

Коваленко К. Е., Поликарпова И. И.

## Клинический случай врожденного герпетического менингоэнцефалита

Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

Kovalenko K. E., Policarpova I. I.

### A clinical case of congenital herpetic meningoencephalitis

#### Резюме

В статье описан клинический случай врожденного герпетического менингоэнцефалита, развившегося на 14 сутки жизни, у доношенной новорожденной девочки. Для лечения герпесвирусной инфекции вначале был использован ацикловир (дженерик), однако в течение двух месяцев санации ликвора не происходило, поэтому после консультации невролога было принято решение назначить оригинальный препарат зовиракс, после чего спустя месяц лечения результат исследования крови методом ПЦР на вирус простого герпеса стал отрицательным. В лечении также использовались антибактериальные препараты и терапия следующих синдромов: судорожный, вегетативных нарушений, симптоматическая эпилепсия. Исход заболевания неблагоприятный, так как несмотря на массивное лечение в течение 4х месяцев продолжала нарастать деструкция вещества головного мозга (мультикистозная трансформация головного мозга), что привело к глубокой инвалидизации, грубой задержке психомоторного развития ребенка и развитию вторичного иммунодефицита на фоне герпесвирусной инфекции

**Ключевые слова:** вирус простого герпеса, герпес-вирусная инфекция, врожденная герпетическая инфекция, герпетический менингоэнцефалит

**Для цитирования:** Коваленко К. Е., Поликарпова И. И. Клинический случай врожденного герпетического менингоэнцефалита, Уральский медицинский журнал, №04 (187) 2020, с. 140—145, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.23

#### Summary

The article describes a clinical case of congenital herpetic meningoencephalitis, which developed on the 14th day of life by a full-term newborn girl. Acyclovir (generic) was first used to treat herpesvirus infection. But within two months, the liquor was not sanitized, so after consulting a neurologist, it was decided to prescribe the original drug zovirax. After a month of treatment, the result of a blood test by PCR for the herpes simplex virus became negative. The treatment also used antibacterial drugs and therapy of the following syndromes: convulsive, vegetative disorders, symptomatic epilepsy. The outcome of the disease is unfavorable, because despite intensive treatment for 4 months, the destruction of the brain substance (multicystic transformation of the brain) continued to increase. This led to disability, severe delay in the child's psychomotor development and the development of secondary immunodeficiency on the background of herpesvirus infection

**Key words:** herpes simplex virus, herpes-viral infection, congenital herpetic infection, herpetic meningoencephalitis

**For citation:** Kovalenko K. E., Policarpova I. I., A clinical case of congenital herpetic meningoencephalitis, Ural Medical Journal, №04 (187) 2020, p. 140—145, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.23

#### Введение

Врожденная инфекция, вызванная вирусами простого герпеса – тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие интранатальной контактной (реже – антенатальной трансплацентарной) передачи возбудителя, вызванное вирусами простого герпеса (синоним – неонатальный герпес) чаще herpes simplex virus 2 типа (далее – ВПГ-2), реже herpes simplex virus 1 типа (далее – ВПГ-1) [1, с. 8].

Простой герпес является самым распространенным вирусным заболеванием человека. В России 90-95% жен-

щин репродуктивного возраста инфицированы ВПГ- 1, 15-25% - ВПГ - 2 [2, с. 3] [1, с. 9]. Особое значение имеет связь простого герпеса с патологией беременности, плода и новорожденных. При первичной герпетической инфекции у беременной максимальный риск вертикальной трансмиссии ВПГ может составить 50%, при первом клиническом проявлении непервичной инфекции — до 33%, при ее рецидиве — до 3% [2] [3, с. 20]. Заболеваемость неонатальным герпесом в России регистрируется от 1 на 3000 до 1 до 30000 родов. В Англии ВПГ - 1 на 40 000-70 000 новорожденных. В Америке неонатальная герпетиче-

ская инфекция регистрируется у 700-1500 живорожденных младенцев [4, с. 10].

Выделяют 3 формы неонатального герпеса:

Локализованная форма (самая легкая) протекает с поражением кожи, глаз и рта (20-40 % случаев неонатального герпеса, без лечения у 50-70% новорожденных может перейти в генерализованную форму или в энцефалит).

Более отягощенной формой является поражение ЦНС - герпетический энцефалит (около 30% неонатального герпеса, летальность составляет 80%). Начало клинических признаков - на 2-3-й неделе жизни и проявляется типичными признаками энцефалита – лихорадка, различной выраженности симптомы угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.) [1, 6, 9], у 40-60% больных отсутствуют специфические высыпания на коже и слизистых оболочках [7, с. 44]. Гипертермия характерна для доношенных новорожденных, для недоношенных детей - нормальная температура тела либо гипотермия. У 60-80% новорожденных формируется эпилепсия с полиморфизмом приступов в виде генерализованных или локальных миоклоний мускулатуры лица и конечностей, адверсивных приступов, атонических абсансов с резистентностью к противосудорожной терапии. В тяжелых случаях уже с 10 дня болезни регистрируются признаки декортикации или децеребрации. Очаговые симптомы поражения ЦНС в остром периоде, как правило, не выявляются [1, с. 12]. Исходом ГЭ являются формирование грубых неврологических дефектов, инвалидизации и полной социальной дезадаптации (20-40%) [7, с. 44]. Они могут носить как временный, так и постоянный характер [8, 9, 10]. Менингит при герпетическом поражении ЦНС носит серьезный характер и развивается на фоне энцефалита, т.е. протекает как менингоэнцефалит (ГМЭ) [8, с. 80].

И третья, самая тяжелая форма - диссеминированное заболевание с вовлечением многих органов (составляет около 20-50% случаев неонатального герпеса, клинические симптомы напоминают неонатальный сепсис). Смертность составляет 15,8 %, а без противовирусной терапии 90% [5, 9].

Клинический случай

Основной диагноз: врожденная герпетическая инфекция: менингоэнцефалит, синдромы судорожный, вегетативных нарушений, кистозно-атрофическая трансформация головного мозга, симптоматическая эпилепсия; грубая ЗПМР на фоне центрального тетрапареза, псевдобульбарного синдрома.

Девочка П. от 1-ой беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в 20 недель. Из анамнеза - у матери на поздних сроках беременности был контакт с бабушкой, больной герпетической инфекцией. Таким образом, имел место отягощенный акушерский анамнез с вероятностью инфицирования герпесвирусной инфекцией.

Ребенок рожден 13 августа 2019 в сроке 38 недель, роды проходили без патологий. Масса при рождении 3320 г, рост 52 см. Состояние при рождении удовлетворительное. Ранний период адаптации протекал без особенностей.

На 14-е сутки жизни девочка поступила в отделе-

ние патологии новорожденных Ярославской областной детской клинической больницы (ЯОДКБ) с диагнозом: менингоэнцефалит неясной этиологии. За сутки до поступления в стационар отмечался подъем температуры тела до 37,6 °С, отказ от еды, в динамике присоединились судороги. Госпитализирована в палату реанимации и интенсивной терапии новорожденных в тяжелом состоянии, обусловленном судорожным синдромом. Сознание сомнительное, взгляд четко не фиксирует. Тонические вытягивания конечностей, запрокидывание головы, сменившиеся педалированием, навязчивыми движениями мимической мускулатуры. Начата противосудорожная терапия паглюфералом в дозировке 20 мг/кг/сутки через зонд в 2 приема. На ЭЭГ эпилептиформная активность не зарегистрирована. На фоне противосудорожной терапии в динамике развернутых судорог не отмечалось. Питание энтеральное по 80 мл, антибактериальная терапия ампициллином 150 мг/кг/сутки в 3 приема и гентамицином 6 мг/кг/сутки в 2 приема.

Ребенок консультирован врачом-неврологом, верифицирован диагноз: менингоэнцефалит (герпесвирусной этиологии?), судорожный синдром. Была проведена люмбальная пункция – признаки серозного менингита. При посеве ликвора на флору и чувствительность к антибиотикам роста микроорганизмов не обнаружено, при ПЦР ликвора на ВПГ, ЦМВ, ТОХО результат HSV 1, 2 – ДНК – положительный, после чего начата внутривенная терапия ацикловиром 60 мг/кг/сутки в 3 приема.

На 29 сутки жизни состояние ребенка ухудшилось. На осмотр не реагирует, сознание отсутствует, отмечаются периодические подергивания мимической мускулатуры, мышц конечностей. При начале кормления отмечались обильные срыгивания. По желудочному зонду отходит грязно-коричневое содержимое объемом 5 мл за сутки, в общем анализе крови резкое снижение эритроцитов до  $2,05 \times 10^{12}/л$  и гемоглобина до 68 г/л, что свидетельствует о геморрагическом синдроме. Вследствие этого внутривенно введено 75 мл эритроцитарной взвеси А (II) Rh (+) однократно. Учитывая крайне тяжелое состояние, проводилась респираторная поддержка – ИВЛ в течение 20 дней. Девочка переведена на парентеральное питание. Отмечалось снижение кортизола и 17-ОН прогестерона крови до 5,88 мкг/дл и 1,94 нг/мл соответственно, в результате чего был назначен солу-кортеф 2 раза в сутки в/в 0,4 мг/кг.

На 33 сутки жизни появились клонические судороги мышц конечностей. К противосудорожной терапии паглюфералом был добавлен тиопентал натрия непрерывной в/в инфузией 3-1 мг/кг/ч. В динамике геморрагический синдром купирован, начато энтеральное кормление смесью Фрисо PEP AC по 5,0 мл через зонд каждые 3 часа.

В связи с некупируемым судорожным синдромом (резистентность к противосудорожной терапии) и отсутствием санации ликвора на фоне лечения ацикловиром (ПЦР ликвора HSV 1, 2 – ДНК – положительный) ребенок повторно консультирован неврологом. Рекомендована следующая тактика: фенобарбитал 10 мг/кг/сут, конвулекс 20-30 мг/кг/сут per os, замена ацикловира на зовиракс в дозе 60 мг/кг/сут в/в, пролонгирование ви-

тальных функций.

Энтеральное кормление смесью Фрисо PEP AC расширено до 50 мл каждые 3 часа, далее - до 120 мл каждые 3 часа через зонд.

Девочка консультирована нейрохирургом: на момент осмотра какое-либо нейрохирургическое вмешательство не показано.

На фоне проводимой терапии отмечена незначительная положительная динамика: самостоятельное дыхание, кислородной зависимости не было, SpO<sub>2</sub> 99%, в сознании, однако двигательная активность резко снижена, взор не фиксирует, гипотония, гипорефлексия, склерема (особенно выражена на нижних конечностях). В возрасте 2 месяца на осмотр стала реагировать грубоватыми звуками, неэмоциональным открыванием глаз, взгляд «туманный», двигательная активность резко снижена, сохранялись судороги в виде эквивалентов. Повторно ребенок консультирован неврологом: тетрапарез, увеличена доза противосудорожной терапии. Назначена консультация окулиста: глазное дно соответствует возрасту.

В дальнейшем для контроля эффективности терапии зовираксом были предприняты неоднократные попытки контрольной люмбальной пункции, но ликвор не получен, вероятно, из-за низкого давления в спинномозговом канале. Состояние ребенка оставалось тяжелым, на осмотр реагировала неэмоциональным плачем, открывала глаза, но взгляд не фиксировала, поза «лягушки», активных движений нет, пассивные движения затруднены, клиника тетрапареза. Развернутых судорог не было. В массе пребывала нормально. Отмечалась микроцефалия: окружность головы 37,5 см.

В возрасте 2,5 месяца был подъем температуры тела до 38,5 °С (вероятно, в результате деструкции вещества головного мозга), на фоне чего появились тонические судороги, в/м введен анальгин.

Повторная консультация невролога, диагноз: герпетический менингоэнцефалит, кистозно-атрофическая трансформация головного мозга; грубая задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия с миоклониями; центральный тетрапарез; псевдобульбарный синдром.

В связи с «сухой пункцией» проведена диагностика крови методом ПЦР на ВПГ: HSV 1, 2 – ДНК – отрицательный. Девочка консультирована инфекционистом: лечение не требует коррекции, эпидемиологической опасности больная не представляет.

Проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований. По результатам исследования общего анализа крови обращает на себя внимание динамика снижения эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов, что, вероятно, связано с гипофункцией костного мозга на фоне врожденной ГВИ (рис. 1, 2, 4).

Лейкоцитоз и повышение С-реактивного белка свидетельствует о присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне ГВИ (рис. 5).

При посеве из ротоглотки и чувствительность к антибиотикам роста микроорганизмов не обнаружено. Посев с конъюнктивы на флору и чувствительность к анти-

биотикам: роста микроорганизмов не обнаружено.

При УЗИ органов брюшной полости эхо - патологии не выявлено. Эхокардиография: межпредсердное сообщение (открытое овальное окно).

ЭЭГ: выраженное снижение основной активности, эпилептиформной активности не зарегистрировано. УЗИ вилочковой железы: гипоплазия вилочковой железы; вероятно, в результате вторичного иммунодефицита на фоне врожденной ГВИ. Заключение данных нейросонограммы и МРТ головного мозга представлены в таблице 1 и таблице 2 соответственно (нарастание деструкции головного мозга).

Лечение представлено в таблице 3. Помимо препаратов, перечисленных в таблице, использовались: раствор глюкозы 10%, раствор глюкозы 40%, аминoven 10%, раствор хлорида калия 4%, раствор хлорида натрия 0,9%, магнезия 25%, СМОФ липид 20%, солувит Н.

С целью определения дальнейшей тактики ведения ребенка с учетом отсутствия отрицательного результата ПЦР HSV 1, 2 – ДНК ликвора девочка консультирована в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»:

«В связи с невозможностью исследования ПЦР ликвора повторно, так как не выделяется ликвор при люмбальной пункции (возможен «ликворный блок»), целесообразно проведение повторной консультации нейрохирурга (после повторной МРТ в октябре 2019 года, выявившей нарастание деструкции мозга, этой консультации не было) для решения вопроса о клинических показаниях к вентрикулярной пункции, в процессе которой будет получен ликвор для исследования ПЦР. Рекомендовано исследование крови методом ПЦР на HSV 1,2 с определением копий в динамике».

В связи с отрицательным результатом анализа крови методом ПЦР на HSV 1,2 отменена специфическая терапия герпетической инфекции.

При повторной консультации окулиста выявлена частичная атрофия зрительного нерва.

Ребенок в возрасте 4х месяцев переведен в грудное отделение Тутаявской ЦРБ. На момент перевода состояние стабильное средней степени тяжести, по течению заболевания и исходу – тяжелое. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые, сухие. Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без патологических изменений. Развернутых судорог и кислородной зависимости нет. Взгляд не фиксирует. Двигательная активность минимальная. Пассивные движения конечностей возможны, но затруднены. Голова ассиметричная, скошена в правой теменно-затылочной области; большой родничок закрылся, клиника краниостеноза. Живот при пальпации мягкий, питание зондовое, в весе положительная динамика. Печень и селезенка не увеличены. Терапия без коррекции.

Рекомендовано: смесь «Нутрилак» по 130 мл каждые 3 часа через зонд; продолжить антиконвульсанты: конвулекс (20 мг/кг) 4 капли 3 раза в день, паглюферал (5мг/кг) 25мг 2 раза; консультация окулиста в динамике, ЭЭГ по показаниям при наличии судорог; наблюдение невролога и педиатра.

Таблица 1. Нейросонограмма

Дата	День	Заключение
27.08.2019	2-ой	Не исключается САК.
10.09.2019	16-й	ЭХО-признаки кровоизлияния в таламусы. Диффузные изменения головного мозга. Перивентрикулярная лейкомаляция. Распирение боковых желудочков. Распирение 3 желудочка.
13.09.2019	19-й	ВЖК III степени. Кровоизлияние в таламусы. Диффузные изменения головного мозга. Перивентрикулярная лейкомаляция. Расщепление межполушарной борозды. Распирение боковых желудочков. Распирение 3 и 4 желудочка. Распирение большой мозговой цистерны.
17.09.2019	23-й	ВЖК III степени. Диффузные изменения головного мозга. Перивентрикулярная лейкомаляция. Расщепление межполушарной борозды. Распирение боковых желудочков. Распирение 3 и 4 желудочка. Распирение большой мозговой цистерны.
03.10.2019	39-й	ВЖК III степени. Диффузные изменения головного мозга. Перивентрикулярная лейкомаляция. Расщепление межполушарной борозды. Распирение боковых желудочков. Распирение 3 и 4 желудочка. Распирение большой мозговой цистерны.
07.11.2019	43-й	Диффузные изменения головного мозга. Перивентрикулярная и субкортикальная лейкомаляция. Расщепление межполушарной борозды. Распирение боковых желудочков. Распирение 3 и 4 желудочка. Распирение большой мозговой цистерны.

Таблица 2. МРТ головного мозга

Дата	День	Заключение
30.09.2019	5-й	Патологических изменений головного мозга не выявлено.
17.10.2019	53-й	МР-картина мультикистозной трансформации головного мозга (инфекционного генеза).

Таблица 3. Препараты, используемые в лечении

Препарат	Назначение	Отмена	Доза	Частота	Способ введения
Ампициллин	27.авг	30.авг	150 мг/кг/сут	3	в/в
Гентамицин	27.авг	30.авг	6 мг/кг/сут	2	в/в
Паглюферал	27.авг	28.авг	20 мг/кг/сут	2	ч/зонд
Викасол	27.авг	29.авг	1 мг/кг/сут	1	в/м
Пентаглобин	28.авг	30.авг	5 мл/кг	1	в/в
Ацикловир	28.авг	25.окт	60 мг/кг/сут	3	в/в
Паглюферал	28.авг	11.сен	5 мг/кг/сут	2	ч/зонд
Роцефин	30.авг	23.сен	80 мг/кг/сут	1	в/в
Солу-Кортеф	11.сен	14.сен	0,4 мг/кг	2	в/в
Викасол	12.сен	14.сен	1 мг/кг/сут	1	в/м
Этамзилат	12.сен	18.сен	0,5 мл	4	в/в
Реланиум	12.сен	12.сен	0,1 мл/кг	1	в/в
Октагам	12.сен	14.сен	5 мл/кг	1	в/в
Паглюферал	14.сен	15.сен	5 мг/кг/сут	2	ч/зонд
Витамин А	14.сен	наст. время	1 капля	1	Per os
Витамин Е	14.сен	наст. время	1 капля	1	Per os
Витамин Д3	14.сен	наст. время	2 капли	1	Per os
Эритроцитарная взвесь А (II) Rh (+)	15.сен	15.сен	75 мл	1	в/в
Тиопентал натрия	16.сен	27.сен	3-1 мкг/кг/ч	Непрерывная инфузия	в/в
Ванкомицин	18.сен	14.окт	15 мг/кг	3	в/в
Дифлюкан	18.сен	14.окт	10 мг/кг/сут	1	в/в
Эритроцитарная взвесь А (II) Rh (+)	20.сен	20.сен	82 мл	1	в/в
Цефтриаксон	23.сен	23.сен	80 мг/кг/сут	1	в/в
Дексаметазон	23.сен	06.окт	0,15 мг/кг	4	в/в
Паглюферал	26.сен	наст. время	10 мг/кг/сут	2	ч/зонд
Конвулекс	26.сен	наст. время	30 мг/кг/сут	3	ч/зонд
Фолиевая кислота	03.окт	07.ноя	100 мкг	1	ч/зонд
Амоксиклав	15.окт	27.окт	30 мг/кг/сут	2	в/в
Цефоперазон	20.окт	18.ноя	160 мг/кг/сут	3	в/в
Зовиракс	25.окт	18.ноя	60 мг/кг/сут	3	в/в

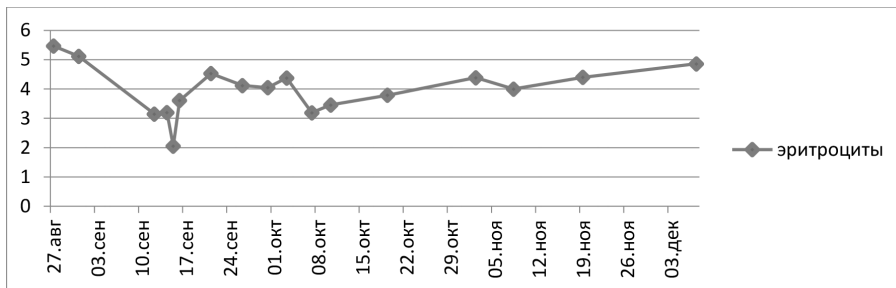


Рисунок 1. Динамика эритроцитов

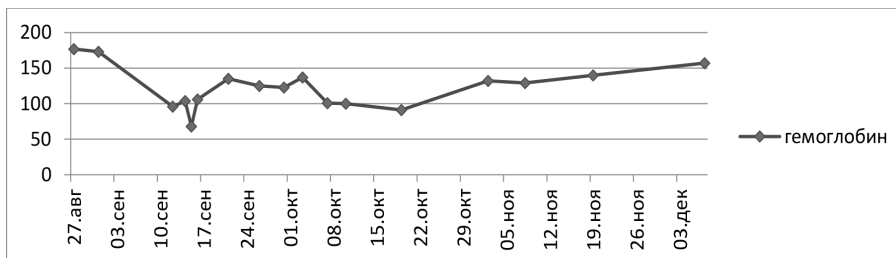


Рисунок 2. Динамика гемоглобина

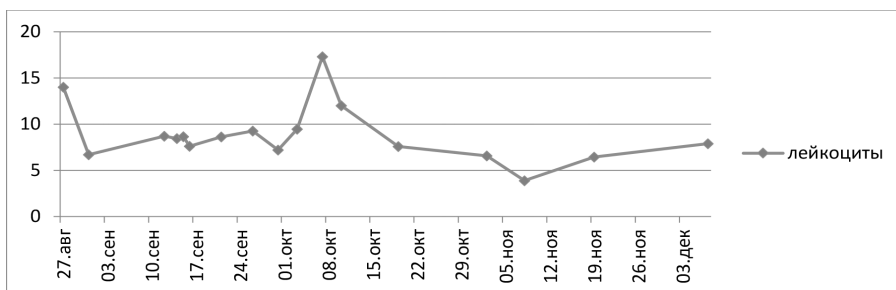


Рисунок 3. Динамика лейкоцитов

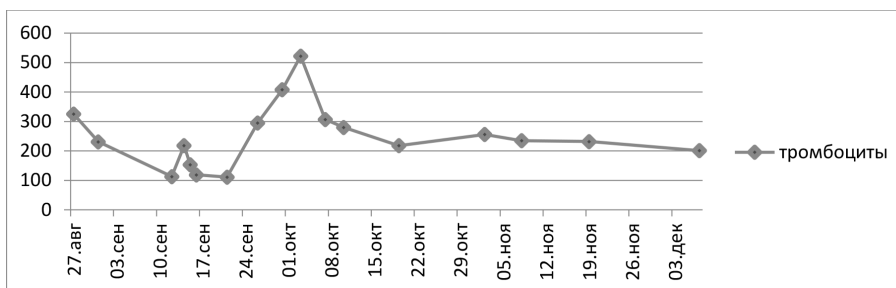


Рисунок 4. Динамика тромбоцитов

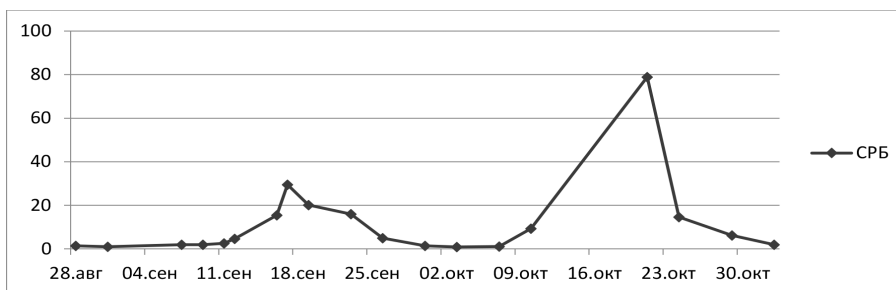


Рисунок 5. Динамика С-реактивного белка



## Выводы

В нашем клиническом случае сразу после получения ПЦР ликвора (HSV 1, 2 – ДНК – положительный) начата этиотропная терапия ацикловиром 60 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно. Однако санации ликвора не происходило. Лишь после отмены ацикловира (дженерик) и назначения зовиракса (ацикловир) – оригинального препарата - в/в 3 раза в сутки в дозировке 60 мг/кг/сут, произошла санация крови (HSV 1, 2 – ДНК – отрицательный). Возможно, что это сыграло существенную роль в формировании исхода заболевания, но доказать это не представляется возможным. Также на неблагоприятный исход заболевания повлияло развитие вторичного иммунодефицита на фоне ГВИ и присоединение бактериальной инфекции.

Таким образом, врожденная ГВИ является тяжелым заболеванием с неблагоприятным исходом (в большинстве случаев) и требует коррекции лечения, усовершенствования старых и, возможно, разработки новых препаратов, проведения различных клинических исследований, в том числе по сравнению эффективности терапии оригинальных препаратов и дженериков. ■

*Коваленко Ксения Евгеньевна, студент, Ярославский государственный медицинский университет, РФ, г. Ярославль, ksyu-klimenko97@mail.ru; Поликарпова Ирина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, Ярославский государственный медицинский университет, РФ, г. Ярославль*

---

---

## Литература:

1. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса – 2016
2. Методические рекомендации. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция – 2016
3. Афонин А.А., Линде В.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А.. Современное состояние проблемы внутриутробных герпесвирусных инфекций у новорожденных детей / А.А. Афонин, В.А. Линде, А.Ю. Левкович, М.А. Левкович // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. - № 3. – С. 19-21.
4. Кусельман А.И. Герпесвирусные инфекции у детей : руководство для врачей / А.И. Кусельман, И.Л. Соловьева, А.П. Черданцев ; под ред. А.И. Кусельмана. – Ульяновск : УлГУ, 2017. – 280 с.
5. Филатова, Т. Г. Герпесвирусная инфекция : учеб. пособие для студентов 5—6-го курсов (специальности 060101 «Лечебное дело», 060103 «Педиатрия») / Т. Г. Филатова. — Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2014. — 51 с.
6. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2002. - Том 47, № 1. - С. 6-13 .
7. Ходак Л.А., Браилко В.И.. Неблагоприятный исход герпетического менингоэнцефалита у подростка / Л.А. Ходак, В.И. Браилко // Актуальна Инфектологія. – 2018. – Т.6. - №1. – С.44.
8. Шмырев В.И., проф. д.м.н. Девяткин А.В., к.м.н. Каленова И. Е., Гаврилов Д.Ю., Шаринова И.А., Литвинов Н. И.. Клинический разбор. Герпетический менингоэнцефалит у пациентки старше 20 лет – 2013 [Электронный источник] – URL: <https://volynka.ru/Articles/Text/103> (последнее обращение 21.11.2019)
9. Клинические рекомендации. Простой герпес у взрослых – 2014
10. Заводнова О.С.. Особенности лечения и исходы герпетических, кандидозных и кандидо-стафилококковых менингоэнцефалитов у новорожденных / О.С. Заводнова // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2014. - №24 (195). – С.14-16.