

Летальный случай врожденной герпетической инфекции

А.В. Дмитриев¹, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии (aakavd@yandex.ru);

Н.В. Федина¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии (k2ataka@mail.ru);

В.И. Петрова¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии (gtpf17@gmail.com);

Ю.Н. Пилипенко¹, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологии новорожденных, недоношенных и детей раннего возраста (pili-yuliya@yandex.ru);

П.А. Скавронская¹, ординатор-неонатолог (skavronpolina2014@gmail.com)/

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой» (390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 1 лит. 3).

Неонатальная герпетическая инфекция — заболевание с высоким риском неблагоприятного исхода даже при адекватном лечении. Представлен клинический случай врожденной герпетической инфекции у ребенка со смертельным исходом через 4 месяца после начала заболевания. Секционное исследование выявило порэнцефалию, как исход перенесенного герпетического энцефалита.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, ребенок, энцефалит

Fatal case of congenital herpes infection

A.V. Dmitriev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with a course in Hospital Pediatrics (aakavd@yandex.ru);

N.V. Fedina¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a course in hospital Pediatrics (k2ataka@mail.ru);

V.I. Petrova¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a course in hospital Pediatrics (gtpf17@gmail.com);

Y.N. Pilipenko², Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pathology of Newborns, Premature Infants and Young Children (pili-yuliya@yandex.ru);

P.A. Skavronskaya¹, resident neonatologist (skavronpolina2014@gmail.com).

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026).

² The state budgetary institution of the Ryazan region "Regional Children's Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva" (390039, Ryazan, Internatsionalnaya str., 1 lit. 3).

Neonatal herpes infection is a disease with a high risk of adverse outcome, even with adequate treatment. A clinical case of congenital herpes infection in a child with fatal outcome 4 months after the onset of the disease is presented. A sectional study revealed porencephaly as the outcome of herpetic encephalitis.

Keywords: herpetic infection, child, encephalitis.

ВВЕДЕНИЕ

Частота врожденной герпетической инфекции, вызываемой вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, в европейских странах колеблется от 1,65 до 8,4 случаев на 100 000 жи-

ворождений, а смертность от неонатального герпеса достигает 50–70 % [1]. Инфекция может быть приобретена внутриутробно (5 %), интранатально (85 %) или в послеродовом периоде (10 %).



Неонатальная герпетическая инфекция чаще встречается у детей, матери которых впервые заболели во время беременности. В этом случае, риск развития инфекции у плода или новорожденного составляет от 30 до 80 %. При реактивации у женщины латентной инфекции риск для плода минимальный, не более 3–5 %. Однако, рецидив генитального герпеса в конце беременности и во время родов, увеличивает вероятность интранатального заражения до 50 %. Входными воротами при инфицировании в родах, в этом случае, являются кожа, слизистая полости рта, глаза, а также дыхательные пути.

На долю локального поражения кожи и слизистых при герпетической инфекции, без вовлечения внутренних органов, приходится около 20 %, а с введением противовирусной терапии и уменьшением частоты диссеминированных форм этот показатель увеличился до 45 % [2].

Треть случаев неонатального герпеса представлена энцефалитом с поражением кожи или без него. При этом происходит диффузное или локальное поражение головного мозга (височных и лобных долей) с быстрым развитием кист и некроза. Клинические симптомы появляются на 2–3 неделе жизни и характеризуются общемозговыми и местными симптомами поражения головного мозга с неблагоприятным исходом [3–5]. У доношенных новорожденных заболевание начинается остро, с нарастания вялости, мышечной гипотонии, появления тремора, с дальнейшим присоединением судорог, глазодвигательных расстройств и последующим развитием псевдобульбарных расстройств [6].

Наиболее неблагоприятной формой герпетической инфекции, смертность от которой достигает 95 %, является диссеминированная — с поражением центральной нервной системы, печени, легких, надпочечников, развитием полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома [7–9]. Клинические проявления дебютируют через 4–5 дней после рождения в виде нарастающей мышечной гипотонии, гиперстезии, судорог, поражения легких, почек и надпочечников. Поражение печени проявляется желтухой, геморрагическим синдромом.

Ранняя диагностика имеет решающее значение, поскольку лечение противовирусным препаратом ацикловиром резко снижает заболеваемость и смертность. Диагностика герпетического энцефалита включает использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации генома вируса простого герпеса из спинномозговой жидкости (ликвора). Отрицательные результаты ПЦР

в спинномозговой жидкости могут быть получены в течение первых 72 часов после заболевания, а последующие тесты становятся положительными. При использовании ацикловира пациенты с герпетическим энцефалитом, как правило, имеют отрицательный результат ПЦР в спинномозговой жидкости после 14 дней лечения препаратом, и сохраняющийся положительный результат ПЦР должен побудить к рассмотрению вопроса о дополнительной или пересмотренной противовирусной терапии [10].

Цель исследования. Представить клинический случай врожденной герпетической инфекции с летальным исходом у ребенка раннего возраста

Материалы и методы. Анализ клинического случая и первичной медицинской документации ребенка (истории болезни).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент М., мальчик, был госпитализирован в детскую больницу на 1-й день жизни в тяжелом состоянии в связи с неврологическими симптомами и проявлениями дыхательной недостаточности (ДН).

Из анамнеза: ребенок от 5 беременностей, 4 родов, мать во время беременности не наблюдалась, была однократная явка в женскую консультацию на сроке 20 недель, курит, злоупотребляет алкоголем, инфекционно-эпидемиологический анамнез неизвестен. Вес ребенка при рождении составлял 3280 граммов, рост 51 см, окружность головы 35 см, окружность груди 32 см. На 2-й день ребенку была сделана операция по поводу эмбриональной грыжи пуповины.

Состояние пациента было тяжелым за счет проявлений ДН II–III степени, кислородозависимости (SaO_2 88–90 % без дотации), неврологической симптоматики в виде судорожного синдрома. При рентгенологическом обследовании диагностирована двусторонняя пневмония, в связи с чем ребенок получал антибактериальную терапию. На 24-й день жизни у пациента появились первые пузырьковые высыпания на коже спины, груди. Серологическое исследование крови выявило антитела IgM в титре 1/200 и IgG 1/40 к вирусу простого герпеса 1-го типа.

Был выставлен диагноз: генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (герпетическая), двусторонняя пневмония, ДН III степени. Менингоэнцефалит. Перинатальная энцефалопатия, тяжелое течение, судорожный синдром. Ребенок получал антибактериальную (цефтриаксон, меронем, амикацин), противовирусную (ацикловир внутривенно 3 недели) и противо-



судорожную терапию (препарат вальпроевой кислоты) с положительной динамикой, однако через 3 недели вновь состояние ухудшилось: повысилась температура, появились судороги и повторное высыпание пузырьковых элементов на грудной клетке (сохранялись в течение 2 дней). По тяжести состояния пациент был переведен в отделение реанимации, где находился еще 10 дней, получал вентиляционную поддержку в режиме СРАР. Вновь была диагностирована двухсторонняя пневмония, назначена антибиотикотерапия. В связи с высокими показателями трансаминаз (АлТ до 197 Ед/л, АсТ до 237 Ед/л), коротким периодом повторных герпетических высыпаний лечение ацикловиром далее не проводилось.

После стабилизации состояния ребенок переведен в педиатрическое отделение. В течение дальнейших двух месяцев состояние оставалось тяжелым, нестабильным из-за неврологической симптоматики: микроцефалия, появились спастические явления в кистях, тонические судороги в руках и ногах, симптом Грефе, нистагм, бульбарные нарушения, упорный аспирационный синдром с развитием рецидивирующей пневмонии. Ребенок кормился через зонд специализированными смесями на основе гидролизата белка. За 3 месяца лечения ребенок не прибавил в весе (в 3 месяца вес 3000 грамм, дефицит веса более 30 %, белково-энергетическая недостаточность 3 степени), отсутствовал рост окружности головы и грудной клетки: 35 см (+ 0) и 32 см соответственно, длина тела увеличилась на + 2 см (физическое развитие низкое, дисгармоничное).

При ультразвуковом исследовании головного мозга в 2,5 месяца визуализировались гиперэхогенные включения в каудоталамической области, явления отека головного мозга, анэхогенное образование слева диаметром 15 мм. Был диагностирован врожденный порок сердца в виде дефекта межжелудочковой перегородки до 3 мм с перегрузкой правых отделов сердца. Неоднократные анализы крови в динамике включали анемию (гемоглобин 96–101 г/л), лейкоцитоз до $27,4 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 47 мм/час.

На фоне рецидивирующего аспирационного синдрома при рентгенологическом исследовании в легких сохранялись инфильтративные изменения в наддиафрагмальных отделах справа. Ребенок получал массивную антибактериальную (метрогил, ванкомицин, меропенем, эртапенем) и противосудорожную терапию, постоянную кислородную поддержку.

В возрасте 4 месяцев на фоне проводимой терапии наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния в виде нарастающей ДН, снижения насыщения кислородом до 74–70 % на фоне дозирования кислорода со скоростью 5 литров в минуту. После очередного кормления ребенка через зонд появилась обильная рвота, синюшность лица и генерализованный цианоз, клонические судороги, одышка и учащенное сердцебиение. Сердечно-легочные реанимационные мероприятия не дали эффекта, констатирована биологическая смерть. При вскрытии у ребенка обнаружены множественные кисты (порэнцефалия) и атрофия коры головного мозга, водянка субарахноидального пространства на фоне герпетической инфекции (рис. 1). Диагностирована аспирационная пневмония с фиброзом корней легких, венозным полнокровием и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов (рис. 2). Множественные точечные кровоизлияния в слизистую и серозные оболочки. Отек головного мозга и легких.



Рис. 1. Секционный материал. Кисты головного мозга, атрофия и некротические изменения в продолговатом мозге

Sectional material. Brain cysts, atrophy and necrotic changes in the medulla oblongata



Рис. 2. Секционный материал. Пневмония с карнизацией
Sectional material. Pneumonia with carnification

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует генерализованное течение неонатальной герпетической инфекции, которая, скорее всего, возникла в результате интранатального заражения (наличие у матери генитального герпеса?). Несмотря на проводимую противовирусную терапию, имело место волнообразное, рецидивирующее течение с развитием герпетического (некротического) энцефалита. Тяжесть неврологических проявлений, вероятно, обусловлена перенесенной в родах и сохраняющейся на фоне рецидивирующей пневмонии гипоксией, кровоизлиянием в головной мозг. На исход также повлияло недостаточно продолжительное лечение ацикловиром, которое составило всего 3 недели. В литературе приводятся рекомендации по переходу на пероральный длительный прием ацикловира после завершения курса внутривенного введения у пациентов с диссеминированной формой, а также при поражении ЦНС [11, 12]. Профилактика неонатального герпеса заключается в раннем выявлении беременных из группы высокого риска, их своевременном и адекватном лечении и родоразрешении.

Литература

1. Swetha G Pinninti, David W Kimberlin. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 2018 Apr;42(3):168-175. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.004. Epub 2018 Mar 12.
2. Plasma and Cerebrospinal Fluid Herpes Simplex Virus Levels at Diagnosis and Outcome of Neonatal Infection, *The Journal of Pediatrics*, Volume 166, Issue 4, April 2015, Pages 827-833. Ann J. Melvin, Kathleen M. Mohan, Joshua T. Schiffer, Linda M. Drolette, Amalia Magaret, Lawrence Corey, Anna Wald
3. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):47-viii. doi:10.1016/j.clp.2014.10.005
4. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology.* 2009;6:40. Published 2009 Apr 6. doi:10.1186/1743-422X-6-40
5. Matthews E, Beckham JD, Piquet AL, Tyler KL, Chauhan L, Pastula DM. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. *Curr Trop Med Rep.* 2022;9(3):92-100. doi:10.1007/s40475-022-00255-8
6. Воссу А., Циммерман Р.А., Биланюк Л.Т., Шварц Е.М. Результаты визуализации неонатального энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса 2 типа. *Нейрорадиология.* 2008; 50(4):355-366. DOI:10.1007/s00234-007-0349-3
7. Kesson AM. Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatr Drugs.* 2001;3(2):81-90. doi:10.2165/00128072-200103020-00001.
8. Keuning MW, van der Kuip M, van Hattem JM, Pajkrt D. Непоследовательное ведение инфекций вируса простого герпеса новорожденных. *Хосп Педиатр.* 2019; 9 (10):808-812. doi:10.1542/hpeds.2019-0001
9. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes.* 2004;11 Suppl 2:65A-76A.
10. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis.* 2004;1(4):169-178. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):168-175. doi:10.1053/j.semperi.2018.02.004
11. Kimberlin D.V., Whitley R.J., Wang V. et al. Suppression of oral acyclovir and development of the nervous system after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 2011; 365(14):1284-1292. DOI:10.1056/NEJMoa1003509
12. Harris JB, Holmes AP. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017 Mar-Apr;22(2):88-93. doi: 10.5863/1551-6776-22.2.88. PMID: 28469532; PMCID: PMC5410863.