

МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

¹Симаченко О. В., ²Артёмчик Т. А., ¹Девялтовская М. Г., ³Крастелёва И. М.,
²Фоменкова У. Р.

¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Статья посвящена проблеме сочетанной внутриутробной инфекции. В представленном клиническом примере продемонстрировано тяжелое течение заболевания, вызванного Streptococcus agalactiae и цитомегаловирусом, клинически проявившееся врожденной пневмонией, гнойным менингоэнцефалитом с развитием внутриутробного сепсиса и его осложнений. Описаны трудности и нюансы диагностики данных внутриутробных инфекций в неонатальном периоде, тактика лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения пациента.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, новорожденный, вирусно-бактериальный менингоэнцефалит, врожденная цитомегаловирусная инфекция, диагностика, лечение, сочетанная инфекция.

Для цитирования: Менингоэнцефалит смешанной этиологии у новорождённого ребёнка: случай из практики / О. В. Симаченко, Т. А. Артёмчик, М. Г. Девялтовская, И. М. Крастелёва, У. Р. Фоменкова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 5. С. 619-623. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-619-623>.

Введение

Несмотря на современные достижения в области ранней диагностики и профилактики заболеваний у новорожденных, проблема внутриутробных инфекций (ВУИ) не теряет своей актуальности. Спектр возбудителей достаточно многообразен и продолжает расширяться. Причиной внутриутробных инфекций могут быть бактериальные, вирусные, паразитарные и грибковые агенты, которые вызывают заболевание у новорожденного ребенка, нередко с летальным исходом. Тяжесть течения и время манифестации заболевания, степень и объем поражений (в том числе и необратимых), вероятность благоприятного исхода зависят от многих факторов. Один из таких факторов – сочетанная инфекция.

Согласно последним данным, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является самой частой ВУИ, поражая от 0,2 до 2,5% новорожденных [1, 2]. Данные в разных странах варьируют, что связано с диагностическими возможностями, уровнем развития медицинской помощи, программами профилактики ВУИ [3, 4].

По данным литературы, порядка 85-90% инфицированных внутриутробно новорожденных не имеют специфических симптомов, переносят инфекцию в латентной форме [5].

Обладая нейротропностью, цитомегаловирус (ЦМВ) вызывает разные поражения центральной нервной системы у новорожденных, в том числе и энцефалит. ЦМВ-энцефалит развивается преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов и, как правило, имеет неблагоприятный прогноз. У 80% детей после перенесенного ЦМВ-менингоэнцефалита развиваются неврологические последствия в виде задержки психомоторного развития, гипертензионно-гидроцефального и гидроцефального синдромов, нейросенсорной тугоухости. У иммунокомпетентных новорожденных данная патология

встречается в единичных случаях и заканчивается преимущественно благоприятно [6].

В последние годы возросла роль стрептококков группы В (Streptococcus agalactiae) в структуре постнатальных инфекций: неонатального сепсиса, пневмонии, менингита, менингоэнцефалита [7]. Заболевания, вызванные данным возбудителем, имеют тяжелое течение с формированием неблагоприятных исходов. Инфекция может манифестировать в раннем неонатальном периоде (ранняя инфекция), со второй недели жизни до конца трех месяцев жизни (поздняя инфекция) и после трехмесячного возраста (позднее начало поздней инфекции) как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. Частота встречаемости колеблется в разных странах и во многом зависит от программ проведения внутриродовой профилактики Streptococcus agalactiae инфекции. В Республике Беларусь данная профилактика не проводится.

После перенесенной нейроинфекции, вызванной Streptococcus agalactiae, у ребенка могут сформироваться психоневрологические, слуховые и зрительные нарушения, приводящие к нарушению качества жизни и к инвалидизации [8].

Учитывая особенности течения, исходы менингоэнцефалита, вызванного вирусно-бактериальной ассоциацией (ЦМВ и Streptococcus agalactiae), представляется важным обсудить случай заболевания у новорожденного ребенка и его катамнез в течение 24 месяцев.

Клиническое наблюдение

Мальчик родился доношенным с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении – 3800 г, рост – 53 см, окружность головы – 36 см, окружность грудной клетки – 37 см. В первые часы жизни у новорожденного появились одышка, признаки дыхательной недостаточности, крик со стоном и нарушение микроцирку-

ляции. Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременности, вторых срочных родов. Во время беременности у матери наблюдались пневмония (в 16 недель), многоводие, кольпит. Роды протекали без особенностей.

При оценке кислотно-основного состояния крови выявлены метаболический декомпенсированный ацидоз, дыхательная недостаточность 3 степени. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружена врожденная пневмония. В течение часа состояние ребенка ухудшалось, развились признаки септического шока, гипертермия до 39 градусов, гипотензия и судороги, в связи с этим ребенок был переведен на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ).

В общем анализе крови отмечался выраженный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево: лейкоциты – $22,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 41%, сегментоядерные – 45%, лимфоциты – 6%, моноциты – 7%; тромбоцитопения – $83 \times 10^9/\text{л}$. Показатели красной крови оставались в норме: эритроциты – $3,91 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 140 г/л. В биохимическом анализе крови – показатели бактериального воспаления: С-реактивный белок – 126 мг/л, прокальцитонин – 185,33 нг/мл. Данные коагулограммы характерны для септического шока и ДВС-синдрома: АЧТВ – 38 с, ПТИ – 0,46, фибриноген – 2,3 г/л, МНО – 2,42.

С учетом наличия судорожного синдрома новорожденному выполнена люмбальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости, которая показала наличие гнойного менингита: цитоз – 1011,6 кл/мкл, белок – 1 г/л, нейтрофилы – 93%, лимфоциты – 7%, глюкоза – 3,12 ммоль/л, хлориды – 115 ммоль/л.

Выполнен ряд исследований для установления этиологии заболевания. В результате бактериологического исследования материала из наружного слухового прохода, пуповинного остатка, ликвора выделен *Streptococcus agalactiae*, в крови роста не было.

Методом иммуноферментного анализа произведено обследование на ВУИ: иммуноглобулины М и G (IgM, IgG) к ЦМВ – отрицательные, вирусу простого герпеса – отрицательные, HBsAg – отрицательный, анти-НСV – отрицательные.

Ребенку выставлен диагноз. Основной: Внутриутробный сепсис, септикопиемическая форма (гнойный менингоэнцефалит, врожденная пневмония), острое течение, период разгара. Осложнения: Синдром системного воспалительного ответа. Системная полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность 3 степени, нарушения кровообращения 3 степени – септический шок, острая надпочечниковая недостаточность, преренальная острая почечная недостаточность, олигоанурическая стадия. Сопутствующий диагноз: неонатальная желтуха.

Проведено следующее лечение: меропенем 40 мг/кг 3 раза в день и ванкомицин 80 мг (20 мг/кг) 3 раза в день внутривенно в течение 21 дня, актовегин, витамин В6, флуконазол. Применялись свежзамороженная плазма крови, альбу-

мин. На фоне проводимой терапии в течение 5 дней состояние ребенка улучшилось, стабилизировалось, кислородозависимость регрессировала, мальчик был экстубирован.

При повторном исследовании ликвора на 8 день заболевания отмечалась выраженная положительная динамика: цитоз – 10,8 кл/мкл, белок – 1,15 г/л, глюкоза – 2,97 ммоль/л, хлориды – 122 ммоль/л. В общем анализе крови на 10 день заболевания сохранялся лейкоцитоз, однако отмечалась положительная динамика со стороны формулы крови: Эр – $4,18 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв – 156 г/л, тромбоциты – $301 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $25,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 4%, палочкоядерные нейтрофилы – 11%, сегментоядерные нейтрофилы – 41%, лимфоциты – 33%, моноциты – 11%. Уровни маркеров воспаления в биохимическом анализе крови значительно снизились: содержание С-реактивного белка составило 17,7 мг/л; прокальцитонина – 0,07 нг/мл.

На рентгенограмме органов грудной клетки на 11 сутки заболевания очаговых и инфильтративных теней в лёгких не выявлено.

Ребенок продолжал получать антибактериальную терапию, отмечалась ежедневная положительная динамика. Однако на 15 день заболевания состояние ухудшилось, появилась судорожная готовность, ребенок стал вялым и адинамичным.

С учетом преобладающей неврологической симптоматики, которая нарастала, проведена люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости отмечался лимфоцитарный цитоз: цвет – бесцветный, осадок – есть, цитоз – 45,6 кл/мкл, нейтрофилы – 21%, лимфоциты – 76%, белок – 0,79 г/л, глюкоза – 1,8 ммоль/л, хлориды – 118 ммоль/л.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и ликворе на 20 день жизни и заболевания обнаружена цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). ПЦР крови и ликвора на вирус простого герпеса и вирус Эпштейна-Барра отрицательная. По данным нейросонографии выявлены признаки незрелости, киста в области межполушарной щели. По кровотоку обнаружены признаки внутричерепной гипертензии.

Согласно отечественным и международным протоколам и рекомендациям, выявление вируса до 21-го дня жизни новорожденного в любой биологической жидкости методом ПЦР либо определение содержания антигена структурного белка ЦМВ – pp65 (фосфопротеин 65) в лейкоцитах периферической крови методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием высокоспецифичных моноклональных антител – достоверное подтверждение врожденной формы цитомегаловирусной инфекции [2, 9].

Выявление вируса после 3 недель жизни чаще говорит о приобретенной ЦМВИ в случае интра- и постнатального инфицирования. Однако в случаях латентного течения, более поздней манифестации заболевания вопрос времени инфицирования остается достаточно сложным и дискуссионным. Тактика ведения пациента, выбор необходимой терапии, а также прогноз во

многим зависят от этого.

В данном случае обнаружение ЦМВИ до 21-го дня жизни, а также данные нейросонографии позволили выставить ребенку диагноз: врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Однако не следует забывать, что новорожденный получал свежемороженную плазму и мог инфицироваться постнатально. Так как при рождении он не был обследован методом ПЦР на ЦМВ, а результаты ИФА не являются достоверными и информативными для детей в этом возрасте, мы не можем абсолютно точно определить, является ли инфекция врожденной или приобретенной.

Таким образом, на примере конкретного случая очевидно, что для выявления ЦМВ-инфекции новорожденные дети должны обследоваться методом ПЦР.

Наличие ЦМВ в крови и ликворе у данного пациента, также клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о наличии менингоэнцефалита, послужили показанием для назначения этиотропного препарата – ганцикловира в разовой дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно медленно. Лечение ганцикловиrom ребенок переносил без побочных эффектов, длительность терапии составила 5 недель. Кроме того, мальчик продолжал получать антибактериальную терапию цефтриаксоном 10 дней. В ходе лечения состояние ребенка улучшилось, клинико-лабораторные данные нормализовались.

Спустя месяц от начала лечения ганцикловиrom ДНК ЦМВ в ликворе и крови не обнаруживалась, в слюне и моче сохранялась.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии для дальнейшего наблюдения у врача-инфекциониста. Заключительный диагноз: Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Внутритрутный сепсис, септикопиемическая форма (реконвалесцент). Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза средней степени тяжести.

В ходе динамического наблюдения (врач-инфекционист, врач-невролог, врач-офтальмолог, врач-оториноларинголог) в возрасте 6 месяцев у ребенка со стороны органов слуха и зрения нарушений не выявлено, сохранялась мышечная дистония. Соматически мальчик здоров. Обследование крови и мочи методом ПЦР выявило ДНК ЦМВ только в моче. Известно, что у детей раннего возраста выделение ЦМВ с мочой и слюной может длиться до 5 лет [2]. Ребенку разработан индивидуальный план вакцинопрофилактики. Начата вакцинация против гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофиль-

ной инфекции и туберкулеза.

К 12 месяцам мальчик имел среднее гармоничное развитие, соответствующий возрасту психоневрологический статус. Ребенка продолжили вакцинировать от кори, краснухи, паротитной инфекции. При осмотре у врача-невролога, врача-аудиолога, врача-офтальмолога, врача-инфекциониста патологии не выявлено.

В возрасте 24 месяцев состояние здоровья мальчика было оценено как 2-я группа здоровья.

Заключение

В представленном клиническом примере продемонстрировано тяжелое течение смешанной вирусно-бактериальной инфекции, вызванной *Streptococcus agalactiae* и цитомегаловирусом, клинически проявившейся врожденной пневмонией, гнойным менингоэнцефалитом с развитием внутриутробного сепсиса и его осложнений. На фоне тяжелой бактериальной инфекции латентная форма ЦМВИ перешла в активную с развитием энцефалита. В свою очередь, являясь оппортунистом, ЦМВ мог послужить фоном для развития бактериального сепсиса. Своевременная диагностика, адекватная этиотропная терапия позволила справиться с патологическим процессом, предотвратить развитие ряда тяжелых инвалидизирующих последствий. Диспансерное наблюдение у врача-инфекциониста позволило решить вопросы вакцинации и улучшить качество жизни пациента.

Данный клинический случай описывает ряд актуальных вопросов, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой ВУИ у новорожденных детей:

1. В ряде случаев развитие инфекционной патологии у новорожденных детей имеет смешанную этиологию. Настороженность и обследование пациента на ряд основных возбудителей ВУИ необходимы во всех случаях, особенно с тяжелым течением.

2. Выбор наиболее информативных методов исследования для выявления возбудителя заболевания позволяют своевременно назначить адекватную этиотропную терапию, предотвратить тяжелые последствия заболевания, избежать ряда спорных моментов в постановке диагноза и выбрать правильную тактику ведения таких пациентов.

3. Разработка и внедрение методов профилактики ВУИ и скрининговых программ для новорожденных – наиболее перспективное направление для снижения младенческой заболеваемости и смертности.

Литература

1. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy / W. D. Rawlinson [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, iss. 6. – P. e177-e188. – doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
2. Congenital cytomegalovirus. A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management / S. E. Luck [et

al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2017. – Vol. 36, № 12. – P. 1205-1213. – doi: 10.1097/INF.0000000000001763.

3. Кочкина, С. С. Цитомегаловирусная инфекция у детей / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // *Детские инфекции.* – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 39-44.
4. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н. В. Холоднова [и др.] // *Детские инфекции.* – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 46-52. – doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52.

5. Guo, Y. Cytomegalovirus Encephalitis in Immunocompetent Infant: A 15-year Retrospective Study at A Single Center / Y. Guo, L. Jiang // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 82. – P. 106-110. – doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.045.
6. Marsico, C. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment / C. Marsico, D. W. Kimberlin // *Ital. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 43, iss. 1. – Art. 38. – doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
7. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis / K. M. Edmond [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, iss. 9815. – P. 547-556. – doi: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.
8. Long-term outcomes after group B streptococcus infection: a cohort study / K. T. Yeo [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2019. – Vol. 104, iss. 2. – P. 172-178. – doi: 10.1136/archdischild-2017-314642.
9. Артемчик, Т. А. Современный взгляд на диагностику и лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т. А. Артемчик, И. М. Крастелева, Г. А. Шишко // *Военная медицина.* – 2017. – № 1. – С. 110-112.
1. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutre S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
2. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
3. Kochkina SS, Sitnikova EP. Citomegalovirusnaja infekcija u detej [Cytomegalovirus infection in children]. *Detskie infekcii* [Children infections]. 2016;15(1):39-44. (Russian).
4. Holodnova NV, Mazankova LN, Volter AA, Turina IE. Sovremennyj vzgljad na problemu vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii [The modern view of congenital cytomegalovirus infection]. *Detskie infekcii* [Children infections]. 2019;18(3):46-52. doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52. (Russian).
5. Guo Y, Jiang L. Cytomegalovirus encephalitis in immunocompetent infants: A 15-year retrospective study at a single center. *Int J Infect Dis.* 2019;82:106-110. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.045.
6. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
7. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, Heath PT. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9815):547-556. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.
8. Yeo KT, Lahra M, Bajuk B, Hilder L, Abdel-Latif ME, Wright IM, Oei JL. Long-term outcomes after group B streptococcus infection: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2019;104(2):172-178. doi: 10.1136/archdischild-2017-314642.
9. Artemchik TA, Krasteleva IM, Shishko GA. Sovremennyj vzgljad na diagnostiku i lechenie vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii [Current aspects of diagnostics and therapy of congenital cytomegalovirus infection]. *Voennaja medicina.* 2017;1:110-112. (Russian).

References

NEONATAL MENINGOENCEPHALITIS OF MIXED ETIOLOGY IN A NEWBORN: CASE REPORT

¹Simachenko O. V., ²Artsiomchyk T. A., ¹Devyaltovskaya M. G., ³Krasteleva I. M.,
²Fomenkova U. R.

¹Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The article describes a problem of mixed congenital infection. In this clinical case a severe disease, caused by Streptococcus agalactiae and Cytomegalovirus was illustrated. Despite different complications and diagnostic difficulties, the newborn was successfully managed with antibacterial and antiviral treatment. The patient presented full recovery and successful neurodevelopmental outcome after mixed meningoencephalitis. Diagnosis, treatment and follow up tactic are discussed.

Keywords: congenital infection, newborn, neonatal meningoencephalitis, congenital CMV, diagnosis, treatment, mixed infection.

For citation: Simachenko OV, Artsiomchyk TA, Devyaltovskaya MG, Krasteleva IM, Fomenkova UR. Neonatal meningoencephalitis of mixed etiology: case report. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(5):619-623. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-619-623>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors:

*Симаченко Ольга Викторовна / Simachenko Olga, e-mail: olyasimachenko@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2070-6492

Артёмчик Татьяна Андреевна / Artsiomchyk Tatyana, e-mail: artsiomchyk@mail.ru

Девялтовская Маргарита Георгиевна / Devyaltovskaya Margarita, e-mail: margo-medical@tut.by, ORCID: 0000-0003-4363-4436

Крестелёва Ирина Михайловна / Krasteleva Irina, e-mail: shumaher33@gmail.com

Фоменкова Ульяна Романовна / Fomenkova Ulyana, e-mail: kcushullia@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.08.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.09.2020