

Случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет

Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.В. Власюк, Е.С. Егорова

A case with fatal outcome in an 8-year-old child with varicella meningoencephalitis

N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, V.V. Vlasjuk, E.S. Egorova

НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

Приведены сведения о частоте и характере неврологических осложнений у 174 детей в возрасте от 3 мес до 17 лет, больных ветряной оспой. Представлены особенности течения церебеллярной и церебральной форм поражения мозга при ветряной оспе у детей. Описан случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у 8-летнего ребенка и определены возможные причины, которые способствовали неблагоприятному исходу.

Ключевые слова: дети, ветряная оспа, осложнения, ветряночный менингоэнцефалит, летальный исход.

The paper contains information on the frequency and character of neurological complications in 174 children aged 3 months to 17 years with varicella. It also shows the specific features of cerebellar and cerebral forms of brain varicella affection in children. A case with fetal outcome is described in an 8 year-old child with varicella meningoencephalitis and possible causes which may lead to this poor outcome are determined.

Key words: children, varicella, complications, varicella meningoencephalitis, fetal outcome.

Ветряная оспа — инфекционное заболевание, преимущественно встречающееся в детском возрасте и вызываемое ДНК-содержащим вирусом варицелла-зостер, который относится к подсемейству альфа-герпесвирусов. Частота неврологических осложнений при ветряной оспе, среди которых наиболее значимым является ветряночный энцефалит, по данным литературы, составляет от 0,1 до 7,5%. В патогенезе развития неврологических поражений большинство авторов рассматривают как инфекционные, так и аллергические механизмы, приводящие к отеку и васкулопатии. Известно, что течение и исходы ветряночных энцефалитов в большинстве случаев благоприятные и летальные исходы регистрируются нечасто [1—3].

С 1999 по 2008 г. в клинику нейроинфекций НИИ детских инфекций были госпитализированы 174 ребенка в возрасте от 3 мес до 17 лет с подозрением на ветряночный энцефалит, из них подтвержденные случаи неврологических осложнений при ветряной оспе составили 39% (68 детей). У остальных больных диагноз

был изменен на другие инфекционные нозологические формы, развивающиеся параллельно с ветряной оспой. Так, наиболее часто возникали острые респираторные вирусные заболевания (у 54,7% детей) и гастроэнтериты (у 16,6%), несколько реже — лакунарные ангины (у 11,1%), инфекционный мононуклеоз (у 6,3%). Редкими были случаи остеомиелита (у 1 ребенка), флегмоны шеи (у 1), поли- и моноартриты (у 2).

Из 68 детей с подтвержденными случаями неврологических осложнений при ветряной оспе синдром энцефалита выявлен у 83,8% детей, реже были диагностированы невропатия лицевого нерва (у 5,9%), серозный менингит (у 5,9%), полирадикулоневрит (у 2,9%), а у 1 ребенка наблюдалось развитие субарахноидального кровоизлияния. Неврологические осложнения у наших пациентов развивались со 2-го по 11-й день от начала сыпи, у 57,7% они возникали с 4-го по 6-й день. Возраст детей с ветряночными энцефалитами колебался от 1 года до 15 лет, но наиболее многочисленной (45,6%) была группа больных от 4 до 6 лет.

У детей с энцефалитами в основном (у 94,7%) встречалась церебеллярная форма заболевания, при которой наблюдались мозжечковые нарушения в виде статической и динамической атаксии, скандированной речи, горизонтального нистагма на фоне повышения температуры у половины пациентов. Общемозговая симптоматика отличалась развитием головной боли, повторных рвот и головокружения у 92,6% больных и воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости в виде синдрома серозно-

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 5:82–85

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора НИИ детских инфекций

Иванова Галина Петровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы

Власюк Василий Васильевич — д.м.н., вед. научн. сотр., рук. отдела тканевых и патоморфологических методов исследования

Егорова Екатерина Сергеевна — аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы

197089 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9

го менингита у 72,2%. Нарушение сознания до уровня оглушения было нехарактерным при данной форме заболевания и отмечалось только у 14,8% детей. Исходом церебеллярной формы болезни во всех случаях было полное выздоровление в течение 3—4 нед.

Более редко, как по данным литературы, так и в наших наблюдениях, встречалась церебральная форма ветряночного энцефалита, развившаяся только у 3 пациентов. Заболевание в этих случаях характеризовалось нарушением сознания до сопора-комы и судорожным синдромом в 66,6% случаев. Мозжечковые нарушения также отмечались у 66,6% детей, но в дальнейшем не имели решающего значения. После восстановления сознания у детей наблюдалось формирование параличей (у 2), сенсомоторной афазии (у 1), имеющих полный обратный регресс на фоне лечения. Исходом данной формы явилось формирование симптоматической эпилепсии у 1 пациента.

Учитывая имеющийся у нас опыт относительно благоприятных исходов при данной патологии, считаем целесообразным рассмотреть причины летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет. Приводим клиническое наблюдение больного, госпитализированного в НИИ детских инфекций 19.12.2007 г. и умершего 28.12.2007 г.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от 1-й беременности и срочных родов путем кесарева сечения из-за слабости родовой деятельности. На 4-е сутки после рождения ребенок был переведен в детскую городскую больницу № 1 для лечения гипоксически-ишемического поражения ЦНС и геморрагической болезни новорожденных; находился в стационаре в течение 3 нед. В дальнейшем мальчик развивался по возрасту. Простудными заболеваниями болел с частотой 3—4 раза в год. В июне 2006 г. по поводу осложненного течения первой ревакцинации БЦЖ в виде свищевой формы холодного абсцесса получал лечение в детской инфекционной больнице № 3. Находясь в инкубационном периоде ветряной оспы, 02.12.2007 г. был привит против гепатита В.

Ветряной оспой заболел 11.12.2007 г., заболевание началось с повышения температуры до 37,5°C, появления не обильной ветряночной сыпи на туловище. В начале заболевания ветряной оспой ребенок имел контакт в семье по ОРВИ. До 15.12.2007 г. у мальчика ежедневно появлялись новые элементы сыпи и сохранялся субфебрилитет. С 16 по 17 декабря наблюдалось улучшение самочувствия, однако 18 декабря (7-е сутки заболевания) произошло ухудшение состояния, что проявилось повышением температуры до 39,3°C, повторной рвотой, головной болью. Больной был госпитализирован в НИИ детских инфекций 19 декабря в 2 ч ночи с диагнозом: ветряночный энцефалит (?). ОРВИ с менингеальными явлениями (?). Состояние было расценено как среднетяжелое за счет симптомов интоксикации и внутричерепной гипертензии

(положительные менингеальные симптомы, головная боль, рвота). С момента поступления установлен диагноз ветряночного энцефалита, и больному был назначен зовиракс внутривенно капельно из расчета 30 мг на 1 кг массы тела в сутки, диакарб и аспаркам в возрастной дозе. В связи с необходимостью изоляции мальчик был направлен в отдельный бокс реанимационного отделения.

На следующие сутки (19.12.2007 г.), несмотря на начатую терапию, у больного появилась очаговая (мозжечковая) неврологическая симптоматика: нистагм, атаксия статическая и динамическая. Исследование цереброспинальной жидкости выявило признаки серозного менингита (цитоз 333/3 смешанного характера: моноцитов 123, нейтрофилов 138, макрофагов 2), нормальное содержание белка — 0,253 г/л. В клиническом анализе крови от 19.12.2007 г. был обнаружен лейкоцитоз до $19,4 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом (палочкоядерные 11%, сегментоядерные 69%), лимфопения 17%, увеличение СОЭ — 22 мм в час. У больного развились тонико-клонические судороги длительностью 5 мин, купированные введением седуксена. Проводилась коррекция терапии, назначен депакин из расчета 30 мг на 1 кг массы тела в сутки, цефотаксим 100 мг на 1 кг массы тела в сутки и дексазон внутривенно капельно 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки.

На следующий день (20 декабря) состояние ребенка расценивалось как тяжелое: сохранялись лихорадка (38,5—39°C), менингеальные и очаговые симптомы. В клиническом анализе крови наблюдалось нарастание воспалительных изменений: лейкоцитоз $20,7 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ 50 мм в час, сохранялись нейтрофилез (палочкоядерные 11%, сегментоядерные 66%) и лимфопения (23%). В крови методом иммуноферментного анализа от 20.12.2007 г. выявлены антитела IgM (+), IgG (+) к вирусу ветряной оспы. На следующие сутки (21 декабря) у больного симптомы отека головного мозга стали более выраженными — периодически появлялось возбуждение, сменявшееся периодами сонливости, развилась двусторонняя пирамидная симптоматика (симптом Бабинского). Была усилена дегидратационная терапия (манитол 0,5 г/кг), гормональная терапия (метипред 10 мг/кг 1 раз в сутки) и противовирусная терапия (интераль по 1 000 000 ЕД 1 раз в сутки).

Несмотря на изменения в терапевтической тактике, 22 декабря в 9 ч в связи с нарастанием симптомов отека головного мозга и повторными судорогами больной был переведен на искусственную вентиляцию легких. Доза зовиракса увеличена до 15 мг/кг 3 раза в день. На следующие сутки появились симптомы височно-тенториального вклинения в виде анизокории ($S > D$). С 24 декабря состояние больного крайне тяжелое — кома 3 (зрачки широкие, отсутствие реакции на свет, арефлексия, гипотония, полиурия, гипернатриемия ввиду неадекватной секреции анти-

диуретического гормона, гипотермия). При дуплексном сканировании сосудов головного мозга выявлено снижение кровотока по среднемозговым артериям с обеих сторон. В последующие дни состояние оставалось прежним, нарастали нарушения гемодинамики, 28 декабря в 10 ч 30 мин на фоне прогрессирующей недостаточности кровообращения (брадикардия, гипотензия) констатирована биологическая смерть.

При патологоанатомическом исследовании в головном мозге выявлен выраженный отек с височнотенториальным вклинением (слева) и вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Ткань моста и продолговатого мозга дряблая, на разрезе серо-белая с мелкими очагами кровоизлияний. Оболочки мозга блестящие. В глубине отдельных борозд имеются очаговые кровоизлияния, переходящие на паренхиму. При микроскопическом исследовании обнаружены явления васкулита в основном мелких сосудов (артериол, венул) с преимущественным поражением продолговатого мозга и моста. Небольшие очаги васкулита выявлены в оболочках полушарий мозга и мозжечка, а также в белом веществе больших полушарий. Воспалительные изменения определялись в оболочках и верхних сегментах спинного мозга. Инфильтраты были представлены в основном лимфоцитами и моноцитами и располагались вокруг сосудов с образованием муфт (рис. 1). В окружающем веществе мозга определялись очаги полного и неполного некроза, сетчатый отек, дегенерация аксонов с образованием аксональных шаров, пролиферация астроцитов и микроглиоцитов. Нейроны ядер ствола мозга и коры с выраженными ишемическими изменениями, участками выпадения и появления клеток-теней (рис. 2). Клетки эпендимы имели признаки акцидофильной дегенерации.

В легких определялась очаговая десквамативная, местами катарально-десквамативная пневмония вирусно-бактериальной этиологии. В бронхах вы-

являлись выраженные поражения, характерные для парагриппа. В сердце — интерстициальный миокардит, в почках — интерстициальный нефрит, в печени — лимфомоноцитарная инфильтрация по ходу портальных трактов с тяжелыми перипортальными поражениями ядер гепатоцитов с их пузырьковидным набуханием и конденсацией хроматина на периферии ядер. Следует отметить одинаковый клеточный состав инфильтратов в головном мозге и внутренних органах, причем с тенденцией их концентрации вокруг мелких сосудов с последующим распространением в интерстициальной ткани.

При посмертном исследовании крови методом реакции торможения гемагглютинации к парагриппу — титр 1:80. Иммуноферментный анализ выявил IgG к вирусу герпеса 1-го типа — 1,501 ед., IgG к цитомегаловирусу — 1,942 ед. При иммуногистохимическом исследовании мазков с поверхности разреза легких обнаружена выраженная экспрессия антигенов вирусов герпеса 1-го типа и цитомегалии. Полученные данные свидетельствуют о генерализации у больного с ветряной оспой трех вирусных инфекций: герпетической 1-го типа, цитомегаловирусной и парагриппа. Воспалительный процесс в ЦНС и внутренних органах происходил на фоне приобретенной иммунной недостаточности, что подтверждается акцидентальной трансформацией тимуса 4-й степени, убылью лимфоцитов в Т- и В-зависимых зонах селезенки и лимфоузлов с опустошением реактивных центров фолликулов. Смешанную генерализованную вирусную инфекцию можно рассматривать как фоновое заболевание, усугубившее течение ветряной оспы и ее ведущего осложнения — менингоэнцефаломиелита.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание — ветряная оспа, генерализованная форма; фоновое заболевание — генерализованная смешанная вирусная инфекция (парагрипп, герпес 1-го типа, цитомегалия); осложнения — менингоэнцефаломиелит

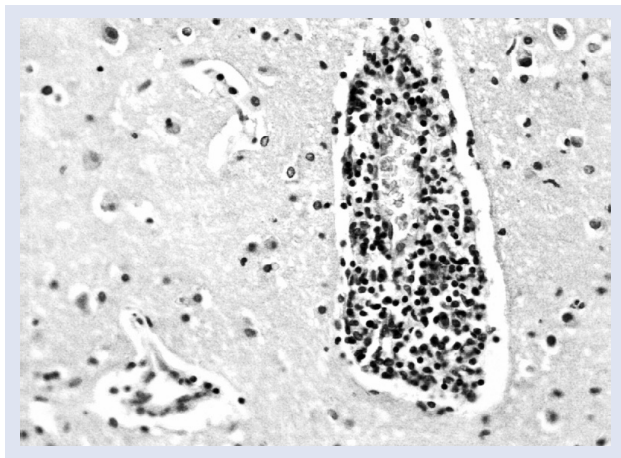


Рис. 1. Периваскулярная «муфта» в веществе головного мозга у ребенка С.

Здесь и на рис. 2: окраска гематоксилином и эозином. ×400.

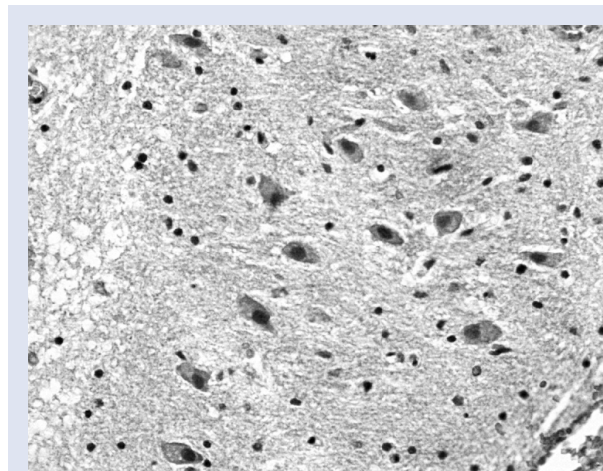


Рис. 2. Дистрофические изменения в нейронах продолговатого мозга ребенка С.

с преимущественным поражением ствола головного мозга. Двусторонняя очаговая катарально-десквамативная пневмония. Катарально-десквамативный трахеобронхит. Очаги вирусных поражений печени (гепатит), почек (интерстициальный нефрит), сердца (интерстициальный миокардит), надпочечников и слюнных желез (хронический активный сиалоде-нит). Гиперплазия селезенки и парабронхиальных лимфоузлов. Акцидентальная трансформация тимуса 4-й степени. Зернистая и жировая дистрофия печени. Зернистая дистрофия миокарда и почек. Отек головного мозга с височно-тенториальным вклинением слева и вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Смерть ребенка наступила от поражения жизненно важных центров ствола головного мозга вследствие менингоэнцефаломиелита и последующего отека мозга и его вклинения в большое затылочное отверстие.

Особенностью представленного случая является то, что помимо ветряной оспы у больного выявлено генерализованное поражение внутренних органов вирусного характера — сердца, легких, печени, почек, надпочечников, слюнных желез, которое по морфологическим данным и результатам вирусологического и серологического исследований можно квалифицировать как сочетанное поражение вирусами парагриппа, герпеса 1-го типа и цитомегалии.

Другой особенностью данного случая является вовлечение в патологический процесс мелких сосудов мозга (до артериол и венул), что соответствует второму типу изменений при ветряночных энцефалитах по классификации В.К. Kleinschmidt-deMasters и соавт. и почти всегда встречается у иммунокомпрометированных больных [4]. Если раньше смертельные исходы при ветряной оспе наблюдались преимущественно при выраженной генерализации процесса с поражением внутренних органов или при присоединении тяжелой бактериальной инфекции, то в настоящее время летальные исходы развиваются при ветряночном менингоэнцефалите на фоне аутоим-

мунного заболевания [5] или, как в данном случае, на фоне генерализации нескольких вирусных инфекций как при реактивации хронической (герпес 1-го типа, цитомегалия), так и вследствие присоединения острой, такой как парагрипп, развившейся параллельно с ветряной оспой.

На течении ветряночного менингоэнцефалита у данного пациента также отразилась несостоятельность его иммунного статуса, проявляющаяся недостаточностью преимущественно клеточного Т2-хелперного иммунного ответа, как основного в защите при этой инфекции. Об этом факте свидетельствуют развитие в анамнезе холодного абсцесса на первую ревакцинацию БЦЖ и изменения со стороны тимуса, выявленные постмортально, в виде акцидентальной трансформации 4-й степени, а также сохраняющаяся лимфопения в клинических анализах крови. Дополнительную иммунную нагрузку вызвала и вакцинация против гепатита В, проведенная в инкубационном периоде ветряной оспы.

Кроме того, следует учесть, что стандартная терапия с использованием ацикловира в отдельных случаях может быть неэффективной. Это, вероятно, обусловлено, с одной стороны, резистентностью некоторых мутантных штаммов вируса ветряной оспы, в связи с отсутствием или незначительной активностью у них тимидинкиназы [6]. С другой стороны, специфическая противогерпетическая терапия не оказывает влияния на другие не герпесвирусные возбудители, что имело место у данного ребенка вследствие активации сопутствующей и параллельно развивающейся инфекции.

Таким образом, ветряная оспа у детей, особенно иммунокомпрометированных, является чрезвычайно грозным заболеванием с нередким летальным исходом вследствие возможного развития тяжелых неврологических осложнений, что диктует необходимость совершенствования методов лечения основного заболевания с учетом его этиологии и патогенеза и обязательной широкой специфической профилактики данной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. АМН СССР. М.: Медицина, 1990. С. 250.
2. Roos K. L. Central nervous infections. Encephalitis // Neurol. Clin. 1999. Vol. 17. P. 813—833.
3. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. М.: Медицина, 2004. С. 416.
4. Kleinschmidt-deMasters B.K., Amplie-Lefond C., Gilden D.H. The pattern of varicella zoster virus encephalitis // Hum. Pathol. 1996. Vol. 27. P. 927—938.
5. Деконенко Е.П., Шишкина Л.В. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием // Журн. невропатол. и психиат. 2005. № 2. С. 54—59.
6. Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster // Semin. Pediatric Infect. Dis. 2002. Vol. 13. P. 120—126.

Поступила 09.06.09