

Р.А. Жетишев^{1, 2}, Д.Р. Архестова^{1, 2}, О.А. Пачева², Л.Р. Динаева², Е.А. Камышова¹, Ж.Ю. Пазова¹¹ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация² Республиканский детский клинический многопрофильный центр, Нальчик, Российская Федерация

Энцефалит вирусной этиологии (вирус герпеса человека 6-го типа) после COVID-19 у ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Архестова Диана Руслановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, врач-педиатр консультативно-диагностического отделения Республиканского детского клинического многопрофильного центра

Адрес: 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173, тел.: +7 (960) 430-00-70, e-mail: diana_z.a@mail.ru

Статья поступила: 28.10.2022, принята к печати: 26.06.2023

Обоснование. Нарушения иммунной системы в ранние сроки после COVID-19 ассоциированы с высоким риском развития других инфекций, в том числе вирусных. Диагностика последних затруднена, особенно при отсутствии клинических симптомов первичного инфицирования и вместе с тем тяжелом течении болезни. О развитии энцефалита в результате реактивации латентной вирусной инфекции ранее не сообщалось. **Описание клинического случая.** У девочки в возрасте 4 лет отмечено появление психоневрологической симптоматики с присоединением на следующий день тонических судорог в конечностях. На 3-и сут после дебюта ребенок госпитализирован с предварительным диагнозом «вирусный энцефалит». В анамнезе — за 3–4 нед до дебюта заболевания — контакт с больными с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией с появлением у ребенка признаков легкой респираторной инфекции (на наличие SARS-CoV-2 обследован не был). После исключения широкого спектра инфекций (отрицательные результаты ПЦР на SARS-CoV-2, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр, токсоплазму, энтеровирус) заподозрена аутоиммунная природа поражения ЦНС (в последующем не подтверждена). На 15-е сут от дебюта заболевания в клетках крови и в мазке из ротоглотки обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа. В эти же сроки обнаружена высокая концентрация IgG к SARS-CoV-2. Лечение (на разных стадиях болезни — антибактериальная, противосудорожная, антикоагулянтная, противовирусная, иммунозаместительная и седативная терапия, глюкокортикостероиды) не привело к положительной динамике болезни. По данным МРТ головного мозга (23-и сут от дебюта болезни) обнаружены зоны лейкоэнцефалопатии субкортикального белого вещества конвекситальных отделов теменных и затылочных долей, субатрофические изменения белого вещества полушарий мозга с умеренным викарным расширением субарахноидальных пространств. Прогрессирование заболевания привело к летальному исходу на 32-е сут после появления первых его признаков. **Заключение.** Показана возможность развития тяжелого вирусного энцефалита (в результате первичной герпесвирусной инфекции или ее реактивации) в ранние сроки после перенесенного легкого COVID-19. Причинно-следственный характер этой связи требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: дети, герпесвирусные инфекции, энцефалит, COVID-19

Для цитирования: Жетишев Р.А., Архестова Д.Р., Пачева О.А., Динаева Л.Р., Камышова Е.А., Пазова Ж.Ю. Энцефалит вирусной этиологии (вирус герпеса человека 6-го типа) после COVID-19 у ребенка: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(3):263–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2588>

ОБОСНОВАНИЕ

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) относится к семейству ДНК-содержащих вирусов рода *Roseolovirus* [1]. Первичное инфицирование ВГЧ-6 чаще отмечается у иммунокомпрометированных пациентов [2]. В детском возрасте пик случаев первичного инфицирования приходится на первый год жизни [2, 3]. В последующем антитела к ВГЧ-6 обнаруживают более чем у 90% взрослых [1, 2]. Вирусы герпеса способны персистировать в организме человека благодаря своей высокой изменчивости, что приводит к латентному и хроническому течению болезни [2]. Инфекция ВГЧ-6 может проявляться внезапной экзантемой, судорогами с фебрильной провокацией, миалгическим энцефаломиелитом, инфекционным мононуклеозом, а также поражением центральной нервной системы (ЦНС) [1, 4]. Опубликованы многочисленные сообщения о менинги-

тах, энцефалитах и энцефаломиелитах, вызванных ВГЧ-6 [5–7]. Такое течение инфекции обусловлено тропностью вируса к клеткам нейроглии [8], в которых ВГЧ-6 способен сохраняться в латентной фазе [9, 10]. Наибольшая тропность к глиальным клеткам показана для подтипа ВГЧ-6В [8, 11]. Воздействие ВГЧ-6В на астроциты приводит к выбросу провоспалительных цитокинов и индукции эпилептогенеза [11]. Отмечено также сохранение ВГЧ-6В в астроцитах на низком уровне активности, что может вызывать нарушение их функционирования [8]. Подтип ВГЧ-6А оказывает преимущественно цитопатический эффект, что приводит к морфологическим изменениям астроцитов [11, 12] и, как следствие, развитию неврологических и психопатических изменений, расстройств мышления, появлению кататонических симптомов, возникающих после продромального периода на фоне субфебрильной температуры и скудной неврологи-

ческой симптоматики [12]. Соматические заболевания, вызванные сочетанными герпетическими инфекциями, как правило, протекают более тяжело [13–15]. В ряде работ описаны случаи микст-инфицирования SARS-CoV-2 с герпесвирусной инфекцией [16–18]. Сообщают также о высокой частоте реактивации лимфотропных вирусов — вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и/или ВГЧ-6 на фоне острой инфекции SARS-CoV-2 у взрослых [19, 20]. Однако к увеличению летальности коинфекция ВГЧ-6 и SARS-CoV-2, вероятно, не приводит [19]. Мы наблюдали троих детей, в крови которых была обнаружена ДНК ВГЧ-6 и вместе с этим подтверждена перенесенная инфекция SARS-CoV-2. Описание одного из этих случаев представлено ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка К., возраст 4 года, переведена в марте 2023 г. в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ, г. Нальчик) из Центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (ЦПБ со СПИД и ИЗ, г. Нальчик) на 11-е сут от дебюта заболевания с диагнозом: «Аутоиммунный энцефалит с дебютом симптоматической фокальной эпилепсии с полиморфными и вторично-генерализованными судорогами. Осложнения: эпилептическая энцефалопатия». Жалобы при поступлении на повторяющиеся генерализованные судороги с подергиваниями конечностей, фиксацией взгляда вверх и в сторону, нарушение сознания до уровня комы.

Анамнез заболевания

Со слов родителей, заболевание началось внезапно с психоневрологической симптоматики: девочка периодически не узнавала родственников, появились нарушения внимания, ответной реакции, замедление речи, вытягивание рук и ног, вскрикивания, непроизвольная

двигательная активность. Повышения температуры тела не отмечено. На 2-е сут от начала заболевания появились резкие сокращения мышц конечностей с синюшной окраской кожи носогубного треугольника, купировались самостоятельно. Ночью отмечались зрительные галлюцинации (видения посторонних лиц в комнате). В связи с этим родители обращались за помощью к представителям духовенства и нетрадиционной медицины в разных регионах Северного Кавказа. Состояние прогрессивно ухудшалось, и на 3-и сут от начала заболевания ребенок на личном автотранспорте был доставлен в ЦПБ со СПИД и ИЗ, где был госпитализирован в реанимационное отделение.

Жалобы при поступлении в ЦПБ со СПИД и ИЗ (здесь и далее представлены сведения из медицинской документации — истории болезни): внезапно возникающая вялость, сменяющаяся выраженным беспокойством и криками, судороги с подергиваниями конечностей, фиксацией взгляда вверх и в сторону. Температура тела 37,7 °С. Состояние тяжелое, отмечается нарушение сознания до уровня делирия, 11 баллов по шкале комы Глазго. В контакт не вступает, на обращенную речь не реагирует. Периодически вскакивает, садится, взгляд отсутствующий. Менингеальных знаков нет. Зрачки d = s, равномерно сужены, фотореакция замедлена. Мышечный тонус снижен, d = s. Кожные покровы бледные, чистые. Микроциркуляция не нарушена (визуальная оценка: симптом «бледного пятна» менее 3 с), периферических отеков нет. На лице и губах геморрагические корочки (со слов мамы, ребенок расцарапал слизистые оболочки носа, полости рта, лицо). Носовое дыхание затруднено в связи с наличием геморрагических корочек в носу. Дыхание самостоятельное, частота дыхания — 24/мин, SpO₂ — 96%. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Область сердца не изменена, границы сердца не расширены. Тоны сердца громкие,

Rashid A. Zhetishev^{1, 2}, Diana R. Arkhestova^{1, 2}, Oksana A. Pacheva², Lidiya R. Dinaeva², Elena A. Kamyshova¹, Zhanna Yu. Pazova¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

² Republican Children's Multidisciplinary Medical Center, Nalchik, Russian Federation

Viral Encephalitis (Human Herpes Virus Type 6) after COVID-19 in a Child: Clinical Case

Background. Immune system disorders early after COVID-19 are associated with high risk of other infections development, including viral ones. Their diagnosis is complicated especially in the absence of clinical symptoms of primary infection and alongside with serious disease course. There are no reports on encephalitis development due to reactivation of latent viral infection. **Clinical case description.** Girl, 4 years-old, had psycho-neurological symptoms followed by tonic seizures on the next day. The child was hospitalized on the 3rd day after disease onset with preliminary diagnosis of viral encephalitis. The child has contacted with patients with laboratory-confirmed new coronavirus infection 3-4 weeks before the disease onset, later she had signs of mild respiratory infection (no examination of SARS-CoV-2 was carried out). Autoimmune nature of central nervous system injury was suspected after excluding a wide range of infections (negative PCR results for SARS-CoV-2, cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, toxoplasma, enterovirus), however it was not confirmed later on. Human herpes virus type 6 was revealed via blood tests and oropharyngeal swab on the 15th day of disease. High concentration of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was found as well. Treatment (antibacterial, anticonvulsant, anticoagulant, antiviral, immunosupportive, and sedative therapy, glucocorticosteroids) did not achieve significant improvement. Brain MRI (on the 23rd day of the disease) has shown leukoencephalopathy zones in subcortical white matter of convexal surfaces of parietal and occipital lobes, subatrophic changes in white matter of cerebral hemispheres with moderate vicarious enlargement of the subarachnoid spaces. Disease progression led to patient's death on the 32nd day after first signs appearance. **Conclusion.** The development of severe viral encephalitis (as a result of primary herpes virus infection or its reactivation) in the early period after mild COVID-19 is shown. Its cause-effect relations require further examination.

Keywords: children, herpes virus infections, encephalitis, COVID-19

For citation: Zhetishev Rashid A., Arkhestova Diana R., Pacheva Oksana A., Dinaeva Lidiya R., Kamyshova Elena A., Pazova Zhanna Yu. Viral Encephalitis (Human Herpes Virus Type 6) after COVID-19 in a Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):263–270. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2588>

ритмичные. Частота сердечных сокращений — 100–112 уд./мин, артериальное давление — 110/65 мм рт. ст., эпизоды тахикардии при беспокойстве до 150 уд./мин. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул после клизмы, оформленный, без патологических примесей. Диурез снижен (по уретральному катетеру).

Предварительный диагноз: вирусный энцефалит, эпилептическая энцефалопатия, экстрапирамидная недостаточность.

В клиническом анализе крови при поступлении лейкоцитоз ($14,96 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (эозинофилы — 0, палочкоядерные — 9, сегментоядерные — 79, лимфоциты — 10, моноциты — 2). Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из зева и носа на SARS-CoV-2, взятых на 2-е сут от дебюта заболевания, — результат отрицательный. В день поступления выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: обнаружены признаки умеренно выраженной наружной гидроцефалии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без значимых изменений.

В день поступления начата антибактериальная терапия цефалоспорином V поколения, инфузионная терапия с учетом физиологической потребности, глюкокортикоиды из расчета 1 мг/кг/сут в первые 3 сут, противосудорожная терапия (вальпроевая кислота). На 4-е сут от дебюта заболевания проведена смена антибактериального препарата (причина смены в документации не указана) на сочетание карбапенема и фторхинолона (меропенем + ципрофлоксацин), начата антикоагулянтная, противовирусная (ацикловир) и иммунозаместительная терапия (иммуноглобулин человека нормальный).

На 4-е сут от дебюта заболевания выполнено исследование крови и ликвора методом ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию, вирус простого герпеса, ВЭБ, токсоплазмоз, энтеровирус — результаты отрицательные. Взятые образцы крови и слюны для исследования методом ПЦР на ВГЧ-6. При исследовании ликвора: реакция Панди (на содержание белка) — положительная, белок — 0,20 г/л, глюкоза — 3,4 ммоль/л, плеоцитоз — 8 (соотношение содержания глюкозы и спинномозговой жидкости 24 : 3).

На 4-е сут от дебюта заболевания в связи с повторяющимися судорогами проведена интубация трахеи и начата ИВЛ аппаратом Hamilton-C1 в режиме PSIMV. Параметры: BR — 25 в/мин, PIP — 17,0 см, PEEP — 5,0 см, FiO₂ — 50%, Vt — 110 мл. В то же время в клиническом анализе крови отмечены нормализация количества лейкоцитов ($7,11 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — $0,28 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные — $5,68 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,85 \times 10^9/\text{л}$, моноциты — $0,28 \times 10^9/\text{л}$), появление признаков анемии (гемоглобин — 98 г/л, эритроциты — $3,64 \times 10^{12}/\text{л}$). С-реактивный белок — < 10 мг/л, прокальцитонин — < 0,5 нг/мл. Начата седативная терапия (тиопентал натрия).

На 6-е сут от дебюта заболевания выполнено повторное исследование мазков из зева и носа на SARS-CoV-2 методом ПЦР — результат отрицательный.

На 9-е сут от дебюта заболевания проведена телемедицинская консультация с участием реаниматолога, невролога Российской детской клинической больницы Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Москва). С учетом дебюта заболевания с психических нарушений, последующих нарушений сознания, присоединения судорожного синдрома, экстрапирамидных нарушений, отсутствия явных структурных изменений по данным МРТ головного мозга,

минимального плеоцитоза, исключения вирусной этиологии заболевания из группы герпесвирусов (кроме ВГЧ-6, результаты исследования были получены с задержкой по техническим причинам, связанным с лабораторией) предположено развитие аутоиммунного энцефалита. Кроме того, отмечена необходимость проведения дифференциальной диагностики с группами наследственных болезней обмена веществ с энцефалоподобным течением. В этой связи рекомендовано провести исследование сыворотки и ликвора на антитела к глутаматдекарбоксилазе (AT-GAD), к нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), олигоклональный иммуноглобулин G, антинейрональные антитела (лайн-блот, амфифизин). Также рекомендовано продолжить противосудорожную терапию, седативную терапию (с возможным переводом с тиопентала натрия на мидазолам), глюкокортикоидную терапию (метилпреднизолон) из расчета 30 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 3 сут, при положительной динамике — дополнительно два дня в дозировке 20 мг/кг/сут.

В течение последующих 2 сут терапия продолжена, состояние ребенка без динамики. В связи с предположением об аутоиммунной природе заболевания и отсутствием подтверждения инфекционной природы заболевания согласован перевод ребенка в РДКБ.

Анамнез жизни

Со слов матери известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне гестоза первой половины. Роды третьи, срочные, физиологические. Масса тела при рождении — 3600 г, длина — 52 см. Период адаптации протекал гладко. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3 мес жизни, далее получал адаптированную молочную смесь Nestogen. Девочка росла и развивалась соответственно возрасту. Респираторными инфекциями болела не часто. На первом году жизни наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. Посещала детское дошкольное учреждение. Карантина в детском дошкольном учреждении на момент заболевания не было. Травм и операций в анамнезе нет. Детскими инфекциями не болела. Аллергологический анамнез не отягощен.

Прививочный анамнез: привита согласно национальному календарю профилактических прививок. Фтизиатром не наблюдалась. Вируса туберкулиновой чувствительности, по данным формы № 112/у, не было.

Эпидемиологический анамнез

Факт перенесенной новой коронавирусной инфекции родители категорически отрицали. Однако в процессе стационарного наблюдения было установлено, что родители ребенка за 3–4 нед до его заболевания перенесли лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию. Ребенок имел в тот период катаральные проявления, но на наличие SARS-CoV-2 обследован не был.

Физикальная диагностика

При госпитализации в РДКБ ребенок находился на искусственной вентиляции легких, нарушение сознания, кома I (по шкале Глазго — 12 баллов). Температура до субфебрильных значений (37,6 °C). Гемодинамика стабильная. Не подлежат счету полиморфные эпипароксизмы фокального характера: червеобразные движения правой кисти с тоническим вытягиванием всей верхней конечности, приведение с пронацией левой руки, вытяги-

вание губ в трубочку, миоклонии периоральной и периорбитальной областей.

Предварительный диагноз

Аутоиммунный энцефалит с дебютом симптоматической фокальной эпилепсии с полиморфными и вторично-генерализованными судорогами. Осложнения: дыхательная недостаточность 2-й степени, ИВЛ, эпилептическая энцефалопатия.

Динамика и исходы

Для уточнения диагноза в РДКБ на 11-е сут от дебюта заболевания проведен консилиум с участием неврологов, реаниматолога, педиатра. С учетом установленного контакта ребенка с больными, перенесшими подтвержденный COVID-19, рекомендовано определение антител к SARS-CoV-2 (IgG и IgM), а также уточнение причин задержки получения результатов ранее проведенного исследования крови и слюны на ВГЧ-6. Результат ранее проведенного ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 отрицателен. Проведен ряд лабораторных и инструментальных исследований. На электроэнцефалограмме (12-е сут от дебюта заболевания) зафиксированы полиморфные фокальные эпилептические приступы. *Клинический диагноз:* энцефалит неуточненной этиологии (возможно аутоиммунный) с дебютом фокальной эпилепсии.

При ультразвуковом исследовании внутренних органов (14-е сут от дебюта заболевания) — значимых изменений не обнаружено. В этот же день взяты образцы крови на спектр аминокислот методом tandemной масс-спектрометрии (сухие пятна крови), органические ацидурии, анализ генов нарушения цикла мочевины (NAGS, OTC, CPS1, SLC25A15, ASS1).

На 15-е сут от дебюта заболевания получен результат количественного определения вирусной (ВГЧ-6) нагрузки в клетках крови, взятых для исследования на 4-е сут от дебюта заболевания (задержка связана с техническими проблемами лаборатории). Обнаружена ДНК ВГЧ-6 в количестве > 1 копии на 10^5 клеток. ДНК ВГЧ-6В выделена и в мазке из ротоглотки. Также обнаружена высокая концентрация IgG к спайковому белку SARS-CoV-2 — 2,14 УЕ (норма до 1,1). На основании результатов этих исследований был заподозрен энцефалит, вызванный ВГЧ-6 и развившийся после инфекции SARS-CoV-2 с дебютом симптоматической эпилепсии. На основании решения очередного консилиума (на 16-е сут от дебюта заболевания) в составе неврологов, педиатра и реаниматологов назначена противовирусная терапия (ганцикловир парентерально). Рекомендована повторная МРТ головного мозга, а также исследование ликвора методом ПЦР для определения ДНК ВГЧ-6 в динамике (в итоге — не проведены).

На 17-е сут от дебюта болезни была проведена телемедицинская консультация с участием нейрохирурга отделения нейрохирургии и нейротравмы НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (г. Москва), неврологов и реаниматологов РДКБ с целью верификации диагноза и выбора дальнейшей тактики ведения пациента. С учетом того, что на фоне высоких доз вводимого противосудорожного препарата (вальпроевая кислота 60 мг/кг) наблюдались отсутствие терапевтического эффекта (сохраняющиеся судорожные подергивания в конечностях) и низкое содержание препарата в крови (концентрация вальпроевой кислоты 18,7 мкг/мл при рекомендуемой терапевтической концентрации 50–100 мкг/мл), рекомендовано провести контрольный мониторинг видеозлектроэнцефалограммы

в течение не менее 60 мин и увеличить дозировку тиопентала натрия, погрузив ребенка в барбитуровую кому на 4–5 сут. Учитывая наличие пареза кишечника и необходимости введения белков, эндоскопически в тонкий кишечник был установлен зонд, начато кормление с введением физиологического раствора с постепенным увеличением объема и состава пищи.

На 18-е сут при проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки обнаружены признаки субсегментарного ателектаза верхней доли правого легкого, ателектазы верхней доли левого легкого, нижнедолевая пневмония слева. Тогда же на эхокардиограмме — признаки утолщения стенок левого желудочка. Сократительная способность миокарда не нарушена. Фракция выброса — 66%. Незначительное количество жидкости в перикарде.

При повторной МРТ головного мозга (23-и сут от дебюта болезни) — зоны лейкоэнцефалопатии субкортикального белого вещества конвексимальных отделов теменных и затылочных долей, субатрофические изменения белого вещества полушарий мозга с умеренным викарным расширением субарахноидальных пространств. В тот же день в клиническом анализе мочи — протеинурия (белок — 2,7 г/л), лейкоцитурия (лейкоциты — 10–12 в поле зрения), эритроцитурия (свежие эритроциты — 8–10 в поле зрения). По данным биохимического анализа крови значения креатинина и мочевины в пределах нормы, гипоальбуминемия (44 г/л). Ребенок консультирован нефрологом: диагностировано острое почечное повреждение, ассоциированное с инфекционно-токсическим состоянием, 1-й степени. Рекомендованы контроль концентрации креатинина, диуреза, коррекция гипоальбуминемии, отмена нефротоксичных препаратов. В связи с необходимостью продолжения искусственной вентиляции и риском развития пролежней трахеи в этот же день установлена трахеостомическая трубка.

С 24-х по 27-е сут от дебюта болезни состояние ребенка без динамики. При исследованиях крови, выполненных в эти сроки: С-реактивный белок — 133 г/л, прокальцитонин — 0,5 нг/мл, креатинин — 33 ммоль/л, мочевина — 4,3 ммоль/л, стойкое нарастание лактатацидоза (рН 7,18; лактат — 6–8,6 ммоль/л).

На 28-е сут от дебюта болезни получены результаты исследования антител к AT-GAD, нейрональным рецепторам и синаптическим белкам (NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), олигоклональному иммуноглобулину G, антинейрональным антителам (лайн-блот, амфифизин) — результаты отрицательные.

На 30-е сут от дебюта заболевания в неврологическом статусе состояние без положительной динамики. Глубокая медикаментозная кома. Снижение дозы тиопентала натрия до 3 мкг/кг/ч приводило к возобновлению судорожных подергиваний в конечностях и мышцах лица. Анизокория, зрачки $s < d$. Тонус мышц резко снижен, «поза лягушки». Сухожильные рефлексы снижены, без четкой разницы сторон. Вегетативно-трофическая сфера: крупноячеистая мраморность, красный дермографизм. Учитывая анамнез, особенности течения заболевания, клинко-лабораторные данные, имелись показания для проведения гемофильтрации с целью нормализации кислотно-основного состояния в связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии. Проведено 3 сеанса.

На 32-е сут от дебюта заболевания состояние ребенка стало агональным. Прогрессировала клиника полиорганной недостаточности, выраженный лактатацидоз. В неврологическом статусе: кома 3, лагофтальм, скле-

рит. Нарушение микроциркуляции с участками крупноочаговой мраморности и цианоза. Термоллабильность. Диффузный отечный синдром. В легких дыхание ослаблено диффузно, выслушиваются сухие рассеянные хрипы. В сердце: брадиаритмия, тоны сердца глухие. Парез кишечника. Печень +6 см. Анурия. Остановка сердца. В 09:30 после проведения реанимационных мероприятий в полном объеме констатирована биологическая смерть. От патологоанатомического исследования родители категорически отказались по религиозным соображениям.

ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА

Хронология развития болезни пациентки К., ключевые события и исход представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевание дебютировало с острой психопатологической симптоматики (кратковременной амнезии, зрительных галлюцинаций, эпизодов резкого возбуждения, чередующихся с сонливостью и вялостью), прогрессивно ухудшалось, присоединились тонические судороги. Родители обратились к медицинским работникам на 3-и сут заболевания. Обследование в ЦПБ со СПИД и ИЗ не выявило инфекционной причины болезни, была предположена аутоиммунная природа поражения ЦНС. Обследование (результаты лабораторных тестов получены только на 28-е сут от дебюта заболевания) эту гипотезу не подтвердило.

Дифференциальная диагностика эндогенных психозов, аутоиммунных и вирусных энцефалитов крайне затруднительна. При дифференциальной диагностике эндогенных психозов и психических нарушений при герпетических энцефалитах важно отметить возникновение в случае энцефалита симптомов нарушения сознания и судорожных припадков, свидетельствующих об органическом поражении мозга и их локализации [12]. Диагноз «вероятного» аутоиммунного энцефалита требует наличия 3 критериев: быстрое начало (до 3 мес), пароксизмальная вторично-генерализованная активность на электроэнцефалограмме или лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток/мм³, исключение других нозологий [19]. Диагноз достоверного лимбического аутоиммунного энцефалита может быть установлен на основании подострого начала с быстрым развитием когнитивных нарушений (в первую очередь нарушений кратковременной памяти в течение 3 мес, полиморфных судорог), двусто-

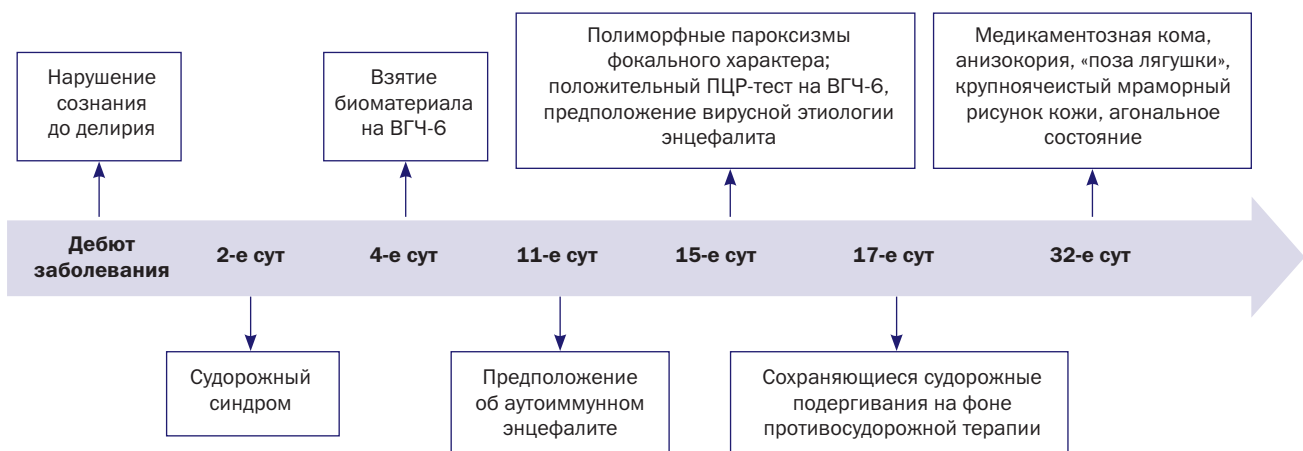
ронных патологических изменений в области гиппокампа, наличия одного из дополнительных признаков. При отсутствии хотя бы одного из вышеуказанных критериев диагноз считается достоверным лишь при обнаружении в крови и цереброспинальной жидкости антител к NMDAR, AMPA1, AMPA2, GABAB1 [19]. Острое начало с быстрым развитием когнитивных нарушений, двусторонних патологических изменений в области гиппокампа (по данным МРТ), отсутствие антител к рецепторам и синаптическим белкам нейронов (результат получен лишь на 28-е сут от дебюта заболевания) позволили исключить аутоиммунную природу энцефалита у данного пациента.

Признаки воспалительного процесса, и в частности субфебрильная температура тела, лейкоцитоз с нейтрофилезом, увеличение СОЭ и повышение концентрации С-реактивного белка с последующим нарастанием, указывали на необходимость поиска инфекционной причины болезни. Однако отрицательные результаты ПЦР-исследования на SARS-CoV-2, цитомегаловирус, ВЭБ, вирусы герпеса 1–2-го типов, токсоплазму и энтеровирус вынудили исключить инфекционную этиологию энцефалита. Отсрочили диагностику вирусной природы энцефалита и отсутствие клинических симптомов первичного инфицирования ВГЧ (внезапная экзантема, лихорадка без видимого очага инфекции, кожная сыпь или фебрильные приступы в дебюте заболевания), а также позднее (на 15-е сут от дебюта болезни) обнаружение ДНК ВГЧ-6.

Трудности в диагностике вирусного энцефалита, вызванного ВГЧ-6, связаны с персистирующей и латентной формами инфекции [1]. Наиболее чувствительным методом диагностики первичной инфекции является ПЦР [1, 2]. Однако даже обнаружение ДНК вируса не всегда свидетельствует о первичном инфицировании, а может быть признаком реактивации инфекции из фазы латенции [1]. Кроме того, у трети детей с первичной инфекцией или ее реактивацией могут быть обнаружены специфические IgM [2]. Для проведения дифференциальной диагностики в таких случаях предпочтительно использование ПЦР с обратной транскриптазой [2, 4], однако технических возможностей для проведения этого исследования не было. Также для подтверждения диагноза первичной инфекции у детей показано определение нарастания титров антител к ВГЧ-6 в серии серологических тестов [2]. На реактивацию ВГЧ-6-инфекции указывают и отсутствие клинических симптомов первичного инфицирования ВГЧ

Рисунок. Девочка К.: хронология развития болезни, ключевые события и исход

Figure. Girl K.: disease course, key events, and outcome



(перечислены выше) [1, 4], а также развитие инфекции в нехарактерном для первичного инфицирования возрасте (пик заболеваемости приходится на первые два года жизни [1]). С учетом перечисленных обстоятельств считаем, что в описанном нами случае у ребенка имела место реактивация ВГЧ-6 из фазы латенции после предположительно перенесенного COVID-19, что описано на примере больных с иммуносупрессией [1, 2, 10].

Вирусная природа энцефалита не была подтверждена в дебюте заболевания, что ожидаемо, так как результаты ПЦР в эти сроки часто бывают ложноотрицательными [7, 8]. Диагностику заболевания затруднило и отсроченное получение результатов ПЦР на ВГЧ-6, а также непроведение повторного исследования цереброспинальной жидкости на наличие вируса. Кроме того, имели место трудности диагностики COVID-19, обусловленные отрицательными результатами ПЦР (мазки из носа и зева) на SARS-CoV-2 и непроведением при госпитализации в ЦПБ со СПИД и ИЗ тестов на IgG и IgM к SARS-CoV-2. Однако вышеуказанные недостатки диагностики, по нашему мнению, не повлияли на исход заболевания ввиду тяжести и агрессивности его течения. В литературе уже были описаны случаи поражения ЦНС при герпесвирусной инфекции у детей, вызванной как моно-, так и микст-инфекцией. Вместе с этим отмечены и трудности диагностики, а также важность своевременного начала лечения [2].

Наличие субфебрильной лихорадки (в течение ≥ 24 ч), лабораторных признаков воспаления и клинических признаков тяжелого заболевания, а также предполагаемого контакта с больными COVID-19 (в период пандемии вируса в 2022 г.) за 3–4 нед до дебюта настоящей болезни указывало на возможность развития у ребенка мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. Однако результаты дополнительного обследования позволили сделать вывод о том, что данный случай не удовлетворял диагностическим критериям мультисистемного воспалительного синдрома, предложенным экспертами Центров по контролю и профилактике заболеваний США [21] и Всемирной организации здравоохранения [22]. В частности, отсутствовали фебрильная лихорадка, клинические и лабораторные признаки коагулопатии, полиорганное поражение с вовлечением более двух систем, артериальная гипотензия или шок, лабораторные признаки воспаления (повышение концентрации прокальцитонина, ферритина, интерлейкина 6, активности лактатдегидрогеназы).

Реактивация латентной вирусной инфекции с развитием энцефалита может быть следствием иммуносупрессивного состояния, возникающего после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [19, 20]. В работе Т.В. Соломай и соавт. [14] было показано, что SARS-CoV-2 может выступать триггером в запуске репродукции ВЭБ из фазы латенции, что вместе с результатами других исследований позволяет говорить о том, что для пациентов после COVID-19 характерен высокий риск реактивации хронической ВЭБ-инфекции [14, 23], реактивации или присоединения герпесвирусных инфекций [24–26], а также присоединения бактериальных инфекций [27]. В частности, по данным М.С. Савенковой и соавт. [27], в постковидном периоде активация герпетических инфекций (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-6, ВЭБ, цитомегаловирус) произошла у 16% больных детей.

Назначенная с первого дня пребывания в стационаре антибактериальная терапия не была обоснованной, поскольку в первые 9 сут от дебюта заболевания предположительным диагнозом оставался вирусный энце-

фалит неуточненной этиологии. Этиотропная терапия вирусного энцефалита была кратковременной и начата с 3-х сут от дебюта заболевания. Не исключено, что высокие дозы глюкокортикостероидов, назначенные в первые дни после госпитализации ребенка, послужили дополнительным фактором реактивации ВГЧ-6 на фоне иммуносупрессии, вызванной интеркуррентной инфекцией (SARS-CoV-2) [28–30]. Тем не менее, считаем, что неправильная тактика обследования и лечения на начальном этапе не повлияла на прогноз и исход болезни в описанном нами случае. Справедливости ради стоит отметить, что сделать окончательный вывод о том, имела место бактериальная природа энцефалита (с учетом маркеров воспаления, определяемых в начале болезни) или вирусная (основываясь на данных обследования на ВГЧ-6), в настоящее время не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика энцефалитов различной этиологии у детей остается клинической проблемой. Особенностью представленного случая является быстро прогрессирующее тяжелое поражение головного мозга со стремительным развитием патологических симптомов. Такое течение болезни возможно в результате реактивации вирусной инфекции и может быть следствием перенесенного COVID-19.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения.

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and management results.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность докторам отделений анестезиологии-реанимации и неврологии Республиканского детского клинического многопрофильного центра (до июля 2022 г. — Республиканская детская клиническая больница), внесшим вклад в осуществление консультаций при подготовке данного клинического случая.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the doctors of anesthesiology and intensive care and neurology departments in Republican Children's Multidisciplinary Medical Center (Republican Children's Clinical Hospital until July 2022) who participated in consultations and in clinical case preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Р.А. Жетишев

<https://doi.org/0000-0002-7204-5799>

Д.Р. Архестова

<https://doi.org/0000-0002-5490-4166>

О.А. Пачева

<https://doi.org/0000-0003-0941-2901>

Л.Р. Динаева

<https://doi.org/0000-0001-8074-1527>

Е.А. Камышова

<https://doi.org/0000-0002-1046-8817>

Ж.Ю. Пазова

<https://doi.org/0000-0001-8227-4467>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Савенкова М.С., Вашура Л.В. Герпес 6-го типа: эпидемиология, диагностика, клинические варианты течения // *Эффективная фармакотерапия*. — 2017. — № 23. — С. 6–10. [Savenkova MS, Vashura LV. Herpes of the 6th Type: Epidemiology, Diagnosis, Clinical Variants of the Disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(23):6–10. (In Russ).]
2. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 2. — С. 22–29. [Simonova EV, Harlamova FS, Uchaykin VF, et al. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(2):22–29. (In Russ).]
3. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr*. 1998;133(3):386–389. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70275-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70275-6)
4. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 60–63. [Kalugina MYu, Karazhas NV, Rybalkina TN, et al. The importance of diagnosis of infection caused by human herpes virus type 6. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2012;11(1):60–63. (In Russ).]
5. Chi J, Gu B, Zhang C, et al. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma. *J Infect Dis*. 2012;206(9):1394–1398. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis513>
6. Nora-Krukke Z, Chapenko S, Logina I, et al. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):527–531.
7. Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. — 2011. — № 5. — С. 45–46. [Kazimirchuk VE, Mal'tsev DV. Diagnostika i lechenie infektsii, vyzvannoi virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2011;(5):45–46. (In Russ).]
8. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии // *Детские инфекции*. — 2014. — Т. 13. — № 4. — С. 6–13. [Simonova EV, Kharlamova FS, Uchaykin VF, et al. Limbic Encephalitis of Herpesvirus Etiology. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2014;13(4):6–13. (In Russ).]
9. Takahashi K, Sonoda S, Higashi K, et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J Virol*. 1989;63(7):3161–3163. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.63.7.3161-3163.1989>
10. Liberto MC, Iannello D, Capozza AB. Altered cytokine production after human herpes virus type 6 infection. *New Microbiol*. 1999;22(4):293–300.
11. Meeuwse S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *J Neuroimmunol*. 2005;164(1):37–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.03.013>
12. Хохлов Л.К., Хохлов А.Л. *Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. Терапия когнитивных расстройств: монография*. — Ярославль: ООО «Фотолэиф»; 2019. — 413 с. [Khokhlov LK, Khokhlov AL. *Ekzogенно-organicheskaya psikhopatologiya: nevrozopodobnye sostoyaniya, ostrye, zatyazhnye simptomaticheskie psikhozy, psikhorganicheskie sindromy. Terapiya kognitivnykh rasstroistv: Monography*. Yaroslavl: OOO "Fotolaif"; 2019. 413 p. (In Russ).]
13. Sharifipour S, Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein–Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect*. 2020;34:100641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
14. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В. и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций // *Пермский медицинский журнал*. — 2021. — Т. 38. — № 1. — С. 46–63. — doi: <https://doi.org/10.17816/pmj38146-63> [Solomay TV, Semenenko TA, Karazhas NV, et al. Features of change of immune status indicators in individuals with active and latent forms of herpesvirus infections. *Perm Medical Journal*. 2021;38(1):46–63. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17816/pmj38146-63>
15. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):530. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3>
16. Bond P. Ethnicity and the relationship between COVID-19 and the herpes simplex viruses. *Med Hypotheses*. 2021;146:110447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110447>
17. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020;97:326–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>
18. Xu R, Zhou Y, Cai L, et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1145–1147. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19484>
19. Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В. и др. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2019. — Т. 13. — № 2. — С. 79–91. — doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.9> [Polonsky EL, Skulyabin DI, Lapin SV, et al. Polymorphism of autoimmune encephalitis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):79–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.2.9>]
20. Lino K, Alves LS, Raposo JV, et al. Presence and clinical impact of human herpesvirus-6 infection in patients with moderate to critical coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2022;94(3):1212–1216. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27392>
21. Centers for Disease Control and Prevention. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Available online: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Accessed on June 02, 2023.
22. World Health Organization. *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19*. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed on June 02, 2023.
23. Brooks B, Tancredi C, Song Y, et al. Epstein–Barr Virus and Human Herpesvirus-6 Reactivation in Acute COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022;14(9):1872. doi: <https://doi.org/10.3390/v14091872>
24. Cao X, Zhang X, Meng W, Zheng H. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in an Elderly Patient with Critical COVID-19: A Case Report. *J Pain Res*. 2020;13:2361–2365. doi: <https://doi.org/10.2147/JPR.S274199>
25. Dursun R, Temiz SA. The clinics of HHV-6 infection in COVID-19 pandemic: Pityriasis rosea and Kawasaki disease. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13730. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13730>

26. Brambilla L, Maronese CA, Turlaki A, Veraldi S. Herpes zoster following COVID-19: a report of three cases. *Eur J Dermatol.* 2020;30(6):754–756. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.392>
27. Савенкова М.С., Сотников И.А., Афанасьева А.А. и др. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей // *РМЖ. Мать и дитя.* — 2023. — Т. 6. — № 1. — С. 39–44. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44> [Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanasieva AA, et al. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):39–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>
28. Handous I, Achour B, Marzouk M, et al. Coinfections of Human Herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virol J.* 2020;17(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01302-4>
29. Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evid Based Dent.* 2020;21(2):49. doi: <https://doi.org/10.1038/s41432-020-0100-z>
30. Мелехина Е.В., Шалбарова Т.В., Солдатова Е.Ю. и др. Герпесвирусные инфекции и мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей в клинических примерах // *Вопросы практической педиатрии.* — 2022. — Т. 17. — № 4. — С. 155–163. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-155-163> [Melekhina EV, Shalbarova TV, Soldatova EYu, et al. Herpesvirus infections and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: case series. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):155–163. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-155-163>]