

Обмен опытом
УДК: 340.631.7
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65>

Милуокский протокол — от идеи до реализации

Ф.И. Старков¹, В.В. Шалин², В.С. Миронов³, А.В. Миронов³

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза

³Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина, Пенза

Автор, ответственный за переписку: Владислав Витальевич Шалин, vladshalin190@gmail.com.

Аннотация. Несмотря на то, что бешенство в современном мире является редким спорадическим заболеванием, актуальность методов его лечения не подлежит сомнению, так как при отсутствии своевременной профилактики оно характеризуется 100%-ной летальностью. По состоянию на 2020 г. имеется около 70 случаев применения экспериментальных протоколов лечения бешенства, по данным Milwaukee Protocol Rabies Registry. Сама идея о том, что человеческий организм может должен сам справляться с вирусом, витала давно. Ещё до появления милуокского протокола были попытки лечения на стадии клинических проявлений. Первым стал Майкл Хаттвик из Центра контроля за инфекционными заболеваниями в Атланте, хотя научное сообщество до сих пор спорит, было ли это действительно бешенство. Суть данного протокола — это введение пациента в искусственную кому, введение противовирусных препаратов, симптоматическая терапия (антиколювусанты, ИВЛ и т.п.). На данный момент существует шестая версия Милуокского протокола (от 2018 г.), где даны общие рекомендации по его ведению, так как доказательная база слишком мала, чтобы можно было сделать какие-то общие выводы.

Ключевые слова: бешенство, вирус, лечение, Милуокский протокол.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Старков Ф.И., Шалин В.В., Миронов В.С., Миронов А.В. Милуокский протокол — от идеи до реализации. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(3):59-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65

Milwaukee Protocol — from idea to implementation

F.I. Starkov¹, V.V. Shalin², V.S. Mironov³, A.V. Mironov³

¹FGBOU VO «Bashkir State Medical University», Ufa

²PIUV – branch of FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia, Penza

³Clinical Hospital No. 6 n. a. G.A. Zakharin, Penza

Corresponding author: Vladislav V. Shalin, vladshalin190@gmail.com.

Abstract. Despite the fact that rabies in the modern world is a rare sporadic disease, the relevance of its methods of treatment is beyond doubt, since in the absence of timely prevention, it is characterized by 100% mortality. As of 2020, there are about 70 cases of experimental rabies treatment protocols according to the Milwaukee Protocol Rabies Registry. The very idea that the human body can cope with the virus itself has been around for a long time. Even before the advent of the Milwaukee protocol, there were attempts at treatment at the stage of clinical manifestations. The first was Michael Huttwick of the Center for Infectious Disease Control in Atlanta, although the scientific community is still arguing whether it was really rabies. The essence of this protocol is the introduction of a patient into an artificial coma, the introduction of antiviral drugs, symptomatic therapy (anticoagulants, mechanical ventilation, etc.). At the moment, there is the sixth version of the Milwaukee Protocol (from 2018), which provides general recommendations for its maintenance, since the material base is too small to draw any general conclusions.

Keywords: rabies, virus, treatment, Milwaukee Protocol.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Starkov F.I., Shalin V.V., Mironov V.S., Mironov A.V. Milwaukee Protocol — from idea to implementation. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(3):59-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65

Введение

Возбудитель бешенства — нейротропный вирус семейства *Rabdoviridae*, *Lyssavirus*. Он имеет пулевидную форму, достигает размера 80–180 нм. Нуклеокапсид вируса представлен однонитчатой РНК. Известны два варианта вируса: уличный (или «дикий»), циркулирующий в естественных условиях среди животных, и фиксированный,

применяемый для получения антирабических вакцин, а также естественные биофармацевтики вируса бешенства [1].

Цель исследования — оценить эффективность использования экспериментальных протоколов лечения бешенства на основании имеющихся литературных данных

Задачи:

1. Изучить предложенные методы лечения.

2. Проанализировать результаты терапии по Милуокскому протоколу.

Материалы и методы

Проведён анализ возможных методов лечения бешенства за последние 30 лет по научным источникам в следующих базах данных: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary.

Милуокский протокол

Сама идея о том, что человеческий организм может/должен сам справиться с вирусом, витала давно. Ещё до появления милуокского протокола были попытки лечения на стадии клинических проявлений. Первым стал Майкл Хаттвик из Центра контроля за инфекционными заболеваниями в Атланте, хотя научное сообщество до сих пор спорит, было ли это действительно бешенство.

10 октября 1970 г. в городскую больницу Атланты был доставлен 6-летний мальчик Мэтью Винклер, укушенный летучей мышью. Исследование летучей мыши показало, что она больна бешенством, но, несмотря на применение антирабической вакцины, у мальчика начались клинические признаки заболевания. Майкл Хаттвик предположил, что больного убивает слишком быстро развивающееся симптоматика. Его идея была в том, что необходимо лечить все симптомы в момент их возникновения и предотвратить их одновременное действие. Спустя три месяца ребёнок был выписан из больницы. На этот случай обратили внимание, но большинство врачей считали этот случай фальсификацией [2,3].

Первый официально зафиксированный случай полного излечения бешенства без проведения вакцинации произошёл в 2004 г. в штате Висконсин (США). 15-летняя Джинна Гис была укушена летучей мышью, но родители не обратили на это внимания и не обратились к врачу. Спустя 37 дней у неё развились симптомы бешенства, её состояние неуклонно ухудшалось. Врачи предложили попробовать экспериментальный метод лечения, и родители дали согласие. С помощью наркотических средств девочка была введена в состояние искусственной комы, затем ей ввели комбинацию противовирусных препаратов, ожидая, что иммунная система выработает достаточное количество антител. Через 7 дней врачи успешно вывели её из комы, а после 31 дня анализы показали отсутствие вируса в организме [4,5].

Впоследствии было проведено ещё несколько попыток использовать ту же процедуру лечения, а по состоянию на 2020 г. по этому протоколу было вылечено 35 человек.

Суть данного протокола — введение пациента в искусственную кому, введение противовирусных препаратов, симптоматическая терапия (антикольвусанты, ИВЛ и т.п.). На данный момент существует шестая версия Милуокского протокола (от 2018 г.), где даны общие рекомендации по его ведению, так как материальная база слишком мала, чтобы можно было сделать какие-то общие выводы [6,7].

Анализ клинических случаев

Выживаемость после лечения бешенства с индукцией комы. Статья от 16 июня 2005 г. сообщает о выживании 15-летней девочки после укуса летучей мыши и

развитии у неё клинических признаков бешенства. Вакцинация у пациентки не проводилась, она продолжала заниматься повседневными делами, пока спустя месяц у неё не появилась диплопия. На следующий день присоединилась тошнота и рвота без температуры, отмечалась атаксия и парез отводящего нерва. На четвёртый день появилось помутнение зрения, слабость в левой ноге, нарушение походки, также развилась лихорадка (38,8°C), невнятная речь, тремор левой руки. С последующим прогрессированием симптомов и укусом летучей мыши в анамнезе пациентки была госпитализирована [8].

В первый день госпитализации отмечалась лихорадка (38,2°C), угнетение сознания: больная могла выполнять лишь простые команды, скандирующая речь, двусторонний парез отводящего нерва, дизартрия, миоклонус, тремор левой руки и атаксия. Образцы сыворотки крови, спинномозговой жидкости, кожи затылка и слюны были отправлены в лабораторию для диагностики бешенства. МРТ и ангиография сосудов головного мозга патологии не выявили. В связи с появлением сиалореи с несогласованным глотанием была произведена интубация для защиты дыхательных путей. На второй день госпитализации результаты исследования показали наличие специфических к вирусу бешенства антител в спинномозговой жидкости и сыворотке крови. Попытки обнаружить вирус бешенства оказались безуспешными.

Были предложены хосписная помощь и экспериментальный протокол лечения. Несмотря на всю предоставленную информацию о возможных рисках такого лечения, родители пациентки дали своё согласие.

Лечение включало кетамин 2мг/кг/ч и мидазолам с 1% бензиловым спиртом 1-3,5мг/кг/ч для индукции комы, переливание эритроцитов для поддержания уровня гемоглобина более 10г/дл, соответствующей объёмной нагрузке и искусственной вентиляции легких, направленной на артериальную нормоксию и легкую гиперкапнию, оценка венозного насыщения и ближняя инфракрасная спектроскопия для оценки адекватной доставки кислорода, гепарин 10 ЕД/кг/ч профилактически, рибавирин 33мг/кг, затем 16мг/кг каждые 6 часов, амантадин 200мг/день.

В связи с появлением признаков гемолиза и ацидоза доза рибавирина была снижена до 8мг/кг в течение 9 доз, а мидазолама — до 1,5мг /кг/ч с добавлением фенобарбитала.

У пациентки были преходящие признаки как уменьшения, так и увеличения АДГ на 5–7-й день пребывания в стационаре. Также отмечено повышение уровня аминотрансферазы (52 МЕ/л), липазы (1193 ЕД/мл) и амилазы (288 ЕД/мл). Липаза и амилаза достигали пика на 15–18-й день (2532 ЕД/мл и 539 ЕД/мл соответственно), но без увеличения поджелудочной железы при проведении сонографии. Люмбальная пункция на 8-й день показала повышение уровня АТ к вирусу бешенства в люмбальной жидкости и сыворотки крови. Кетамин был уменьшен в течение 24 часов, а мидазолам был заменен на диазепам.

На 12-й день развилась лихорадка без лейкоцитоза и культуральных признаков инфекции, резистентная к антипиретикам и внешнему охлаждению. Несмотря на увеличение доз кетамина, диазепама и амантадина, высокая температура сохранялась, и лишь снижение комнатной

температуры на 15-й день последовало снижение температуры, дозы кетамина и диазепама были снижены, а приём амантадина продолжался в течение одной недели.

Начиная с 12-го дня начались улучшения: появились глубокие сухожильные рефлексы, моргание глаз в ответ на введение глазных капель, а также их движения на 14-й день, на 16-й день пациентка начала открывать рот и поднимать брови, на 19-й день она смогла двигать пальцами ног и сжимать кисти в ответ на команды.

На 31-й день больная была выведена из изоляции в связи с продолжающейся реакцией нейтрализующих АТ на вирус бешенства, а также невозможность обнаружить вирус в слюне. На 76-й день пациентка была выписана после курса реабилитации.

Бешенство человека (Альберта, Канада, 2007). В августе 2007 г. мужчина 73 лет был укушен летучей мышью в левое плечо во время сна в своём доме. За медицинской помощью не обращался, вакцинация ранее не проводилась. Первые клинические симптомы появились 14 февраля 2007 г., когда появилась боль в левом плече, имеющая корешковый характер, прогрессирующее течение и сопровождавшееся слабостью в левой руке. С 15 по 17 февраля мужчина обращался в местное отделение неотложной помощи, где ему вводили анальгетики [9].

21 февраля (7-й день заболевания) больной поступил в местную больницу с общей слабостью, дисфагией, анорексией. Через 48 часов появился миоклонус левой руки и затруднённое дыхание. Болезнь протекала с высокой температурой, гипоксией, гиперсаливацией, снижением уровня сознания. 23 февраля он был переведён в отделение реанимации с предполагаемым диагнозом «Аспирационная пневмония и сепсис», так как информация об укусе летучей мыши ещё не была получена.

Результаты КТ были без особенностей, анализ церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) показал отсутствие лейкоцитов и повышенный белок. Обзорная рентгенограмма грудной клетки выявило инфильтрат правой нижней доли, было начато лечение предполагаемой пневмонии антибиотиками широкого спектра действия. Несмотря на лечение, состояние больного продолжало ухудшаться, появилась аритмия, выраженная гемодинамическая лабильность, опистотонус, диффузная спастичность. В связи с этим у пациента на 12 день заболевания рассматривался диагноз «Бешенство». Детальный опрос родственников показал, что 6 месяцев назад мужчина был укушен летучей мышью.

Образец слюны на 15-й день заболевания подтвердил диагноз «Бешенство». Наличие вирусного антигена и вирусной РНК определяли с помощью прямого флуоресцентного теста на антитела и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

1 марта был введён антирабический иммуноглобулин (1200 ЕД в/м). После обсуждения с родственниками было принято начать лечение согласно недавно описанному Милуокскому протоколу [7].

Протокол включал в себя индукция искусственной комы, ожидание, пока адаптивный иммунитет разовьётся и очистит от вируса нервную систему, поддерживающую противовирусную и метаболическую терапию.

На 16-й день заболевания началось лечение: кетамин (2мг/кг) парентерально, мидазолам (0–20 мг/ч.),

рибавирин (560 мкг каждые 8 часов), амантадин (200мг/сут.).

Протокол был изменён, чтобы включить L-аргинин (35г каждые 24 часа), энтеральное введение тетрагидробиоптерина (150 мг каждые 8 часов), витамин С (500мг/сут.) для восполнения возможного дефицита и улучшения ауторегуляции мозгового кровотока.

Тяжёлая гемодинамическая лабильность постепенно улучшалась на ИВЛ. Антирабический IgG и IgM были обнаружены в сыворотке крови, а затем в ЦСЖ. Исходные анализы дали отрицательный результат на IgG и IgM. Появление IgM рассматривалось как ответ иммунный ответ организма.

На 46-й день заболевания больной был выведен из комы, однако неврологического восстановления не произошло, несмотря на обнаружение низких титров вируснейтрализующих антител (0,46-1,16 МЕ/мл) в ЦСЖ и нормальную церебральную перфузию. Уровни антител медленно возрастали, и на 69-й день болезни достигали 0,9/МЕ/мл. Помимо этого, снижалась выявляемость вируса бешенства: ДФА в биоптате кожи — отрицательный, ПЦР слюны показал небольшое количество РНК.

В этот же период у больного отмечались сердечные аритмии, вегетативная нестабильность, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гемолиз, связанный с рибавирином, вентиляторно-ассоциированная пневмония.

На 68-й день при проведении повторной МРТ была выявлена аномалия коры головного мозга, белого вещества, базальных ганглиев и таламуса. Клиническое обследование, включая тест на апное, показал смерть мозга. Жизнеобеспечение было прекращено 26 апреля, и пациент умер. Окрасивание аутопсии ствола головного мозга и коры головного мозга с помощью ДФА показало обилие включений вируса бешенства. Эти результаты были подтверждены ОТ-ПЦР. При микроскопическом исследовании выявлена обширная и практически полная утрата корковых нейронов, тогда как в мозжечке и стволе сохранились нейроны.

Бешенство человека (Миссури, 2008). 19 ноября, 55-летний мужчина почувствовал зуд в левом ухе, который распространился на левое лицо и ухо. 21 ноября появилась лёгкая боль в груди, и он обратился за неотложной помощью. Был исключён инфаркт миокарда и пациента выписали с указаниями вернуться, если симптомы начнут ухудшаться. На следующий день мужчина вернулся с жалобами на панические атаки, беспокойство, связанное с глотанием воды. Также он сообщил, что 4–6 недель назад его укусила летучая мышь за мочку левого уха. Был назначен антирабический иммуноглобулин (15,4 мл) и антирабическая диплоидная клеточная вакцина (1 мл). Несмотря на произведённую профилактику, симптомы заболевания продолжали прогрессировать и больной 24 ноября был госпитализирован в специализированное лечебное учреждение. При люмбальной пункции была получена ЦСЖ с содержанием глюкозы 78 мг/дл (норма = 50–80 мг/дл), белка 39 мг/дл (норма = 15–45 мг/дл), 6 эритроцитов/мм³ (норма = 0) и 1 лейкоцит/мм³ (норма = 0–3 клетки/мм³), преобладание лимфоцитов 68%, моноцитов 26% и нейтрофилов 6%. Сыворотка, спинномозговая жидкость, биопсия кожи затылка и слюна были

собраны и отправлены 24 ноября и диагноз бешенства был подтвержден через двое суток [10].

25 ноября началось лечение согласно Милуокскому протоколу: индукция комы, амантадин. 26 ноября — атропин и дофамин в связи с резвившейся брадикардией и гипотонией. 28 ноября дофамин был заменён на нордреналин, диуретики в связи с повышенным внутричерепным давлением. 29 ноября был переведён на диализ, так как развилась ОПН с лактоацидозом. 30 ноября были обнаружены признаки вклинения головного мозга. Пациент был отключен от системы жизнеобеспечения.

Гистологическое исследование головного мозга выявило эозинофильные плазматические включения в гиппокампе, базальных ядер и клеток Пуркинье.

Восстановление пациента от клинического бешенства. Во время церковной службы в сентябре девочку укусила летучая мышь в указательный палец левой руки. За медицинской помощью она не обращалась, антирабическая вакцина не вводилась. Примерно через 1 месяц после укуса у неё появились жалобы на утомляемость и онемение левой руки, затем, спустя 2 суток, появилась диплопия. На 3-й день болезни присоединилась тошнота, рвота, частичный паралич отводящего нерва. МРТ и МРА не выявили патологии, пациентка была отправлена домой. На 4-е сутки симптомы сохранились и она была переведена в местную больницу. При поступлении лихорадка отсутствовала, сознание было сохранено, девочка могла выполнять команды. Люмбальная пункция выявила количество лейкоцитов в 23 клетки/мкл (норма — 0 клеток/мкл) с 93% лимфоцитов, количество эритроцитов — 3 клетки/мкл (норма — 0 клеток/мкл), концентрация белка — 50 мг/дл (норма — 15–45 мг/дл) и концентрация глюкозы — 58 мг/дл (норма — 40–70 мг/дл). В течение следующих 36 часов у неё были невнятная речь, нистагм, тремор левой руки, повышенная вялость, температура 102°F (38,9°C) [11].

На 6 день заболевания из анамнеза было выяснено, что примерно месяц назад её укусила летучая мышь. Больная была переведена в специализированное учреждение. При поступлении у неё была температура 100,9°F (38,3°C), нарушение мышечной координации, затруднённая речь, двоение в глазах, миоклонус и тремор в левой руке. Она была несколько ошеломлена, но адекватно отвечала на вопросы и выполняла команды. В связи с гиперсаливацией была произведена интубация. Анализ сыворотки и ЦСЖ выявили специфические антитела к вирусу бешенства. Идентифицировать вирус не удалось.

Ведение пациента состояло из поддерживающей терапии, нейропротективных мероприятий, включающих медикаментозную кому, ИВЛ, противовирусную терапию (рибавирин).

Больная находилась в коме 7 дней. В течение этого периода люмбальная пункция показала антирабического IgG с 1:32 до 1:2048. На 33-й день заболевания её экстубировали. Через 3 дня была переведена в реабилитационное отделение. По состоянию на 17 декабря отмечалось стойкое улучшение. Прогноз её полного выздоровления неизвестен.

Бешенство человека — Индиана и Калифорния, 2006. **Индиана.** 30 сентября 2006 г. у 10-летней девочки появились боли в левой руке, сыпь на коже и конечностях. 3 октября присоединилась рвота, усилилась боль, появилось

онемение рук. При обращении 4 октября обследование не выявило патологии. Через 3–5 дней речь стала трудно-разборчивой, снизился аппетит, появились боль в горле и шее, поднялась температура, больная стала раздражительной и возбуждённой.

8 октября неврологический статус стал очевидным, девочка была переведена в специализированное учреждение. Из клинических проявлений отмечались невнятная речь, трудности с глотанием, прерывистые моменты бодрствования, вялость. Из-за затруднённого дыхания и низкой сатурации пациентка была интубирована и переведена на ИВЛ. Была выполнена люмбальная пункция, показывающая количество лейкоцитов 26 клеток/мм³ (норма — 0–7 клеток/мм³), количество эритроцитов — 1 клетка/мм³ (норма — 0 клеток/мм³), уровень белка — 28 мг/дл (норма — 15–45 мг/дл) и уровень глюкозы — 89 мг/дл (норма — 40–70 мг/дл). Ванкомицин, цефотаксим и ацикловир вводили по поводу предварительного диагноза «Менингоэнцефалит». На второй день госпитализации у больной появились эпизоды вялости, сонливости, генерализованной гиперемии кожи (связанной с введением ванкомицина), гиперсаливации [12].

Детальный расспрос показал, что в июне 2006 г. девочка могла получить царапину или укус животного (какого — неизвестно), однако, несмотря на интубацию, пациентка смогла указать, что её укусила летучая мышь. В тот же день сыворотка, слюна, спинномозговая жидкость и биопсия кожи с затылка (проба воротничкового пространства) были отправлены в лабораторию для вирусологического тестирования на бешенство. Тест на антитела к вирусу бешенства в сыворотке был положительным. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), проведённая на образцах слюны и кожи, также дала положительный результат на ампликоны вируса бешенства, а прямое окрашивание биопсии кожи флуоресцентными антителами (DFA) дало положительный результат на обнаружение антигенов вируса бешенства. Пациентка не получала вакцину против бешенства.

После подтверждения бешенства был начат Висконсинский протокол лечения: фенобарбитал, мидазолам, кетамин, амантадин, рибавирин (внутривенно в соответствии с протоколом исследования нового препарата), коэнзим Q10, L-аргинин, тетрагидробиоптерин и витамин С также вводили в попытке пополнить запасы нейротрансмиттеров.

Во время госпитализации у больной развились множественные осложнения, в том числе повышение внутричерепного давления, приступы несахарного диабета, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ), обратимый панкреатит, вторичный по отношению к рибавирину, тромбоз внутричерепных венозных синусов, церебральные и мозжечковые грыжи. Несмотря на снижение дозы седативных препаратов, больная так и не пришла в сознание. Из-за ухудшения клинического состояния и неблагоприятного прогноза система жизнеобеспечения была прекращена. Девочка умерла 2 ноября 2006 г., на двадцать шестой день госпитализации. Антиген вируса бешенства был обнаружен в ткани головного мозга, собранной посмертно.

Калифорния. 15 ноября 2006 г. у 11-летнего мальчика появились боль в горле, усталость, лихорадка. В вечер

16 ноября его доставили в отделение неотложной помощи больницы с чувством стеснения в груди, дисфагией и бессонницей. У него была тахикардия (128 уд./мин.) и гипертония (148/99 мм рт. ст.), но не лихорадка; его частота дыхания и уровень насыщения кислородом были нормальными. В течение следующих нескольких часов в отделении неотложной помощи у мальчика наблюдались нерегулярные движения губ и рта, галлюцинации и возбуждение. Были отмечены связанные с бешенством признаки, такие как аэрофобия, гидрофобия, обильное слюноотделение и обильные выделения из полости рта, и он был доставлен в педиатрическую больницу третичного уровня.

Больной был госпитализирован в детское отделение интенсивной терапии. У него было обильное слюноотделение, и ему потребовалась интубация трахеи, а также периодическое изменение психического состояния. В отделении неотложной помощи и впоследствии в отделении интенсивной терапии у пациента возникла гемодинамическая нестабильность, связанная с введением седативных средств, и ему потребовалась сердечная реанимация. Электрокардиограмма показала синусовую тахикардию с диффузными изменениями ST-T, а эхокардиограмма показала высокое системное сосудистое сопротивление и вторичную кардиомиопатию. Люмбальная пункция показала количество лейкоцитов — 8 клеток/мм³, количество эритроцитов — 0 клеток/мм³, уровень белка — 25 мг/дл, уровень глюкозы — 128 мг/дл. На основании анамнеза, клинических признаков и симптомов пациенту в первый день пребывания в больнице были назначены инфузии кетамина и мидазолама для контроля дизавтономии, как описано в Висконсинском протоколе лечения бешенства [13]. Антигены вируса бешенства были обнаружены в материалах из роговицы с помощью DFA 18 ноября. Было начато внутривенное введение рибавирина и энтеральное введение амантадина, тетрагидробиоптерина и вводили коэнзим Q10. Из анамнеза заболевания было выявлено, что мальчика укусила собака, когда он жил на Филиппинах примерно 2 года назад. Антирабическая вакцина не вводилась.

РНК вируса бешенства была обнаружена с помощью ОТ-ПЦР в образцах слюны пациента, полученных на 3-й день госпитализации. Антиген вируса бешенства был обнаружен с помощью DFA в биопсии воротникового пространства, полученной на 4-й день госпитализации. Серологическое исследование на наличие антител к вирусу бешенства проводилось ежедневно с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа и было отрицательным до 12-го дня госпитализации, когда был обнаружен титр IgG 1:128. На следующий день титр сывороточного IgG увеличился до 1:256, а титр IgM составил 1:10. IgG к вирусу бешенства впервые обнаружены в спинномозговой жидкости на 14-е сутки госпитализации с титром 1:8. Повторная биопсия шеи была выполнена на 20-й день госпитализации для оценки элиминации вируса.

Во время госпитализации у пациента наблюдались множественные осложнения, в том числе вегетативная лабильность, синдром неадекватной секреции АДГ, почечная недостаточность, поверхностный тромбоз левой нижней конечности, спазм мозговых артерий, субклинические судороги, умеренное повышение уровня ферментов поджелудочной железы, связанное с рибавирином,

а также прогрессирующая блокада сердца, требующая трансвенозной кардиостимуляции. Церебральную перфузию контролировали ежедневно с помощью транскраниальной доплерографии. Дополнительная противосудорожная терапия была начата на 18-й день госпитализации из-за судорог. Непрерывная ЭЭГ указывала на всплески электрической мозговой активности, за которыми следовала небольшая мозговая активность, и к 21-му дню госпитализации указывалось, что мозговая активность почти не сохранилась. Результаты транскраниальной доплерографии оставались в пределах нормы.

На 24-й день госпитализации у больного развился несахарный диабет, а на ЭЭГ электрическая активность головного мозга практически отсутствовала. Компьютерная томография черепа в тот же день показала потерю дифференцировки серо-белой границы головного мозга и диффузный отёк головного мозга. Транскраниальная доплерография показала высокий резистивный индекс без диастолического кровотока. Инфузия мидазолама была прекращена. 13 декабря, на 27-й день госпитализации, система жизнеобеспечения была отключена и пациент умер. Антиген вируса бешенства был обнаружен в ткани головного мозга, собранной посмертно.

Несоблюдение Милуокского протокола у ребенка, больного бешенством. В ноябре 2006 г. 11-летний мальчик из Филиппин поступил в отделение неотложной помощи по месту жительства с симптомами, напоминающими бешенство. Двумя годами ранее пациент был укушен собакой на Филиппинах и не получил вакцины против бешенства или другой постконтактной профилактики. Клиническая картина включала в себя боль в горле, лихорадку и утомляемость, вслед за которой последовали прогрессирующая одышка, дисфагия и бессонница. В отделении неотложной помощи у него развились нерегулярные движения рта, зрительные галлюцинации, возбуждение, аэрофобия и гиперсаливация. При госпитализации психическое состояние менялось от крайнего возбуждения до оглушения. Выраженная частота сердечных сокращений и вариабельность артериального давления были совместимы с тяжёлой дизавтономией. Была произведена интубация. После приёма тиопентала натрия у него развилась тяжёлая брадикардия, что потребовало короткой сердечно-лёгочной реанимации (СЛР). В связи со спазмами глотки и диафрагмы была назначена нервно-мышечная блокада [13].

При поступлении в отделение интенсивной терапии, одновременная тяжёлая вариабельная артериальная гипертензия и частота сердечных сокращений свидетельствовали о нервно-опосредованном катехоламиновом шторме. Эхокардиограмма выявила тяжёлую вторичную дисфункцию левого желудочка. При нагрузке фосфениптоином у пациента развилась вторая кратковременная брадикардия, которая снова ответила на СЛР. В течение 4 дней была произведена инотропная терапия. Кому вызывали инфузиями кетамина и мидазолама, как рекомендовано в МП (версия 1.1), при подозрении на бешенство.

На 1-й день госпитализации прямая реакция иммунофлуоресценции выявило антиген вируса бешенства в материале из роговицы; серологические исследования сыворотки и спинномозговой жидкости были отрицательными. В образце слюны на 3-й день молекулярное

тестирование, проведённое в Центрах по контролю и профилактике заболеваний, выявило РНК вируса бешенства, генетически соответствующую бешенству филиппинских собак. Иммуноглобулин G против бешенства был впервые обнаружен с помощью непрямой иммунофлуоресценции в сыворотке и спинномозговой жидкости на 11-й и 13-й день соответственно. Первоначальная биопсия воротникового пространства была положительной с помощью прямой реакции иммунофлуоресценции на 3-й и снова на 19-й дни.

На первом дне после постановки диагноза бешенства и после обсуждения были начаты внутривенное введение рибавирина и энтерального амантадина, тетрагидробиоптерина, коэнзима Q10 и аскорбиновой кислоты. Все последующие титрования и модификации МП производились при непосредственной консультации с главным исследователем МП.

При терапевтической коме дизагнозия неуклонно улучшалась. Учитывая опасения развития электрического молчания мозга, вазоспазма и отёка, был начат интенсивный неврологический мониторинг. Это включало непрерывную электроэнцефалограмму, непрерывное измерение церебрального регионарного насыщения кислородом с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области и ежедневную транскраниальную доплерографию.

Терапия, нацеленная на вазоспазм, включала возрастающие дозы сапроптерина, за которыми следовали милринон и L-аргинин. Серийная ЭЭГ показала замедление, прогрессирующее до подавления вспышек на 13 день; противосудорожная профилактика включала фосфенитоин, мидазолам и фенобарбитал. На 15-й день зрачки стали фиксированными и расширенными. На 17-й день развились длительные электрографические припадки. На 21-й день топирамат вводили по поводу мультифокальных спайков; впоследствии ЭЭГ стала изоэлектрической. Лекарства, потенциально ответственные за этот вывод, были отменены. Компьютерная томография на 24-й день выявила выраженный отёк головного мозга; предшествующая нейровизуализация, включая КТ на 1-й и 13-й дни наряду с магнитно-резонансной томографией на 6-й и 12-й дни была нормальной. Биопсия правой лобной доли на 25-й день показала периваскулярную манжету с лимфоцитами, распространяющимися в окружающий мозг и ассоциированную микроглию, соответствует энцефалиту. Поддержка на 27-й день была прекращена.

Госпитальное течение включало множественные вторичные осложнения, ранее описанные при бешенстве: транзиторную гипонатриемию, гемидиафрагмальный паралич, панкреатит, гипотиреоз и блокаду сердца, требующую трансвенозной электрокардиостимуляции. Дополнительные осложнения включали вентилятор-ассоциированную пневмонию и периферический тромбофлебит.

Вскрытие показало отёк головного мозга с диффузным лимфоцитарным энцефалитом и обширной потерей нейронов в коре, при этом многие остаточные нейроны подверглись некрозу. В мозжечке обнаружена обширная потеря клеток Пуркинье и нейронов внутренних зернистых клеток. Были идентифицированы тельца Бабеша-Негри. Также были замечены рассеянные микроинфаркты и небольшие периваскулярные кровоизлияния, возможно, представляющие собой компонент вазоспазма и связанной с ним тромбоэмболии. В целом патология показала признаки тяжёлого лимфоцитарного энцефалита с наложенной вторичной гипоксически-ишемической энцефалопатией. Центр по контролю и профилактике заболеваний подтвердил наличие вируса бешенства в тканях головного мозга с помощью прямой реакции иммунофлуоресценции и молекулярных исследований.

Критика Милуокского протокола

Несмотря на задокументированные случаи успешного лечения бешенства с помощью Милуокского протокола, некоторые авторы считают, что данный протокол лечения неэффективен и не должен использоваться.

К примеру, авторы статьи от 7 декабря 2015 г. считают, что данный протокол лечения требует полного пересмотра. Ими был проведён обзор литературы с 2005 (начало разработки протокола) по 2015 гг. Критериями включения были энцефалит бешенства, проспективные или ретроспективные исследования, любой размер исследования и любой язык.

Всего за описываемый ими период было пролечено 29 больных энцефалитом бешенства. Сообщалось, что только два пациента, получавших лечение в течение этого периода, выжили. Однако в обоих этих случаях у пациентов не вырабатывались нейтрализующие антитела к вирусу бешенства, что, по мнению авторов статьи, вызывает серьёзные сомнения в том, действительно ли у этих людей был энцефалит бешенства.

Заключение

По состоянию на 2022 г. бешенство до сих пор является абсолютно смертельным заболеванием при развитии клинических симптомов. Создание Милуокского протокола дало надежду на возможность лечения таких пациентов, однако последующие задокументированные случаи дают достаточно неутешительные прогнозы в его отношении. В первую очередь это связано со слабостью научного обоснования: ни один этап лечения практически не подтверждается научными данными в литературе. Данный протокол требует полного пересмотра, хотя он и является последней надеждой для данной группы пациентов. Для этого необходимо более детальное изучение патогенеза заболевания, увеличение количества исследований на животных моделях, а также создание новых подходов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Змушко Е.И., Шувалова Е.П., Беляева Т.В., Белозеров Е.С. *Инфекционные болезни*. Учебник для студентов медицинских вузов. 2015

Zmushko E. I., Shuvalova E. P., Belyaeva T. V., Belozеров E. S. *Infectious diseases*. Textbook for medical university students. 2015. (In Russ.)

2. Caicedo Y, Paez A, Kuzmin I, Niezgodna M, Orciari LA, et al. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(5):520-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000624>
3. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2017;22(6):295-305. Nikiforov V.V., Avdeeva M.G. Rabies. Current issues. *Epidemiology and infectious diseases.* 2017;22(6):295-305. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-295-305>.
4. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2508-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050382>
5. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies. A case report. *Ann Intern Med.* 1972;76(6):931-42. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-76-6-931>
6. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwal PL, Staudt SR, et al. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):223-33. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.08.021>
7. Bhatt DR, Hattwick MA, Gerdson R, Emmons RW, Johnson HN. Human rabies. Diagnosis, complications, and management. *Am J Dis Child.* 1974;127(6):862-9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110250088013>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies--Alberta, Canada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(8):197-200. PMID: 18305449.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies - Missouri, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Nov 6;58(43):1207-9. PMID: 19893481.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--Wisconsin, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(50):1171-3. PMID: 15614231.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies--Indiana and California, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(15):361-5. PMID: 17443120.
12. Aramburo A, Willoughby RE, Bollen AW, Glaser CA, Hsieh CJ, et al. Failure of the Milwaukee protocol in a child with rabies. *Clin Infect Dis.* 2011;53(6):572-4. <https://doi.org/10.1093/cid/cir483>
13. Zeiler FA, Jackson AC. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):44-51. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.331>

Информация об авторах

Фёдор Игоревич Старков, клинический ординатор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа. fed.starkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5337-1638>

Владислав Витальевич Шалин, клинический ординатор Пензенского института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза. vladshalin190@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Владимир Сергеевич Миронов, заведующий отделением, врач травматолог-ортопед ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина», Пенза. mvs783@yandex.ru

Александр Владимирович Миронов, врач травматолог-ортопед ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина», Пенза. mir.on.off.mironov@yandex.ru

Вклад авторов

Вклад авторов в написание работы равнозначен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Fyodor I. Starkov, clinical resident of Bashkir State Medical University, Ufa. fed.starkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5337-1638>

Vladislav V. Shalin, clinical resident of Penza Institute of Advanced Training of Doctors is a branch of the Federal State Budgetary educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Penza. vladshalin190@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Vladimir S. Mironov, Head of the department, traumatologist-orthopedist of «Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin», Penza. mvs783@yandex.ru

Alexander V. Mironov, traumatologist-orthopedist of «Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin», Penza. mir.on.off.mironov@yandex.ru

Authors' contribution

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

Поступила в редакцию / *Received:* 28.05.2023

Доработана после рецензирования / *Revised:* 08.06.2023

Принята к публикации / *Accepted:* 30.06.2023