

А. П. Кудин, Т. В. Позняк, А. Н. Шеремет,
С. С. Русикевич, В. Н. Мельникова

ПОСТВЕТРЯНОЧНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ

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

В подавляющем большинстве случаев дети госпитализировались по эпидемиологическим показаниям, и заболевание у них протекало без осложнений. Однако у 22 детей развились тяжелые гнойно-септические осложнения, у 9 – постветряночный энцефалит (ПВЭ) и у 2 – бактериальная пневмония. За этот промежуток времени не было зарегистрировано случаев ветряночного энцефалита. Возраст детей с ПВЭ колебался от 3 до 17 лет и в среднем составил $5,7 \pm 1,4$ года. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у всех пациентов была исключена активная Herpes simplex-инфекция. Проведенный анализ позволил констатировать, что поражения ЦНС на фоне ВО развиваются редко и в большинстве случаев протекают в виде транзиторной мозжечковой атаксии (ТМА). Признаки ТМА появляются после прекращения высыпаний, обычно на 5 – 8-й день от начала ВО и связаны с иммунопатологическим воспалением. В клинической характеристике ПВЭ обращает на себя внимание отсутствие или слабая выраженность синдрома системного воспалительного ответа. При отсутствии признаков активной сопутствующей ВПГ-инфекции (по клиническим данным и данным ПЦР) нет необходимости в назначении противовирусной терапии (ацикловира).

Ключевые слова: ветряная оспа, дети, осложнения, постветряночный энцефалит, мозжечковая атаксия.

A. P. Kudin, T. V. Poznyak, A. N. Scheremet, S. S. Rusikevich, V. N. Melnikova
CEREBELLAR ATAXIA AT CHILDREN AFTER CHICKENPOX

In overwhelming majority of cases children were hospitalized under epidemiological indications and disease at them proceeded without complications. However at 22 children heavy purulent complications, at 9-postinfectious encephalitis (PIE) and at 2-a bacterial pneumonia have developed. For this time interval it has not been registered cases chickenpox's encephalitis. The age of children with PIE changed from 3 till 17 years and has on the average made $5,7 \pm 1,4$ year. With the help polymerase chain reaction (PCR) at all patients the active Herpes simplex-infection has been excluded. The lead analysis has allowed to ascertain, that defeats CNS on a background chickenpox develop seldom and in most cases proceed as cerebellar ataxia. Attributes of cerebellar ataxia appear after the termination of rash, is usual on 5-8-th day from the beginning of chickenpox and are connected with immunopathological inflammation. In clinical characteristic of PIE the absence or weak expressiveness of the system inflammatory response syndrome pays to itself. At absence of attributes of an active Herpes simplex-infection (on the clinical data and data PCR) there is no necessity for antiviral therapy (acyclovir).

Key words: a chickenpox, children, complications, postinfectious encephalitis, cerebellar ataxia.

Ветряная оспа (ВО) относится к широко распространенным воздушно-капельным инфекциям детского возраста в странах, где не проводится плановая вакци-

нопрофилактика этого заболевания. Заболевание у иммунокомпетентных детей протекает, как правило, благоприятно и заканчивается выздоровлением (с пожизненным

носителем вируса в чувствительных нервных ганглиях). Однако в редких случаях осложнения все же развиваются. Наиболее частым, очевидно, является пиодермия, признаки которой в той или иной степени можно найти почти у каждого. Более серьезные осложнения развиваются значительно реже: примерно у 2-5% детей с ВО [3-5]. К ним, наряду с гнойно-септическими процессами, относятся поражения нервной системы в виде ветряночного энцефалита и мозжечковой атаки. 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.) [2-5]. 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, 5, 6].

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, вестибулярная рвота, невнятная речь, мышечная гипотония и т.д.). Этот вариант поражения ЦНС при ВО протекает доброкачественно и всегда заканчивается выздоровлением [2-5]. По механизму развития ПВЭ является иммуноопосредованным (инфекционно-аллергическим) заболеванием, что подтверждается и патоморфологической картиной. При гистологическом исследовании выявляются периваскулярные воспалительные лимфоцитарные инфильтраты с очагами демиелинизации и вторичными изменениями в нейронах (клетках Пуркинье, зубчатом ядре и др.) [2]. Учитывая патогенез развития ПВЭ, становится понятным отсутствие необходимости в назначении таким пациентам противовирусного лечения и обоснованность применения средств противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии [2, 3, 6]. 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 [6]. 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].

Таблица 1. Распределение детей с ВО, находившихся на лечении в ДИКБ в 2006-2011 г.г.

Период	Без осложнений	ПВЭ	ГСО	Пневмония	Всего
2006г.	178	0	0	0	178
2007г.	189	1	0	1	191
2008г.	149	1	4	0	150
2009г.	128	1	0	0	130
2010г.	117	4	9	0	128
2011г. (по июнь)	118	2	9	1	129
2006-2011 г.г.	879	9	22	2	906

Материал и методы

Целью нашей работы было оценить клинико-лабораторные особенности поражений ЦНС у детей на фоне ВО и проанализировать тактику проводившейся терапии.

В представленной работе проанализированы клинические и параклинические данные детей с ПВЭ, находившихся на лечении в Детской инфекционной клинической больнице г. Минска с января 2006г. по июнь 2011г. У пациентов оценивались анамнестические данные, жалобы, объективное состояние, неврологический статус. Обследование детей включало общеклинические методы (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимический анализ крови), обследование на вирусы простого герпеса 1/2 типов (ВПГ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (что в настоящее время считается «золотым стандартом» обследования на герпетическую инфекцию [6]) и на энтеровирусную инфекцию путем определения IgM к энтеровирусам в крови.

За указанный период времени в стационаре проходили лечение 906 детей с ВО (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев дети госпитализировались по эпидемиологическим показаниям, и заболевание у них протекало без осложнений. Однако у 22 детей развились тяжелые гнойно-септические осложнения (ГСО) (сепсис, флегмона мягких тканей, некротизирующий фасциит и др.), у 9 – ПВЭ и у 2 – бактериальная пневмония. За этот промежуток времени не было отмечено случаев ветряночного энцефалита (так называемого, раннего ветряночного энцефалита).

Возраст детей с ПВЭ колебался от 3 до 17 лет и в среднем составил $5,7 \pm 1,4$ года. Мальчиков было 6, девочек – 3. У 7 детей ВО протекала в среднетяжелой и у 2 – тяжелой форме. Признаки ПВЭ появлялись после прекращения высыпаний, с 5-го по 8-й день от начала ВО (в среднем на $6,9 \pm 0,3$ сутки). Госпитализировались такие дети обычно в первые 1-3 дня развившегося осложнения, однако в одном случае ребенок попал в стационар спустя 9 дней от начала ПВЭ.

Лечение детей включало в себя назначение глюкокортикостероидов (ГКС), дезинтоксикационной, симптоматической и ноотропной (в периоде реконвалесценции) терапии. ГКС применялись, практически, во всех случаях с момента поступления в стационар. Начиналась ГКС-терапия с 1-3 дня ПВЭ (в среднем спустя $1,9 \pm 0,3$ дня), за исключением одного случая, о котором речь пойдет ниже. В 8 случаях использовался дексаметазон в максимальной дозе $0,66 \pm 0,04$ мг/кг/сут, внутривенно. В таком режиме препарат применялся в течение $3,0 \pm 0,5$ дней, а затем доза постепенно уменьшалась вплоть до полной отмены. Продолжительность ГКС-терапии составила от 4 до 11 дней (в среднем $8,4 \pm 0,9$ суток). Один ребенок с тяжелым ПВЭ получил пульс-терапию метилпреднизолоном (10 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки, 3 дня подряд, с последующим постепенным снижением дозы и переходом на прием препарата внутрь. Общий курс ГКС-терапии у него составил 10 дней). Кроме того 6 из 9 детей получили полноценный курс ацикловира: $45,1 \pm 3,3$ мг/кг/сут, внутривенно, в течение $7,0 \pm 0,7$ дней.

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности ацикловира при ПВЭ все дети были разделены на 2 группы: получавшие адекватный курс ацикловира (1-я группа) и, практически, не получавшие ацикловир (2-я группа). Во 2-ю группу вошли 3 ребенка, из которых ацикловир вовсе не получал один пациент,

еще один получен препарат в течение 1,5 суток (что нельзя признать полноценным лечением) и последний ребенок начал получать ацикловир через 9 дней от начала ПВЭ, когда симптоматика уже стала исчезать самостоятельно без какого-то лечения (ниже этот случай будет приведен в качестве примера). Ни у кого из пациентов не были выявлены признаки активной ВПГ-инфекции. У одного ребенка из 1-й группы обнаружены IgM к энтеровирусам в крови (что, свидетельствует об активной инфекции без уточнения ее клинической формы: от бессимптомной до участия в развитии ТМА. При этом тактика лечения таких детей не меняется). По одному ребенку в каждой группе получили ВВИГ в курсовой дозе 1,0 и 1,2 г/кг.

В клинической характеристике ПВЭ обращает на себя внимание отсутствие или слабая выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Так повышение температуры до 37,5-38,8°C отмечалось только у 3 детей и сохранялось в течение 1-3 суток. Лейкоцитоз отмечался также у 3 детей и исчезал через 3 дня. Сдвиг лейкоцитограммы влево был зарегистрирован у 1 ребенка (возможно, из-за сопутствующей пиодермии). Токсигенная зернистость нейтрофилов отсутствовала. На изменения в ОАК могли также повлиять ГКС. СОЭ повышалась у 4 детей (максимум – до 22 мм/ч). СРБ у 8 детей был нормальный, и только в одном случае отмечалось повышение уровня этого белка до 15 мг/л. Уровень трансаминаз сохранялся в пределах нормальных значений, и только в одном случае отмечено незначительное увеличение содержания АсАТ (до 62 ЕД/л). В таблице 2 приведена неврологическая характеристика детей с ПВЭ.

Как видно из представленных данных, ПВЭ протекает классическому сценарию, хорошо известному в литературе. Ведущим в клинике этого осложнения является ТМА с соответствующей симптоматикой. Однако на фоне преобладания мозжечковых нарушений у части больных отмечаются признаки поражения пирамидной системы: кортиконуклеарных (рефлексы орального автоматизма, девиация языка) и кортико-спинальных путей (анизорефлексия, снижение брюшных рефлексов, патологический симптом Бабинского, снижение силы в конечностях), а также – легкая стволовая симптоматика в виде нарушения конвергенции (вследствие заинтересованности медиального продольного пучка). Мышечная гипотония и мышечная слабость у разных пациентов были выражены в различной степени, но у всех – в большей мере и дольше сохранялись в ногах. Кроме того, следует обратить внимание на то, что, хотя сознание у пациентов с ПВЭ сохранено, почти у половины

пациентов (у 4 из 9) в первые 3-5 дней отмечались вялость, апатичность и резко негативная реакция на осмотр, дети отказывались разговаривать, неохотно шли на контакт. По мере проведения лечения эта симптоматика исчезала одной из первых, что можно рассматривать как один из ранних признаков выздоровления.

Достоверных отличий в клинике заболевания и продолжительности сохранения признаков ТМА в двух группах детей обнаружено не было: срок пребывания в стационаре составил 19,3±3,4 дня в 1-й группе и 19,3±2,3 дня – во 2-й. Это подтверждает тот факт, что необходимости в назначении противовирусной терапии (в частности-ацикловира) нет. Более того, даже назначение ГКС лишь облегчает течение заболевания и сокращает сроки болезни. В этом мы согласны с существующим в литературе мнением [2]. В качестве примера возможности самостоятельного выздоровления от ПВЭ приведем клинический случай.

Девочка, 5 лет, заболела ВО 8.11.10, заболевание протекало в типичной среднетяжелой форме. Высыпания продолжались 5 дней. 15.11.10 появилась выраженная слабость в ногах (не смогла встать с кровати) и руках. Не могла стоять даже с поддержкой. Температура не повышалась. С учетом того, что девочка за месяц до ВО перенесла серозный менингит, мать расценила эту симптоматику как проявление церебрастенического синдрома. Лечение не проводилось. К 21.11.10 исчезла слабость в руках и уменьшилась мышечная слабость в ногах, так что девочка начала ходить с поддержкой. 23.11.10 по направлению участкового педиатра ребенок был госпитализирован в ДИКБ с диагнозом «Постветряночный энцефалит?». При поступлении состояние средней тяжести. Сознание сохранено, девочка эмоционально лабильна. Отмечается среднеразмашистый горизонтальный нистагм в обе стороны. Выявляются рефлексы орального автоматизма. Слабость конвергенции справа. Девиация языка влево, мышечный тонус снижен. Сухожильно-периостальные рефлексы сохранены (D>S). Патологические рефлексы отсутствуют. Брюшные рефлексы снижены. В позе Ромберга неустойчива, ходит с поддержкой. Интенционный тремор при проведении пальцеиспытания. Ребенку назначены ацикловир (по 350 мг х 3 раза в день, внутривенно, в течение 9 дней) и дексазон (6 мг х 2 раза в день, внутривенно, на 4 дня с последующим постепенным снижением дозы и отменой препарата 2.12.10). Состояние девочки постепенно улучшалось. 3.12.10 еще имеет место некоторое нарушение координации, но при этом речь внятная, походка улучшилась, ходит самостоятельно. Рефлексы орального автоматизма и снижение брюшных рефлексов сохранилось вплоть до выписки.

Выписана 15.12.10 без нарушений координации.

Таким образом, поражения ЦНС на фоне ВО развиваются редко и в большинстве случаев протекают в виде ПВЭ. Ведущим в клинике этого осложнения является ТМА с соответствующей симптоматикой. Кроме того, на фоне преобладания мозжечковых нарушений у части больных отмечаются признаки поражения пирамидной системы: кортиконуклеарных и кортико-спинальных путей, а также

Таблица 2. Неврологические особенности ПВЭ у детей сравниваемых групп.

Показатель	Дети 1-й группы, n=6	Дети 2-й группы, n=3
Сознание	Сохранено	Сохранено
Нарушение координации, дн	8,8±2,2	9,7±4,2
Способность сидеть	Сохранена у 3 из 6	Сохранена у 1 из 3
Способность ходить	С поддержкой – 3 из 6	С поддержкой – 2 из 3
Пальцеиспытание	Не выполняли 4 из 6	Не выполняли 2 из 3
Пяточно-коленная проба	Не выполняли	Не выполняли
Смазанность речи, дн	4,0±0,7	3,7±1,9
Рвота, дн	1,8±0,5	1,0±0,6
Мышечная гипотония	У всех	У всех
Слабость конвергенции	У 2 из 6	У всех
Девиация языка	У 3 из 6	У всех
Сухожильные рефлексы	Сохранены	Сохранены
Рефлекс Бабинского	Слабо (+) у 4 из 6	Слабо (+) у 1 из 3
Рефлексы орального автоматизма	У 1 из 6	У 1 из 3
Менингеальные симптомы	У 1 из 6 – легкая ригидность затылочных мышц	У 1 – слабо (+)

легкая стволовая симптоматика. Мышечная гипотония и мышечная слабость у разных пациентов выражены в различной степени, но у всех – в большей мере и дольше сохраняются в ногах.. Признаки ПВЭ появляются после прекращения высыпаний обычно на 5-8-й день от начала ВО и связаны с иммунопатологическим воспалением. В клинической характеристике ПВЭ обращает на себя внимание отсутствие или слабая выраженность ССВО. При отсутствии признаков активной сопутствующей ВПГ-инфекции (по клиническим данным и данным ПЦР) нет необходимости в назначении этиотропной противовирусной терапии (ацикловира). Применение ГКС-терапии патогенетически обоснованно и может быть рекомендовано для ускорения выздоровления детей с ПВЭ. Существуют теоретические предпосылки для эффективного использования высоких доз ВВИГ в лечении ПВЭ, однако собственных данных пока недостаточно, для того, чтобы делать какие-то определенные выводы по этому поводу.

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. *Матвеев, В. А.* Инфекция, вызываемая varizella-zoster вирусом: учеб.-метод. пособие / В. А. Матвеев, В. В. Шевцова. Минск, 2009. 32 с.
4. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases* / [edited by] R. D. Feigin [et al.]; 6-th ed. 2009. Vol. 2. P. 2077 – 2088.
5. *Nelson textbook of pediatrics* / [edited by] R. M. Kliegman [et al.]; 18-th ed. 2008. P. 1366 – 1372.
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.

Поступила 27.06.2011 г.