disease. Considering it, there is clear an absence of necessity for appointment to such patients antiviral treatments and validity of application of means anti-inflammatory and immunosuppressive therapies.

There are theoretical preconditions for use in treatment PVA of pulse-therapy methylprednisolone or high doses IVIG. Our first experience of application of these methods of treatment for therapy PVA has shown their high efficiency.

Key words: a chicken pox, cerebellar ataxia, an intravenous immunoglobulin, pulse-therapy methylprednisolone, treatment.

Ветряная оспа (ВО) относится к широко распространенным заболеваниям в странах, где не проводится плановая вакцинопрофилактика этой инфекции. Заболевание у иммунокомпетентных детей протекает, как правило, благоприятно и заканчивается выздоровлением (с пожизненным носительством вируса в чувствительных нервных ганглиях).

Наиболее частым осложнением ВО, очевидно, является пиодермия, признаки которой в той или иной степени можно найти почти у каждого пациента. Более серьезные осложнения развиваются значительно реже: примерно у 2-5% детей с ВО [3, 7, 9] и значительно чаще – у госпитализированных детей (примерно у каждого четвертого больного) [10]. К таким осложнениям, наряду с гнойно-септическими процессами, злокачественной пурпурой, относятся поражения нервной системы в виде

ветряночного энцефалита и мозжечковой атаксии [6, 10, 14]. Следует отметить, что это два принципиально различных патологических состояния.

Собственно ветряночный энцефалит (ВЭ) развивается в период разгара заболевания (на 1-3 день высыпаний или даже до появления сыпи) с частотой примерно 1 случай на 50000 эпизодов ВО. Его клинические проявления принципиально не отличаются от других энцефалитов (лихорадка, нарушение сознания, судороги, различная очаговая симптоматика и т.д.) [2, 3, 7, 9]. Развитие ВЭ связано с действием самого вируса на ЦНС, поэтому лечение этого осложнения требует, кроме всего прочего, адекватной этиотропной терапии (ацикловир больших дозах, а у подростков и взрослых – валацикловир, фамцикловир) [3, 9, 15].

Постветряночный энцефалит (ПВЭ) (или в зарубежной литературе - транзиторная мозжечковая атакия (ТМА)) встречается значительно чаще (примерно у одного из 4000 заболевших). Он манифестирует в периоде угасания сыпи, когда новые элементы уже не появляются (обычно на 5-8 день от начала ВО), т.е. на этапе уже сформировавшегося иммунитета и прекращения циркуляции возбудителя. В клинической картине заболевания доминирует атактический синдром (нарушение координации, вестибулярный рвота, невнятная речь, мышечная гипотония ит.д.). Этот вариант поражения ЦНС при ВО протекает доброкачественно и всегда заканчивается выздоровлением [2, 3, 7, 9]. По механизму развития ПВЭ, как и злокачественная пурпура, является иммуноопосредованным (инфекционно-аллергическим) заболеванием. В последние годы получены доказательства участия иммунной системы в поражении нервной системы на фоне ВО. В организме пациентов с ПВЭ обнаружены антитела к клеткам мозжечка и их внутриклеточным структурам [5, 13, 16], причем эти антитела не выявляются у пациентов с поражением ЦНС на фоне других инфекций [16]. Кроме того, в основе острой постветряночной полинейропатии, как оказалось, лежит острая воспалительная демиелинизация, также связанная с иммунным воспалением, но опосредованная другим спектром аутоантител [8, 11].

Учитывая патогенез развития ПВЭ, становится понятным отсутствие необходимости в назначении таким пациентам противовирусного лечения и обоснованность применения средств противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии [2, 3, 15]. Последняя может включать в себя глюкокортикостероиды (ГКС) (как в обычных дозах, так и в виде пульс-терапии), высокие дозы внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), плазмаферез и их сочетание [15].

Пульс-терапии проводится метилпреднизолоном в дозе 20-30 мг/кг, но не более 1000 мг на одно введение, в/в, быстро (в течение 45-60 мин), 1 раз в день, 3 дня подряд, с последующей быстрой отменой (допускается даже одномоментное прекращение применения этого препарата). Оказалось, что такой режим назначения ГКС дает четкое подавление иммуноопосредованного воспаления и может оказаться эффективным даже в тех случаях, когда не «работают» другие схемы иммуносупрессивной терапии [12].

Учитывая все вышесказанное, мы использовали пульс-терапию ГКС в ситуации, когда обычное лечение ПВЭ оказалось неэффективным. Приводим клинический пример.

Пациентка М., 10 лет, заболела 21.10.11г. Переносила типичную форму ветряной оспы легкой степени тяжести. Высыпания продолжались в течение 4 дней. 25.10.11г. повысилась температура тела до субфебрильного уровня (37,5°С), появились общая слабость, сонливость, заторможенность, головная боль, многократная рвота, шаткая походка, смазанность речи. Новых элементов сыпи не было.

26.10.11г. девочка поступила в ЦРБ одного из районных центров Беларуси. На момент поступления в стационар состояние ребенка тяжелое. При осмотре сонлива, заторможена, определяются горизонтальный нистагм, мышечная гипотония, положительные менингеальные симптомы (умеренная ригидность мышц затылка, слабopоложительный симптом Кернига). На коже - корочки. Новых элементов сыпи нет.

При поступлении в общем анализе крови (26.10.11): эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 147 г/л, тромбоциты $230 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,3 \times 10^9/л$ (палочкоядерные нейтрофилы 9%, сегментоядерные нейтрофилы 70%, лимфоциты 12%, моноциты 2%), СОЭ 10 мм/ч.

Исследование ликвора (28.10.11): цитоз 13 (лимфоциты 7, нейтрофилы 5, моноциты 1), белок 0,136 г/л, глюкоза 3,9 ммоль/л, хлориды 127 ммоль/л.

КТ головного мозга (28.10.11): киста прозрачной перегородки, субарахноидальные пространства борозд конвекса локально расширены.

Проводимое лечение включало ацикловир (500 мг х 3 раза в день в/в, 26-31.10.11), дексаметазон (8 мг х 2 раза в день (с 26.10.11 по 28.10.11), 7 мг х 2 раза в день (29-31.10.11), цефотаксим, эмоксипин, маннин, инфузии глюкозо-солевых растворов.

За время лечения состояние девочки оставалось тяжелым без положительной динамики. Сохранялись вялость, сонливость, умеренная головная боль, мышечная гипотония, дискоординация движений в конечностях (нарушено выполнение координаторных проб), нарушение

походки, отказ от еды. Ребенок не разговаривал.

31.10.11г. девочку переведена в детскую инфекционную клинику г. Минска с диагнозом постветряночный энцефалит, тяжелое течение.

При поступлении периодически кричит, мимика плача. Легкое расходящееся косоглазие OS, глазные щели S>D. Асимметрия при мигании (левый глаз открывается медленнее). Сухожильные рефлексы S>D. Легкая ригидность мышц затылка. Гиперестезия кожных покровов. Девочка не разговаривает. Обращенную речь понимает (по просьбе «посмотри на маму» глаза повернула в ее сторону), двигательная активность снижена, больше в руках.

Продолжено введение ацикловира (600 мг х 3 раза в день в/в), дексаметазона (4 мг х 2 раза в день в/в). Зондовое кормление (из-за нарушения акта глотания).

1.11.11г. учитывая отсутствие эффекта от обычных доз дексаметазона, принято решение об отмене последнего и проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (500 мг х 1 раз в день в течение 1 часа, 3 дня подряд).

На следующий день (2.11.11г.) на фоне проводимого лечения отмечается заметная положительная динамика: на вопросы и просьбы откликается сразу, хотя и не разговаривает (отвечает глазами или киванием головы), исчезла асимметрия при мигании (одновременно открывает глаза), улучшился мышечный тонус в ногах. Начала самостоятельно сидеть, но не долго, пошатываясь.

3.11.11г. девочка начала разговаривать (назвала имена близких). Периодически улыбается. Сохраняется асимметрия рефлексов (СПР S>D, низкие. Брюшные S<D). Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус снижен. Координация значительно улучшилась.

4.11.11г. увеличилась двигательная активность, чаще сидит, стоит недолго несколько пошатываясь, начала ходить мелкими шагами вдоль опоры.

С 4.11.11г. дозу метилпреднизолона стали быстро снижать (примерно на 50% в день): 250 мг х 1 раз в день, 5.11.11г. - 125 мг х 1 раз в день, 6.11.11г. 60 мг х 1 раз в день, 7.11.11г. - 40 мг х 1 раз в день с последующим переходом на пероральный прием. Внутрь получала метилпреднизолон с 8.11.11г. по 4 мг х 4 раза в день с отменой по 4 мг (1 таблетке) в 1-2 дня.

6.11.11г. садится самостоятельно, сидит уверенно (не шатается). Стоит недолго (т.к. девочка отмечает слабость в ногах). Определяется легкая атакия (пошатывание) в положении стоя. Ходит увереннее. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей S>D. Легкое снижение силы в руках и проксимальных отделах ног (больше слева). Брюшные рефлексы без четкой асимметрии. Патологические рефлексы отсутствуют. Удален зонд (переход на самостоятельное питание).

16.11.11г. состояние ребенка удовлетворительно. Аппетит хороший. ЧН: OS<OD. При взгляде влево определяется затухающий нистагм. Сила в конечностях практически восстановилась (в ногах без асимметрии, в левой руке чуть ниже, чем в правой). СПР без четкой асимметрии. В позе Ромберга практически не шатается. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

19.11.11г. девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Применение ВВИГ в высоких дозах для лечения иммунопатологических заболеваний используется относительно недавно, однако уже существует достаточно большой перечень заболеваний, для которых доказана эффективность такого подхода к терапии (болезнь Кавасаки, дерматомиозит, тяжелая миастения, синдром Гийена-Барре и др.) [1].

В данной статье приводится описание клинического случая ПВЭ у ребенка, в лечение которого был включен ВВИГ в иммуносупрессивной дозе.

Пациентка С., 6 лет, заболела 10.10.12г. Переносила типичную форму ветряной оспы средней степени тяжести. Высыпания прекратились 14.10.12, а 16.10.12г. появились общая слабость, шаткость походки. 17.10.12г. к вышеперечисленным симптомам присоединилась многократная рвота. В этот же день девочка поступила в стационар с диагнозом: Ветряная оспа. Энцефалит?

На основании анамнеза (развитие симптомов энцефалита на 7 сутки после появления высыпаний), клинических данных, данных инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: Постветряночный энцефалит.

На момент поступления в стационар состояние ребенка средней степени тяжести, обусловленное вялостью, сонливостью, адинамией. При осмотре выявлены нарушения походки (не ходит), равновесия (стоит с поддержкой), дискоординация движений в конечностях (плохо и неуверенно выполняет координационные пробы), мышечная гипотония (осо-



бенно в ногах), горизонтальный нистагм, выраженная фотофобия, смазанная речь, отказ от еды. Менингеальные симптомы отрицательные.

При поступлении в общем анализе крови (17.10.12): эритроциты $5,39 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 125 г/л, тромбоциты $186 \times 10^9/л$, лейкоциты $10,3 \times 10^9/л$ (палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 36%, лимфоциты 56%, моноциты 5%) СОЭ 5 мм/ч. В биохимическом анализе крови патологии не выявлено.

С 17.10.12г. девочка получала дексазон (4 мг х 3 раза в день в/в).

19.10.12г. состояние ребенка ухудшилось: усилились сонливость, вялость. Была увеличена дозировка ГКС (6 мг х 3 раза в день в/в). На этом фоне отмечена некоторая положительная динамика: появилась способность сидеть и некоторое время стоять без поддержки, восстановился мышечный тонус в руках, но сохранялись выраженная слабость, вялость, заторможенность, резко сниженный аппетит, несколько смазанная речь, координационные нарушения.

На ЭЭГ (22.10.12): диффузные изменения по медленно-волновому типу с акцентом на задних отведениях (в записи доминирует дельта-активность высокой амплитуды), периодически отмечается синхронизация дельта-активности, регистрируются непродолжительные всплески дельта-активности.

В связи с отсутствием четкого эффекта от применения ГКС 22.10.12 г. было принято решение назначить внутривенный иммуноглобулин (биовен). Назначение последнего привело к быстрому улучшению состояния ребенка на следующий же день (23.10.12): исчезли сонливость, вялость, фотофобия, улучшился аппетит. Значительно уменьшились проявления мозжечковых нарушений: девочка смогла стоять, начала самостоятельно ходить (без посторонней поддержки, не держась за посторонние предметы, хотя и периодически пошатываясь влево), стала удовлетворительно выполнять координационные пробы. Сохранялся нистагм (больше влево), в вертикальном положении с закрытыми глазами отклонялась вперед и влево.

МРТ головного мозга (24.10.12): признаков патологии не выявлено.

В последующем отмечалась быстрая положительная динамика с полным восстановлением нарушенных функций к 30.10.12, когда ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Срок пребывания в стационаре (практически, до полного выздоровления) составил 13 суток, что заметно меньше, чем средняя продолжительность госпитализации детей с данной патологией в нашей больнице, составляющей чуть более 19 дней [4].

Таким образом, наш первый опыт применения пульс-терапии ГКС и ВВИГ в иммуносупрессивной дозе для лечения ПВЭ оказался успешным, показал высокую эффективность предложенных методов лечения и дает основание для проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Аверченков, В.М. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения / В.М. Аверченков, И.С. Палагин // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2004. № 6. С. 273-281.
2. *Лешинская, Е.В. Острые вирусные энцефалиты у детей / Е.В. Лешинская, И.Н. Мартыненко. АМН СССР. – М.: Медицина, 1990. С.128-141.*
3. *Матвеев, В.А. Инфекция, вызываемая varicella-zoster вирусом: учебно-методическое пособие / В.А. Матвеев, В.В. Шевцова. Минск, 2009. 32 с.*
4. *Постветряничный энцефалит у детей / А.П. Кудин [и др.] // Медицинский журнал. 2011. № 3. С.85-88.*
5. *Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia / A. Uchibori [et al.] // Neurology. – 2005. Vol. 65. – P. 1114-1116.*
6. *Chickenpox is not always benign: postvaricella purpura fulminant requires prompt and aggressive treatment / S. Fluri [et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2010. - Vol. 26, № 12. – P. 932-934.*
7. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 6th Edition. Vol. 2 / [edited by] R.D. Feigin [et al.]. 2009. P. 2077-2088.*
8. *IVIG treatment for MЯM-related acute inflammatory polyneuropathy in a child / D. Buonsenso [et al.] // BMJ Case Reports. – 2012; doi: 10.1136/bcr-2012-006362.*
9. *Nelson textbook of pediatrics, 18-th Edition. / [edited by] R.M. Kliegman [et al.]. 2008. P. 1366-1372.*
10. *Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany / A.L. Rack [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2010. - Vol. 42, № 1. – P. 40-48.*
11. *Relapsing demyelinating disease after chickenpox in a child / P. Mariotti [et al.] // Neurology. – 2006. Vol. 66. – P. 1953-1954.*
12. *Rowley, A.H. Pathogenesis and management of Kawasaki disease / A.H. Rowley, S.T. Shulman // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. – 2010. – Vol. 8, № 2. – P. 197-203.*
13. *Salas, A.A. Acute cerebellar ataxia in childhood: initial approach in the emergency department / A.A. Salas, A. Nava // Emerg. Med. J. – 2010. – Vol. 27, № 12. – P. 956-957.*
14. *Severe complications of chickenpox in hospitalized children in UK and Ireland / J.C. Cameron [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2007. Vol. 92. – P. 1062-1066.*
15. *Solomon, T. Viral encephalitis: a clinician's guide / T. Solomon, I.J. Hart, N.J. Beeching // Practical Neurology. 2007. Vol. 7. P. 288-305.*
16. *Spectrum of centrosome autoantibodies in childhood varicella and post-varicella acute cerebellar ataxia / M.J. Fitzler [et al.] // BMC Pediatrics. – 2003. – Vol. 3: 11. – www.biomedcentral.com/1471-2431/3/11.*

Поступила 26.12.2012 г.