

СЛУЧАЙ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У РЕБЕНКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко, А.В. Вахнина

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

Case of death in a child with generalized HIV-infection and PCP

V.E. Karev, N.V. Skripchenko, A.V. Vakhnina

Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В статье представлен клинический случай летального исхода у ребенка раннего возраста, переносщего ВИЧ-инфекцию, осложненную пневмоцистной пневмонией. Показана малосимптомная клиническая картина ВИЧ-энцефалита при преобладании симптомов оппортунистической инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-энцефалит, перинатальный контакт, пневмоцистная пневмония, летальный исход.

Abstract. The article presents a case of death of the young child, carries generalized HIV complicated by *Pneumocystis pneumonia*. Clinic HIV encephalitis so scarce that the disease is difficult to diagnose and manifestation of symptoms of HIV infection may begin with opportunistic infections, as in the present clinical observation.

Key words: HIV encephalitis, perinatal contact, *Pneumocystis pneumonia* and death.

Введение

В последние годы ВИЧ-инфекция у детей становится одной из самых актуальных проблем в мире. В большинстве случаев инфицирование происходит вертикальным путем, т. е. в результате передачи ВИЧ от матери к ребенку во внутриутробном периоде, в родах и при грудном вскармливании. По данным исследователей, перинатальное инфицирование ВИЧ происходит в 35% наблюдений внутриутробно, в 65% случаев в родах. В России отмечается один из самых высоких в мире темпов распространения ВИЧ-инфекции, который грозит принять массовый характер. Частота передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку в России в среднем составляет 11% [1, 2]. ВИЧ-инфекция у детей, зараженных перинатально, развивается стремительно и протекает более тяжело, чем у детей, заразившихся в постнатальный период. Особенности клинических проявлений ВИЧ-инфекции, их тяжесть и исход заболевания у детей определяются стадией онтогенеза, на которой произошло инфицирование плода (антенатально или интранатально), и возрастом ребенка в случае постнатального заражения [5]. Среди детей, перинатально инфицированных ВИЧ, развитие СПИД в 14% случаев наблюдается в течение первого года жизни, а в 11–12% диагноз устанавливается в последующий год жизни [1]. В связи с многообразием клинических проявлений ВИЧ-инфекции, протекающей с поражением различных органов и систем человека, борьба с этим заболеванием сегодня становится проблемой междисциплинарной [7].

Актуальность изучения неврологических проявлений ВИЧ-инфекции обусловлена частотой встречаемости данных расстройств. Поражение нервной системы при перинатальном инфицировании отмечается, по данным некоторых исследователей, у 90% детей [8]. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции у детей связаны с прямым цитопатогенным вирусом иммунодефицита человека на нервную систему. Это было доказано в 1985 г. выделением вируса иммунодефицита человека из ткани головного и спинного мозга, ликвора. Затем обнаружены антигены ВИЧ в ЦНС, в макрофагах головного мозга — вирусные частицы и антитела к вирусу иммунодефицита человека в ликворе [7]. Особый интерес к данной проблеме определяется тем, что изначально иммунная и нервная системы поражаются вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывая первичные, нередко манифестные формы клинических проявлений заболевания. ВОЗ информирует, что среди инфицированных ВИЧ нарастает эпидемия прогрессирующих психоневрологических заболеваний [3].

Патология со стороны ЦНС усугубляется симптомом абстиненции. Поражения ЦНС формируются вследствие ВИЧ-инфекции, отягощаются патологией перинатального периода и, наряду с социальными причинами, приводят к нарушениям нервно-психического развития. Дети первого года жизни наиболее уязвимы в плане первичного поражения ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции. Неврологические нарушения у детей раннего возраста представлены ВИЧ-энцефалитом с острым и подострым

течением. Показано, что острый ВИЧ-энцефалит является наиболее типичным проявлением ВИЧ-индуцированных поражений мозга у детей первого года жизни (29,4%), является состоянием, требующим экстренной специализированной помощи, и вносит основной вклад в танатогенез в данной возрастной группе. Клинические проявления поражения центральной нервной системы отмечаются в первые месяцы жизни пациентов (примерно в первые 3 месяца жизни). Для пациентов старшей возрастной группы характерно развитие подострого ВИЧ-энцефалита. Поражение периферической нервной системы регистрируется у детей реже, чем у взрослых. Клиническая картина заболевания при ВИЧ-инфекции у детей развивается быстрее, более злокачественна и труднее поддается лечению. При внутриутробном инфицировании риск гибели ребенка в раннем возрасте в два раза выше, чем у детей, инфицированных в родах. Дети с антенатальным инфицированием, родившиеся у матерей с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, болеют чаще и тяжелее, чем дети, родившиеся у матерей с бессимптомной инфекцией. У этих детей достоверно чаще регистрируется задержка внутриутробного развития плода [9]. Наиболее часто изменения в ЦНС оценивают как подострый энцефалит. Неврологические нарушения при подостром ВИЧ-энцефалите характеризуются менее выраженным полиморфизмом клинических проявлений и выражаются прежде всего в отставании в психомоторном и речевом развитии. Двигательные расстройства в виде пирамидных нарушений (спастическая диплегия, спастический тетрапарез, гемиплегия) [8].

Неврологические расстройства — это основная проблема социальной адаптации и наиболее частая причина летальных исходов при ВИЧ-инфекции. Наибольшие диагностические трудности представляет сочетание ВИЧ-индуцированного повреждения мозга с гипоксическими, травматическими, токсико-метаболическими перинатальными поражениями и внутриутробными инфекционными заболеваниями. Оценивая уровень психоречевого и моторного развития, нельзя не учитывать социальный статус пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией (наиболее часто это дети, оставшиеся без попечения родителей), характеристику семей, в которых они воспитываются (родители являются наркозависимыми, страдают хроническим алкоголизмом, социопатией) [2, 8].

В каждом случае требуется проведение специфической и симптоматической терапии, поэтому уточнение характера патологического процесса является весьма важным. Высокий удельный вес поражений нервной системы различного уровня при ВИЧ-инфекции, вовлечение их в патологический процесс на ранних стадиях заболевания де-

лают задачу борьбы с неврологическими проявлениями и осложнениями ВИЧ-инфекции особо актуальной. Вот почему знание неврологами и другими специалистами основных форм проявления нейро-СПИДа будет способствовать ранней диагностике заболевания, своевременной терапии, что позволит предупредить или хотя бы замедлить прогрессирование патологического процесса и не только продлить жизнь больных, но и сохранить ее качество [4].

Представляем описание клинического случая смерти четырехмесячного ребенка, поступившего на 13-й день болезни с диагнозом «Пневмоцистная пневмония, развившаяся на фоне генерализованной ВИЧ-инфекции».

Клиническое наблюдение. Ребенок К., 4 мес., находилась в ОРИТ НИИДИ с 18.07.12 по 22.07.12 г. Девочка переведена из Республиканской клинической инфекционной больницы Минздравсоцразвития России на 13-й день болезни со следующим диагнозом. Основное заболевание: двухсторонняя бронхопневмония предположительно пневмоцистной этиологии, ДН 3 ст. Сопутствующее заболевание: В23 стадия 2В (острая форма), ПЭП, ООО.

Анамнез заболевания. Заболела 05.07.12, когда наблюдались многократные эпизоды бронхообструкции, гипертермия до 37,8°C. Находилась на лечении в РКИБ, куда переведена в 1-е сутки заболевания из ЦРБ Калининграда в тяжелом состоянии, с выраженной дыхательной недостаточностью (ЧД 60 в мин), укорочением перкуторного тона и ослаблением дыхания без прослушивания хрипов при физикальном исследовании. Показатели иммунограммы свидетельствовали о наличии иммуносупрессии (CD3 — 2685 клетки (47%), CD4 — 1051 клетки (18%), лимфоциты 5699). С 11.07.12 г. состояние ребенка ухудшилось, по рентгенологическим данным диагностирована очаговая пневмония. Отмечено несоответствие тяжести рентгенологической картины выраженности дыхательной недостаточности. Ребенок получал терапию: цефтриаксон, бисептол, АРВТ. В связи с ухудшением состояния ребенка в виде нарастающей дыхательной недостаточности (тахипноэ до 100 дыхательных движений в 1 минуту и развитие цианоза) и необходимостью респираторной поддержки ребенок переведен в НИИДИ 18.07.12 г.

Анамнез жизни. Ребенок от 5-й беременности, 3-х естественных родов. Беременность протекала на фоне наркотической и алкогольной зависимости, ВИЧ-инфицирования, ХВГВ + С, сифилиса. Масса при рождении 2600 г, длина — 47 см. Ребенок после рождения получал химиопрофилактику. С первых месяцев жизни у ребенка отмечались ОРВИ, явления бронхиальной обструкции, лимфаденопатии, эпизод кандидоза ротоглотки, гипотрофия, анемия, проявления рахита. Неврологическая

симптоматика оценивалась как проявление отягощенного преобидного фона и депривации. Установлен ВИЧ-статус (иммунный статус на 02.05.12 — вирусная нагрузка HIV — 944,000 коп/мл, на 31.05.12 г. — вирусная нагрузка HIV — 6850,000 коп/мл, количество CD4 — 2601 клеток (38%)) и врожденный порок сердца — открытое овальное окно (ЭХО КГ от 29.06 — ООО, ускорен поток в ЛА). С рождения девочка находилась в Доме ребенка в Калининградской области на искусственном вскармливании.

При поступлении. При поступлении в ОРИТ состояние ребенка крайне тяжелое за счет РДС, двухсторонней (пневмоцистной?) пневмонии, осложненной декомпенсированной обструктивно-рестриктивной и шунто-диффузной гиповентиляционной ($pCO_2 > 130$ мм. рт. ст.) дыхательной недостаточности, кардиогенной недостаточности кровообращения, декомпенсированным смешанным ацидозом крайне тяжелой степени (pH 6,9–6,8), гипоксическим отеком головного мозга, с вентиляционной поддержкой. Сознание подавлено медикаментозной седацией. Температура тела 36,0°C. Кожные покровы чистые, бледные, периферический цианоз, без нарушения микроциркуляции. Видимые слизистые чистые, умеренно влажные. Язык умеренно влажный. Частота дыхания 60 в мин. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры. На продленной оротрахеальной интубации трубкой диаметром до 4,0. Сатурация 94–96%. Аускультативно дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, отмечались рассеянные мелкопузычатые хрипы с обеих сторон. Пульс 157 ударов в мин, ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 120/60 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не расширены. Живот мягкий, подвздут, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень на 4,5–5,0 см выступает из-под края реберной дуги, край плотный, безболезненный. Пальпируется край селезенки. Стула не было. По мочевому катетеру — моча светлая с хлопьями. Неврологический статус невозможно оценить, так как ребенок был на респираторной поддержке в медикаментозной седации. В ходе обследования в клиническом анализе крови выявились лейкоцитоз до $27,6 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг формулы влево (нейтрофилез — 69%) и гипохромная анемия тяжелой степени — цветовой показатель 0,71, эритроциты — $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 76 г/л, СОЭ — 42 мм/ч, токсическая зернистость (+ +). В клиническом анализе мочи определяются следы ацетона. По данным биохимического анализа крови, наблюдается снижение уровня общего белка до 58,6 г/л, уровень трансаминаз и креатинина в пределах нормы. Уровень электролитов

в пределах нормы. При определении кислотно-щелочного состояния определяются признаки декомпенсированного метаболического ацидоза — pH 6,96, pCO_2 — 115, BE — -6, HCO_3 — 27,5, сахар — 11,3 ммоль/л. Посевы на флору мокроты и мочи — отрицательные. Были выполнены инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 18.07.12 (определяется усиление интенсивности инфильтрационных изменений в обоих легких на фоне усиленного малоструктурированного легочного рисунка, корни легких не дифференцируются, симптом «воздушной бронхографии» с обеих сторон. УЗИ органов брюшной полости от 19.07.12 г. (реактивные изменения печени, поджелудочной железы, околопузырный отек желчного пузыря), ЭХО-КГ от 19.07.12 г. (сократительная способность миокарда в норме), НСГ 19.07.12 г. (без патологии).

Таким образом, по клинико-anamnestическим данным и результатам лабораторных и инструментальных обследований у ребенка диагностирована: двухсторонняя субтотальная пневмония, осложненная ДНЗ, НК 3, синдромом полиорганной недостаточности (острая церебральная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность 3 степени, острая почечная недостаточность, отек-набухание головного мозга). Сопутствующий диагноз: ВИЧ 2В (острая форма). Перинатальная энцефалопатия. Врожденный порок сердца (открытое овальное окно).

Ребенок получал комплексное лечение: ИВЛ с параметрами вентиляции $\dot{V}_O$ — 6–8 мл/кг, Час. Д — 60–65, FiO_2 — 90–100%, РЕЕР — 5–6 см вод. ст., P_{pik} — 20–22–25 см. вод. ст. Инотропная и вазомоторная терапия (добутамин, дофамин, нитроглицерин). С целью уменьшения перегрузки малого круга кровообращения — капотен, верошпирон. Антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия — бисептол, цефатоксим, микосист, АРВТ. С целью коррекции анемии и тромбоцитопении проводилась трансфузия эритроцитарной массы и тромбовзвеси. Седация и синхронизация с аппаратом ИВЛ проводилась тиопенталом 1,5 — 2 мг/кг/ч. Бронхолитическая терапия — ингаляции с беродуалом и пульмикортом.

Несмотря на проводимую терапию и положительную динамику в клиническом анализе крови (уменьшение лейкоцитоза), состояние ребенка оставалось крайне тяжелым с прогрессирующим ухудшением. Несмотря на жесткие параметры вентиляции сохранялась стойкая гиперкапния ($pCO_2 > 130$ мм рт. ст.) гипоксемия, сохранялся смешанный декомпенсированный ацидоз, преимущественно дыхательный. Нарастали явления недостаточности кровообращения и острой почечной недостаточности. 22.07.12 г. в 7.30

у ребенка отмечается остановка кровообращения, фибрилляция желудочков. Реанимационные мероприятия в течение 40 мин без эффекта. В 8 ч 15 мин констатирована смерть.

Результаты посмертного патоморфологического исследования свидетельствовали о наличии у ребенка распространенного поражения центральных и периферических органов иммуногенеза в виде резко выраженной гиперплазии в стадии лимфоидного опустошения с резким снижением содержания в лимфоидной ткани лимфоцитов (рис. 1).

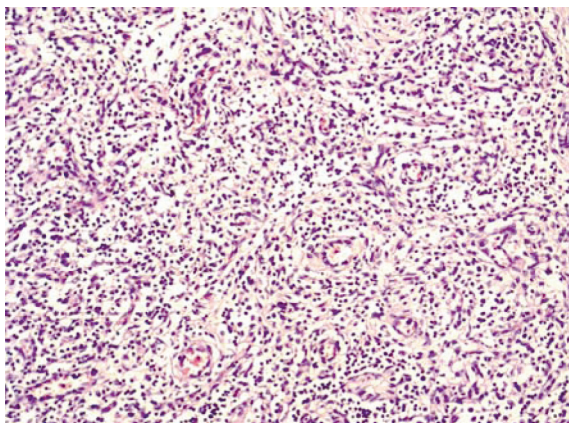


Рис. 1. Выраженное лимфоидное опустошение ткани лимфатического узла и пролиферация ретикулоэндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Сохранившиеся в лимфоидной ткани группы лимфоцитов слабо экспрессировали р24 антиген ВИЧ (рис. 2).

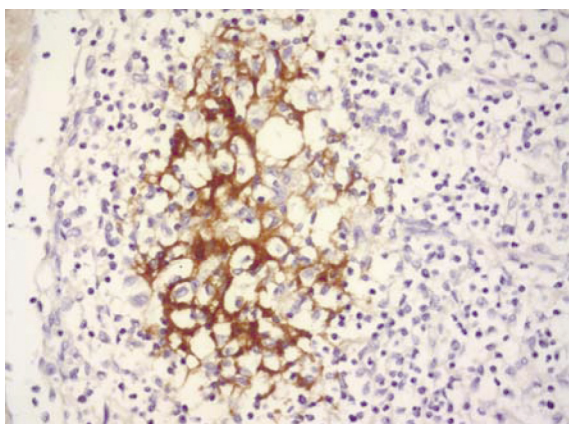


Рис. 2. Экспрессия р24 HIV в лимфоидных элементах лимфатического узла. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 400$

Увеличение размеров лимфатических узлов шейных, бифуркационной, паратрахеальных и брыжеечных групп, а также селезенки было обусловлено распространенной, характерной для ВИЧ

«светлоклеточной» пролиферацией ретикулоэндотелия и реактивной макрофагальной реакцией (рис. 3).

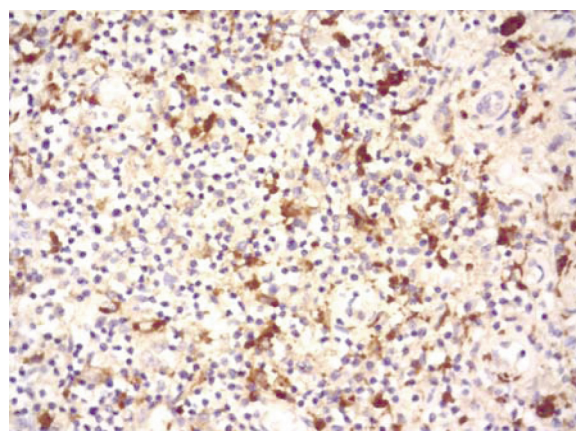


Рис. 3. Выраженная макрофагальная реакция (CD68+ макрофаги окрашены в коричневый цвет) при тяжелом лимфоидном опустошении ткани лимфатического узла. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 400$

В тимусе имелись морфологические изменения, характерные для акцидентальной трансформации IV стадии, свидетельствующие о глубоком истощении иммунной системы. Тяжелое течение генерализованной вирусной инфекции документировалось наличием распространенного сетчатого кардиосклероза в исходе миокардита. Поражение головного мозга было выявлено только при гистологическом исследовании в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла белого вещества с повреждением эндотелиальной выстилки, скудной периваскулярной круглоклеточной инфильтрации, ВИЧ-специфическими изменениями отдельных элементов глии и формирования мелких глиальных «узелков» (рис. 4).

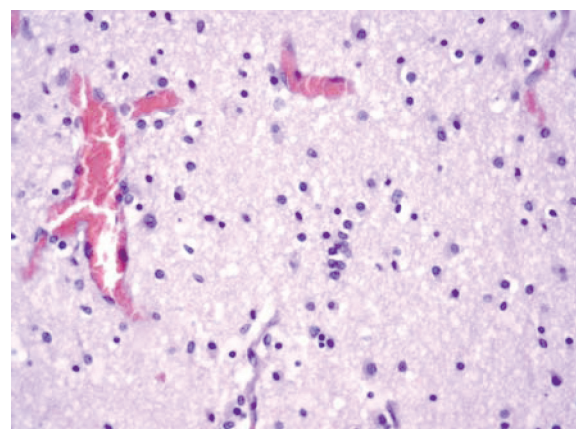


Рис. 4. Периваскулярная глиальная реакция и формирование мелких «глиальных узелков» в белом веществе головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Такие изменения вещества головного мозга, характерные для подострого ВИЧ-энцефалита, не являясь фатальными, постоянно наблюдаются у больных ВИЧ-инфекцией [10]. Кроме того, в ткани головного мозга наблюдались неспецифические изменения в виде полнокровия, периваскулярного и периецеллюлярного отека, очаговых периваскулярных кровоизлияний, а также дистрофических и некробиотических изменений нейронов, которые были обусловлены расстройствами микроциркуляции и гипоксией в процессе танатогенеза. Причиной смерти явилась субтотальная пневмоцистная пневмония (рис. 5) с обильным накоплением пенистых белковых депозитов, экспрессирующих при иммуногистохимическом исследовании антигены *Pneumocystis*.

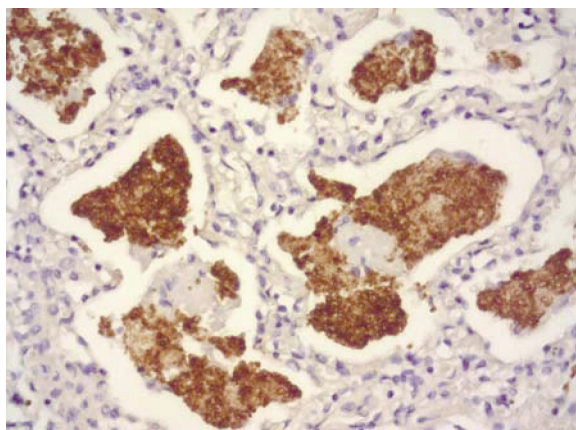


Рис. 5. Пневмоцистная пневмония. Экспрессия антигенов *Pneumocystis* среди пенистых масс в просвете расширенных альвеол. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 400$

На основании данных клинического наблюдения, результатов прижизненного лабораторного и посмертного патоморфологического (в том числе иммуноморфологического) исследований в качестве основного заболевания установлена ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, посредством развития оппортунистической инфекции в виде субтотальной пневмоцистной пневмонии приведшая ребенка к смерти при явлениях прогрессирующей дыхательной недостаточности.

Заключение

Проблема ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни остается актуальной ввиду широкого распространения перинатального инфицирования и увеличения количества ВИЧ-инфицированных детей. Поражения центральной нервной системы формируются вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции, отягощаются патологией перинатального периода и, наряду с социальными причинами, приводят к нарушениям нервно-

психического развития. Дети первого года жизни наиболее уязвимы в плане первичного поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции. Чаще всего развивается ВИЧ-энцефалит с острым течением. Показано, что острый ВИЧ-энцефалит является наиболее типичным проявлением ВИЧ-индуцированных поражений мозга у детей первого года жизни, которое требует неотложной специализированной помощи и может привести к летальному исходу. Диагностика ВИЧ-энцефалита у таких детей затруднена. Клиническая картина ВИЧ-энцефалита имеет тенденцию к постепенному развитию, что обуславливает трудность ранней диагностики. У детей первого года жизни с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции дебют заболевания может начинаться с развития фатальных оппортунистических инфекций, как в нашем клиническом случае. При этом задержка психомоторного развития не всегда расценивается как проявление СПИД-деменции. На сегодняшний день остается актуальным вопрос противовирусной терапии. Так, будущие матери чаще всего из социально-неблагополучной среды (злоупотребляющие алкоголем, наркотиками, курением) отказываются от необходимого лечения. Поэтому профилактическая терапия и лечение ребенка первых месяцев жизни чаще всего являются неэффективными.

Таким образом, ребенок от социально-неблагополучной матери, не получающей профилактическую терапию во время беременности (злоупотребление наркотиками и алкоголем), родился с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Неврологическая симптоматика в детском доме (предположительно, клиника развивающегося ВИЧ-энцефалита) ошибочно расценена как отягощение преморбидного фона и депривация. Можно сделать вывод, что ребенок переносил ВИЧ-инфекцию с развитием выраженной иммуносупрессии и осложненную несовместимой с жизнью оппортунистической инфекцией (пневмоцистная пневмония с обструктивным синдромом).

Литература

1. Афонина, Л.Ю. Антитретовирусная терапия у детей с ВИЧ-инфекцией: клинические рекомендации / Л. Ю. Афонина, Ю.А. Фомин, Е.Е. Воронин. — М., 2009. — С. 14 — 15.
2. Воронин, Е.Е. Когнитивные нарушения у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Е.Е. Воронин, М.Ю. Фомина, Ю.А. Щербук // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Серия 11. — 2009. — № 3. — С. 110 — 116.
3. Деревянко, И.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного и вторичного нейроСПИДа / И.Н. Деревянко, Е.К. Евтушенко // Вестник Клинической больницы № 51. — 2009. — Т. III/7. — С. 17 — 22.
4. Евтушенко, С.К. НейроСПИД как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5 (9). — С. 46.

5. Москалева, Е.В. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием : дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Москалева. — М., 2007. — С. 174.

6. Садовникова, В.Н. Проблемные вопросы ВИЧ-инфекции у женщин и рождённых ими детей / В.Н. Садовникова // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 15—21, 30.

7. Фомина, М.Ю. Неврологические аспекты у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / М.Ю. Фомина, Е.Е. Воронин // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 1. — С.18.

8. Фомина, Ю.А. Особенности поражения нервной системы при перинатальной и парентеральной ВИЧ-инфекции / М.Ю. Фомина [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2009. — № 2. — С. 65—82.

9. Фомина, М.Ю. Заболевания нервной системы и организация комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с ВИЧ-инфекцией: автореф. дисс. ...докт. мед. наук / М.Ю. Фомина — СПб., 2009. — 26 с.

10. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд. — СПб.: Сотис, 2002. — 352 с.

Авторский коллектив:

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии клиники Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел. 8-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru;

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru;

Вахнина Анна Владимировна — клинический ординатор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел. 8(812)234-60-04, e-mail: anyas_mail@mail.ru.