

## □ Случай из практики

А.П. Кудин<sup>1</sup>, Н.А. Дюбченко<sup>2</sup>, А.Н. Шеремет<sup>2</sup>, Н.Г. Волкова<sup>2</sup>, И.Н. Мацко<sup>2</sup>

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
Детская инфекционная клиническая больница г. Минска<sup>2</sup>

*По механизму развития поражения нервной системы могут быть первичными (связаны с прямым действием возбудителя) и вторичными (иммунопатологическими) заболеваниями. В лечении последних основную роль играет адекватная иммуносупрессивная терапия. В настоящее время одними из самых эффективных методов такой терапии являются использование высоких доз внутривенного иммуноглобулина и пульс-терапия метилпреднизолоном.*

*Наш первый опыт применения ВВИГ в иммуносупрессивной дозе для лечения детей с инфекционно-индуцированным поражением нервной системы иммунопатологического характера оказался эффективным. Этот способ может быть рекомендован для терапии пациентов с данной патологией. При недостаточной эффективности ВВИГ, назначенного в высоких дозах, следует иметь в виду усиление иммуносупрессивного воздействия с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном.*

**Ключевые слова:** нейроинфекции, поражения нервной системы, дети, внутривенный иммуноглобулин, лечение.

#### **A.P. Kudin, N.A. Dyubchenko, A.N. Sheremet, N.G. Volkova, I.N. Matsko USE OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF NEUROINFECTIONS AT CHILDREN**

*On the mechanism of development of defeat of nervous system can be primary (are connected with direct action of the activator) and secondary (immunopathological) diseases. In treatment of the last the dominant role is played adequate immunosuppressive therapy. Now one of the most effective methods of such therapy is use of high doses of an intravenous immunoglobulin (IVIG) and pulse-therapy by methylprednisolone.*

*Our first experience of application IVIG in immunosuppressive dose for treatment of children with the infectious-induced immunopathological defeat of nervous system has appeared effective. This way can be recommended for therapy of patients with the like pathology. At the insufficient efficiency IVIG, appointed in high doses, it is necessary to mean strengthening immunosuppressive influences by means of pulse-therapy of methylprednisolone.*

**Key words:** neuroinfections, defeats of nervous system, children, an intravenous immunoglobulin, treatment.

Поражения нервной системы на фоне различных инфекционных заболеваний в большинстве случаев, принципиально, можно описать двумя механизмами: первичным повреждением под действием собственно возбудителя и развитием иммуноопосредованного воспаления, триггером для которого послужил инфекционный агент [4, 6]. (Отдельно выделяют так называемые медленные вирусные инфекции (коровой подострый склерозирующий панэнцефалит, прогрессирующий краснушный панэнцефалит и др.) и прионные болезни, патогенез которых носит уникальный характер и не вписывается в перечисленные выше механизмы поражения).

Деление на указанные две основные группы в какой-то мере условно, так как патогенез некоторых форм острых энцефалитов нельзя считать достаточно выясненным. Обширная группа острых энцефалитов невыясненной этиологии, вероятно, является сборной и включает в себя и первичные вирусные, и иммунопатологические энцефалиты. Кроме того, существует вероятность того, что процесс поражения ЦНС, начавшийся как инфекционный (первичный), может со временем

перейти в иммунозависимый (вторичный). Тем не менее, это разделение создает ориентировочное представление о характере процесса, лечебных мероприятиях и прогнозе [4, 6].

Первичные энцефалиты с поражением непосредственно нервных клеток и часто их гибелью отличаются более тяжелым течением и более реальной угрозой развития остаточных явлений. Для первичных энцефалитов характерно поражение серого вещества головного мозга с гибелью нейронов (некроз преобладает над апоптозом), паренхиматозная реакция (образование в нервных клетках телец-включений, нейронофагических и/или глиальных узелков), периваскулярная инфильтрация (нейтрофильная, лимфо- и/или моноцитарная, смешанная). Выяснение этиологии этих заболеваний позволяет в некоторых случаях, например при герпетических энцефалитах, использовать специфические противовирусные препараты. Обычно хороший эффект дает своевременная адекватная этиотропная терапия при бактериальных менингоэнцефалитах.

Иммуноопосредованные энцефалиты отличаются более доброкачественным течением, что в какой-то

мере определяется морфологическим субстратом, характерным для этих заболеваний. Преимущественно поражается белое вещество головного и спинного мозга. Ведущими при этом являются поражение сосудов с образованием периваскулярных лимфоидных инфильтратов и демиелинизация. Нервные клетки страдают вторично, в них преобладают дистрофические и, как правило, обратимые изменения [2, 6].

Очевидно, что в лечении нейроинфекций с первичным механизмом поражения ЦНС основную роль играет этиотропная терапия, а для ситуаций с иммунозависимым поражением – главным является назначение иммуносупрессивного лечения.

В настоящее время эффективными способами подавления иммунопатологического воспаления при энцефалитах являются пульс-терапия метилпреднизолоном, введение иммуносупрессивных доз внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), проведение плазмафереза, а также различные сочетания этих методов [6].

Применение ВВИГ с иммуносупрессивной целью при разных заболеваниях используется относительно недавно. При этом достоверно доказанным считается эффект такого режима введения ВВИГ при болезни Кавасаки и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [5, 7]. Однако это, вероятно, связано с тем, что в настоящее время идет активное накопление фактического материала по такому использованию ВВИГ, что вскоре обещает существенно расширить показания для его применения. Существует множество работ, в которых продемонстрирована эффективность мегадоз ВВИГ при различных заболеваниях (аутоиммунные болезни, дерматомиозит, синдром токсического шока, реакция «трансплантат против хозяина, синдром Стивенса-Джонсона и др.). Большое место в этом перечне занимают нейроиммунологические поражения (синдром Гийена-Барре, хроническая демиелинизирующая полинейропатия, тяжелая миастения, рассеянный склероз и др.) [1, 5, 7]. В одной из наших недавних работ [3] мы представили свой первый опыт применения больших доз ВВИГ при постветряночной мозжечковой атаксии.

В данной статье приводятся описания клинических случаев иммунопатологического поражения нервной системы, индуцированных инфекционным заболеванием, в лечении которых использовались методы иммуносупрессивной терапии.

**Случай 1.** Пациентка Т., 6 лет, заболела 2.02.13г., когда появились слабость, субфебрильная температура (38,5-39,5°C), головные боли. 7.02.13г. с диагнозом ОРИ: острый ринофарингит. Грипп? Острый менингит? девочка поступила в детскую инфекционную клиническую больницу г. Минска.

При поступлении в стационар состояние ребенка тяжелое. Температура тела 39,5°C. Беспокоят головная боль в лобной области, головокружение. При осмотре – вялая, кожные покровы бледные, сухие. Слизистые окружающие зев ярко гиперемированы. Носовое дыхание затруднено. Дыхание в легких жесткое, хрипов нет, в дыхании участвует вспомогательная мускулатура. Со стороны ЖКТ нарушений не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены. Определяются положительные менингеальные симптомы (ригидность мышц за-

тылка, симптом Кернига).

При поступлении в общий анализ крови (7.02.13г.): эритроциты  $5,46 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 156 г/л, тромбоциты  $246 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $8,96 \times 10^9/л$ , (палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 58%, лимфоциты 32%, моноциты 6%) СОЭ 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологических изменений не выявлено.

Исследование СМЖ (7.02.13г.): бесцветная, прозрачная, цитоз  $195 \times 10^6$ , нейтрофилы 4%, лимфоциты 96%, белок 0,91 г/л, глюкоза 1,5 ммоль/л, хлориды 113 ммоль/л. Фибриновая пленка (8.02.13г.) не выпала.

ПЦР ликвора (7.02.13г.): обнаружена ДНК ВЭБ. (ответ получен 12.02.13г.).

С помощью ПЦР (кровь и ликвор) и ИФА (крови) были исключены герпетическая и энтеровирусная инфекции.

Рентгенография грудной клетки (7.02.13г.): органы грудной клетки без структурной патологии.

ЭЭГ (8.02.13г.): диффузные изменения (повышен индекс медленноволновой активности).

При осмотре 8.02.13г. девочка вялая, сонливая. Не встает, не садится. Сознание сохранено, на вопросы отвечает правильно. Вышеописанные жалобы сохраняются. Отмечается гиперестезия кожных покровов. ЧН: зрачки равновеликие, реакция на свет сохранена. Левая глазная щель уже правой. Легкое сходящееся косоглазие слева, не доводит левое глазное яблоко кнаружи. Нистагма нет. Сглажена левая носогубная складка. Девиация языка влево. Бульбарные нарушения отсутствуют. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, без четкой асимметрии. Периодические - клонус правой стопы. Неярко выраженный рефлекс Бабинского с 2-х сторон. Брюшные рефлексы вызываются, снижены. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Живот вздут, пальпируется наполненный мочевой пузырь (мочится часто по 10-30 мл). Поставлен мочевой катетер. Стула самостоятельного не было.

С момента поступления в стационар получала дексазон в дозе 6 мг 3 раза в сутки в/в (7-12.02.13г.), цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в (7-10.02.13г.), ацикловир 15 мг/кг 3 раза в сутки в/в (7-20.02.13г.), инфузионную дезинтоксикационную терапию.

8.02.13г. девочка получила 0,5 г/кг в/в иммуноглобулина (биовен) однократно. Назначен нейромидин.

10.02.12г. в связи с выраженной отрицательной динамикой (ухудшение общего состояния, прогрессирование неврологической симптоматики) девочка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) ДИКБ.

При осмотре: сонливая, вялая, лежит с закрытыми глазами. Продолжает лихорадить. Реагирует на обращение – открывает глаза. Двигательная активность значительно снижена (активные движения практически отсутствуют). Диффузная мышечная гипотония. Появились бульбарные нарушения (при глотании поперхивается). Кормится через назогастральный зонд. Сухожильные рефлексы с рук симметричные, оживлены. С ног – отсутствуют. Исчезли патологические рефлексы. Сохраняются менингеальные симптомы. Диурез достаточный,

## □ Случай из практики

мочится по катетеру. Стул после очистительной клизмы.

С 10.02.13г. в ОАиР девочка получала меропенем (по 13.02.13г.), продолжено введение дексаметазона в прежней дозировке, ацикловира. Инфузионная терапия.

12.02.13г. переведена на ИВЛ. Учитывая высокую вероятность иммунного поражения нервной системы, отсутствие эффекта от проводимой терапии (сохраняется отрицательная динамика: выраженность бульбарных нарушений усилилась, выросла степень угнетения сознания, ухудшилось дыхание, активные движения в руках и ногах отсутствуют, сухожильные рефлексы не вызываются, при пассивных движениях и прикосновениях к коже ребенка – выраженная болезненность в руках и ногах) решено назначить в/в иммуноглобулин (биовен) в иммуносупрессивной дозе 2 г/кг однократно.

Рентгенография легких (12.02.13г.): ателектаз левого легкого, аспирационная пневмония (проведена санационная бронхоскопия левого главного и левого верхнедолевого бронха. Ателектаз расправлен).

Мазок из полости рта на кандиды (14.03.13г.): +++++

С 14.02.13г. получала клиндамицин (по 20.02.13г.), веро-нетилмицин (по 20.02.13г.), флуконазол (по 6.03.13г.) в возрастных дозировках, продолжалось введение ацикловира.

15.02.13г. отмечается положительная динамика: больше бодрствует, перестала фебрильно лихорадить, увеличился объем активных движений в руках и ногах. Сухожильные рефлексы с рук симметричные, низкие (с бицепса), карпорадиальный рефлекс не вызывается, с ног – отсутствуют. Сохраняются гиперестезия кожных покровов и боли в конечностях. Начата ИВЛ через трахеостомическую канюлю.

15.02.13г. учитывая положительный, но не полный эффект от в/в иммуноглобулина, назначено повторное введение биовена в дозе 2г/кг.

18.02.13г. положительная динамика: гиперестезия кожных покровов и боли в руках и ногах не беспокоят. Объем активных движений увеличился. Сухожильные рефлексы с рук симметричные, оживлены. С ног – отсутствуют. Отсутствуют позывы на дефекацию. Удаление мочевого катетера – затруднение мочеиспускание – повторная постановка мочевого катетера.

19.02.13г. учитывая неполный эффект от введения высоких доз в/в иммуноглобулина (суммарная доза 4,5 г/кг) было решено провести пульс-терапию метилпреднизолоном 500 мг 1 раз в сутки в течение одного часа 3 дня подряд с последующим ежедневным снижением дозы на 50% до отмены.

20.02.13г. глотает самостоятельно, практически не поперхивается. Вызываются низкие сухожильные рефлексы с ног. Сохраняется нарушение функции тазовых органов. Начала фебрильно лихорадить (вероятно, в связи с иммунным воспалением: в биохимическом анализе крови СРБ 5,7 мг/л; прокальцитонин 0,12 нг/мл).

С 21.02.13г. получала меропенем (по 6.03.13г.), зивокс (по 6.03.13г.), продолжен прием флуконазола, метилпреднизолона.

Рентгенография грудной клетки (21.02.13): органы грудной клетки без структурной патологии.

24.02.13г. переведена на спонтанное дыхание.

С 27.02.13г. мочеиспускание самостоятельное (удален мочевого катетер), свободное.

МРТ головного мозга (27.02.13г.): МР-картина мелкоочаговых субкортикальных изменений в больших полушариях.

4.03.13г. удалена трахеостомическая канюля.

6.03.13г. переведена из ОАиР в боксовое отделение ДИКБ. Девочка самостоятельно (без поддержки) сидит, но не долго. Сухожильные рефлексы с рук симметричные, оживлены. С ног – коленные вызываются, ахилловы – отсутствуют. Нечеткий рефлекс Бабинского с 2-х сторон. Мочится самостоятельно, однако позывы на мочеиспускание (и на дефекацию) отсутствуют. Выявляется гиперпатия в дистальных отделах конечностей.

7.03.13г. самостоятельно ходит, пошатываясь. Опора на ноги хорошая. Позывы на мочеиспускание и дефекацию отсутствуют.

9.03.13г. периодически возникают позывы на мочеиспускание и дефекацию.

На основании анамнеза, течения заболевания (на фоне ОРВИ на 6 сутки выявлены признаки нейроинфекции, на 7 сутки – нарушение функции тазовых органов; на 9 сутки – вялый парез, бульбарные нарушения), данных инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: Менингоэнцефаломиелополирадикулонейропатия (ВЭБ-ассоциированная) с выраженным вялым тетрапарезом, нарушением функции тазовых органов по центральному типу. Тяжелое течение.

12.03.13г. девочка с улучшением переводится в неврологическое отделение 3 ГДКБ для дальнейшего лечения.

Случай 2. Пациентка Г., 5 лет, заболела 24.03.13г. В детскую инфекционную больницу г. Минска поступила 25.03.13г. с диагнозом: Острый гастрит. Дегидратация IIa. Жалобы на слабость, шаткость походки, дрожание рук, субфебрильную температуру (37,5°C), рвоту около 10 раз.

На момент поступления в стационар состояние девочки тяжелое. Вялая. Кожные покровы бледные, сухие. Язык обложен белым налетом. Запах ацетона изо рта. Живот мягкий, определяется урчание по ходу толстого кишечника. Не становится на ноги, самостоятельно не сидит. Менингеальные симптомы отрицательные.

При поступлении в общем анализе крови (25.03.13г.): эритроциты  $4,10 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 118 г/л, тромбоциты  $364 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $6,4 \times 10^9$ /л (палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 65%, лимфоциты 27%, моноциты 4%), СОЭ 20 мм/ч. В общем анализе мочи (25.03.13г.): кетоновые тела +++, остальные показатели в норме.

В связи с тяжестью состояния девочка была госпитализирована в ОАиР ДИКБ.

При осмотре 26.03.13г. вялая, сонливая. Рвоты не было. Головная боль не беспокоит. ЧН: не удерживает взор, хуже вправо. Нистагм при взгляде вверх. Конвергенция ослаблена. Явления межъядерной офтальмоплегии. Диффузная мышечная гипотония. Руки и ноги отрывает от постели, удерживает недолго. Пяточно-коленную пробу выполняет хуже справа. Сухожильные рефлексы с рук и ног низкие, слева чуть больше чем справа. Сим-

птом Бабинского справа четкий, слева отсутствует, но нет и подошвенного рефлекса. Менингеальные симптомы отрицательные.

Получала дексазон 6 мг 3 раза в сутки в/в (26-29.03.13г.), затем - 2 мг 2 раза в день (30-31.03.13г.), ацикловир (26-28.03.13г.), инфузионную терапию.

Исследование спинно-мозговой жидкости (26.03.13г.): бесцветная, прозрачная, цитоз 1,66x10<sup>6</sup>, лимфоциты 100%, белок 0,2 г/л, глюкоза 4,3 ммоль/л, хлориды 113 ммоль/л.

С помощью ПЦР (кровь и ликвор) и ИФА (крови) были исключены герпетическая и энтеровирусная инфекции.

РКТ головного мозга (26.03.13г.): объемных патологических образований в полости черепа не выявлено. Асимметрия боковых желудочков. В полюсных отделах левой лобной доли – подболобочное локальное скопление жидкости.

28.03.13г. учитывая возможный иммунопатологический характер заболевания решено назначить в/в иммуноглобулин (биовен) в дозе 1 г/кг однократно.

С учетом появления некоторой положительной динамики, на следующий день (29.03.13г.) решено продолжить введение в/в иммуноглобулина до дозы 2г/кг. (С учетом длительности введения препарата перерыва в его применении не было).

1.04.13г. отмечается положительная динамика: больше стала бодрствовать, разговаривать, сама пытается есть). Вялая, голос тихий. Взгляд сонливый. На вопросы отвечает правильно. ЧН: сохраняются недержание взора вправо, нистагм. Бульбарные нарушения отсутствуют. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы с рук и ног низкие, слева чуть больше чем справа. Пяточно-коленную и пальценосовую пробы выполняет с нарушением, хуже справа. Сидит с поддержкой.

3.04.13г. четкая положительная динамика (взгляд ясный, улыбается. Голос звонкий. Просит кушать. Самостоятельно садится, но сидит недолго). ЧН: сохраняется мелкоамашистый нистагм при взгляде вверх, кратковременный. Явления межъядерной офтальмоплегии уменьшились. Объем движений в конечностях достаточный, но при силовых пробах есть некоторое снижение силы (4 балла) справа. Ходит только с поддержкой, шаткость походки больше вправо. Справа определяется четкий рефлекс Бабинского, слева – непостоянный. Имеется нарушение глубокой чувствительности в дистальных отделах ног, хуже справа. В позе Ромберга пошатывается, при закрывании глаз атаксия усиливается (падает кзади).

МРТ головного мозга (4.04.13г.): в левой лобной об-

ласти арахноидальная киста 24x11 мм.

5.04.13г. Ребенок просится ходить. Ходит с поддержкой за одну руку, пошатывается.

10.04.13г. Девочка активная, ходит самостоятельно, достаточно уверенно с открытыми глазами, с закрытыми – чуть отклоняется кзади. Чуть неуверенно выполняет пальценосовую пробу, хуже справа.

На основании анамнеза, клинических проявлений, данных инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: Острый рассеянный энцефаломиелит со стволово-мозжечковой и сенситивной симптоматикой, неуточненной этиологии.

12.04.13г. девочка переводится с улучшением в неврологическое отделение З ГДКБ для дальнейшего лечения.

Таким образом, применение ВВИГ в иммуносупрессивной дозе для лечения детей с инфекционно-индуцированным поражением нервной системы иммунопатологического характера оказалось эффективным и может быть рекомендовано для терапии пациентов с данной патологией. При недостаточной эффективности ВВИГ, назначенного в высоких дозах, следует иметь в виду усиление иммуносупрессивного воздействия с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном. (Этому есть и теоретическое обоснование: после введения больших доз ВВИГ повышается чувствительность к действию глюкокортикостероидов за счет улучшения их рецепции [5]).

#### 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. Лещинская, Е.В. Острые вирусные энцефалиты у детей / Е.В. Лещинская, И.Н. Мартыненко. АМН СССР. – М.: Медицина, 1990. С.128-141.
3. Нестандартные методы лечения постветряночного энцефалита у детей / А.П. Кудин [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. - № 2. – С. 133-135.
4. Энцефалиты в клинической практике – так ли все просто? / И.А. Карпов [и др.] // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2011. - № 2. – С. 104-134.
5. Gelfand, E.W. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases / E.W. Gelfand // N. eng. J. med. – 2012. – Vol. 367. – P. 2015-2025.
6. Solomon, T. Viral encephalitis: a clinician's guide / T. Solomon, I.J. Hart, N.J. Beeching // Practical Neurology. 2007. Vol. 7. P. 288-305.
7. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / J.S. Orange [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117. – S. 525-553.