© Колюбакіна Л.В., Крецу Н.М., 2020
УДК 618.3-06:616.9:578.825.11]-036.1-07
DOI 10.11603/1681-2727.2020.1.10783

Л.В. Колюбакіна, Н.М. Крецу

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО МІКСТ-ІНФІКУВАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

Буковинський державний медичний університет

***Мета** – проаналізувати клінічний випадок внутрішньоутробного мікст-інфікування у новонародженої дитини.*

В останні роки відзначається зростання частоти та поширеності внутрішньоутробних інфекцій, які є провідними у структурі захворюваності та смертності немовлят. Серед них провідну роль посідає родина герпесвірусів, до яких належить й цитомегаловірус (ЦМВ). Здатність вірусу спричиняти тяжке ураження плода можливе у будь-якому триместрі вагітності, особливо у випадках первинного зараження під час вагітності. У 5-18 % немовлят розвивається маніфестна вроджена цитомегаловірусна інфекція, яка характеризується тяжким ступенем з високою летальністю. Вірус володіє здатністю викликати супресію практично всіх ланок імунітету, а саме: дисфункцію макрофагів, дисбаланс синтезу інтерлейкінів, пригнічувати активність Т-лімфоцитів, спричиняти зниження співвідношення CD4/CD8, синтезу інтерферонів й активності природних кілерів, що створює передумови для нашарування бактерійних генералізованих інфекційно-запальних процесів.

Наведено особливості клініки та перебігу внутрішньоутробного мікст-інфікування у новонародженої дитини.

***Ключові слова:** новонароджений, вроджена цитомегаловірусна інфекція, сепсис, мікст-інфікування.*

Актуальність питання вродженої цитомегаловірусної інфекції обумовлена не тільки її поширеністю, але й істотними перинатальними втратами та зниженням якості життя в подальшому [1]. За тератогенною дією ЦМВ посідає друге місце після вірусу краснухи. Захворюваність на цю інфекцію залежить не стільки від наявності вірусу в організмі, як від активності збудника під час вагітності. Зазвичай у вагітних ЦМВ-інфекція (ЦМВІ) перебігає без специфічної клінічної картини. Здатність вірусу спричиняти тяжке ураження плода можливе у будь-якому триместрі вагітності, особливо у випадках первинного зараження. Згідно з літературними джерелами, частота первинної ЦМВІ під час вагітності не перевищує 1-4 %, що супроводжується ризиком інфікування плода у 30-50 % випадках. При цьому, у 5-18 % немовлят розвивається маніфестна вроджена ЦМВІ, яка характеризується тяжким перебігом з високою летальністю [1, 2]. Під час вагітності не виключена можливість суперінфекції внаслідок наявності різних штамів вірусів або за умови реактивації латентної інфекції у вагітної. У таких випадках ризик інфікування плода суттєво нижчий (0,5-1 %), а внутрішньоутробне інфікування призводить до безсимптомного перебігу з можливим формуванням в подальшому затримки психомоторного розвитку, порушення слуху та зору [3, 4].

Вроджена ЦМВІ може перебігати у генералізованій формі та локалізованій з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) або печінки. Класичний синдромокомплекс при генералізованій формі ЦМВІ охоплює ураження ЦНС, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневої системи, з характерними ознаками токсикозу, жовтяниці, гепатоспленомегалії та геморагічного синдрому. Геморагічний синдром може виявлятись одразу після народження або ж впродовж першої доби після народження та пов'язаний з тромбоцитопенією, можливою анемією, яка швидко наростає. Порушення ЦНС пов'язані зі специфічним запальним процесом в оболонках і речовині мозку. Органи дихання залучаються до запального процесу завжди, вразливими є не тільки легенева паренхіма, але й дрібні бронхи і бронхіоли. Фізикальні дані зазвичай не інформативні. На рентгенограмі присутні вогнищеві або сегментарні ущільнення на фоні емфіземи. Ураження легень обумовлене не лише ЦМВ, але й нашаруванням бактерійної інфекції [3, 5]. Ураження печінки виявляється з народження, або з перших днів життя, з порушенням білково-синтетичної функції, явищ холестазу та гепатоцитолізу.

Вірус володіє здатністю викликати супресію практично всіх ланок імунітету, а саме: дисфункцію макрофагів, дисбаланс синтезу інтерлейкінів, пригнічувати активність Т-лімфоцитів, спричиняти зниження співвідношення CD4/CD8, синтезу інтерферонів й активності природних кілерів, що створює передумови для нашарування бактерійних генералізованих інфекційно-запальних процесів [3, 6]. Летальні наслідки розвиваються переважно в перші 6 тиж життя.

Прикладом може бути клінічний випадок внутрішньоутробного мікст-інфікування новонародженої дитини, яки ми спостерігали.

Дівчинка П. народилась від першої вагітності, перших передчасних пологів у 31-32 тиж гестації, перша з двійні (монохоріальна диамніотична двійня). Вагітна поступила на пологи в потужному періоді. З анамнезу відомо, що перебувала на обліку з 10-го тижня вагітності. У першому триместрі перенесла тяжкий тонзиліт, який перебігав з лімфаденопатією, лікувалась антибактерійними препаратами. Під час вагітності на TORCH- інфекції не обстежувалась.

Маса дитини при народженні 1200 г, довжина тіла 21 см, оцінка за шкалою Апгар – 4-5 балів, навколоплідні води забруднені меконієм. Одразу після народження загальний стан дитини розцінений як тяжкий, що зумовлювалось тяжкими дихальними розладами, гемодинамічною нестабільністю. У зв'язку з відсутністю препаратів сурфактанту профілактика респіраторного дистрес-синдрому не проводилась. При об'єктивному обстеженні відзначали дифузну геморагічну висипку, тяжкий анемічний синдром (гемоглобін 116 г/л), що потребувало проведення штучної вентиляції легень, гемодинамічної підтримки та замісної терапії з використанням свіжозамороженої плазми й еритроцитарної маси. Через 5 год після народження після стабілізації стану дитина була переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Чернівці з діагнозом: «Респіраторний дистрес-синдром. Хвороба гіалінових мембран, ускладнена явищами поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи (потреба у використанні інотропних засобів), ЦНС (синдром пригнічення). Геморагічний синдром. Тяжка анемія при народженні. Термін гестації 31 тиж. Перша з двійні. TORCH- інфекція?»

Після поступлення за даними параклінічних методів дослідження виявлені зміни на нейросонограмі у вигляді генералізованої васкулопатії, субепіндемальний крововилив I ступеня. За даними УЗД нирок, ознаки дифузних змін, УЗД серця – ознаки відкритого артеріального протоку (3,0 мм), відкритого овального отвору. В загальному аналізі крові – ознаки анемії, тромбоцитопенії та лейкопенії. Динаміка показників загального аналізу крові наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників периферичної крові під час перебування в ОДКЛ

Дата	Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, Г/л	Паличкоядерні нейтрофіли, %	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Еозинофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Мієлоцити, %	Тромбоцити, Г/л	Еритронормобласти	ШОЕ, мм/год
10.10	3,5	108	13,7	12	40	6	33	6	3	8	9 на 100 лейк.	4
18.10	3,1	106	6,6	10	21	2	66	1	-	23	-	4
21.10	2,9	99	4,5	5	32	2	60	1	-	3	-	4
28.10	3,3	105	5,5	1	23	3	71	2	-	31	-	4
13.11	2,9	86	4,9	4	30	1	64	1	-	51	2 на 100 лейк.	3
30.11	3,7	114	5,6	2	23	1	73	1	-	97	1 на 100 лейк.	3

У біохімічному аналізі крові – помірна гіпербілірубінемія (88,5 мкмоль/л), переважно за рахунок непрямого білірубіну (69,8 мкмоль/л), без ознак цитолізу (АлАТ 0,4 ммоль/год×л), АсАТ 0,2 ммоль/год×л). С-реактивний протеїн в сироватці крові при вступі негативний.

З другої доби після ушпиталення через інтубаційну трубку почав сануватися геморагічно-гнійний вміст.

При проведенні бактеріологічного дослідження виділено Staphylococcus haemoliticus. При обстеженні сечі методом ПЛР виявлено ДНК ЦМВ (кількісно) – 3,01×10⁶ МО/мл. Враховуючи наростання «запальних» змін в ЗАК, дані рентгенологічного обстеження (двобічна пневмонія), значне зниження толерантності до їжі, наростання набрякового синдрому та збереження дифузного геморагічного синдрому, діагноз скореговано: «Вроджена ЦМВ-інфекція, генералізована форма, тяжкий ступінь. Неонатальний сепсис (мікст-інфекція), період септикопіємії: двобічна пневмонія, некротичний ентероколіт, ускладнений явищами поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи (потреба у використанні інотропних засобів), ЦНС (синдром пригнічення), ШКТ (НЕК I-IIA ст.). Анемічний

та геморагічний синдром. Набряковий синдром. Термін гестації 31 тиж. Респіраторний дистрес-синдром. Хвороба гіалінових мебран в анамнезі.

В динаміці стан дитини залишався тяжким. На 7-у добу з'явилось жовте забарвлення шкіри, яке поступово поширювалось до 3-4 зони за шкалою Крамера, наросли ознаки гепатоспленомегалії, що супроводжувалось змінами показників у біохімічному аналізі крові: динамічне зростання рівня загального білірубіну (від 85 до 164,7 мкмоль/л за рахунок переважно прямої фракції: з 18,7 до 98,4 мкмоль/л), посилення синдрому гепатоцитолізу (АлАТ до 101,9 од./л, АсАТ – 381,4 од./л) на фоні постійної тромбоцитопенії. Показники коагулограми: протромбіновий індекс 58 % (норма 85-100 %), протробіновий час 20,4 с (норма 13-16 с), тромбіновий час 22 с (норма 0-16 с), активований частковий тромбопластиновий час 41 с (норма 45-65 с), фібриноген 2,1 г/л (норма 2-4 г/л). При повторному ультразвуковому дослідженні печінки: ознаки помірної гепатоспленомегалії, дилятації v. portae, реканалізації круглої зв'язки печінки. Ці зміни притаманні холестатично-цитолітичному варіанту вродженого гепатиту ЦМВ-етіології.

Під час знаходження у відділенні проводилась підтримувальна терапія: ШВЛ з переходом на CPAP-терапію з наступним спонтанним диханням на 21-у добу життя, інфузійна терапія, проведення повного та часткового парентерального харчування, використання вазоактивних препаратів, замісна терапія (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма та тромбоконцентрат), антибактерійна терапія у комбінації: ампіцилін+амікацин у вікових дозах, меронем+гентаміцин з переходом на монотерапію цефтазидимом. Двічі вводилися препарати імуноглобуліну (біовен-моно). Призначено етіотропне лікування за життєвими показаннями: ганцикловір в дозі 6 мг/кг двічі на добу упродовж 6 тиж під контролем клінічних і параклінічних показників.

У міру стабілізації стану розширено об'єм ентерального вигодовування, перорально призначено холекінетики, препарати заліза (іннофер у комбінації з фолієвою кислотою) і рекормон парентерально.

У результаті проведеного лікування відзначалась позитивна динаміка стану дитини зі зниженням рівня гіпербілірубінемії, зменшенням синдрому цитолізу, анемічного синдрому, ліквідацією геморагічного синдрому та поліпшення нутритивного статусу (прибавка у масі 895 г), зменшилось вірусне навантаження у сечі (за даними ПЛР – 6,43×10³ МО/мл).

Дитина неодноразово консультована вузькими спеціалістами: інфекціоністом, неврологом, офтальмологом, хірургом, професорами кафедри. На даний час продовжується лікування.

Друга дитина з двійні народилась у сідничному передлежанні з масою тіла 1000 г, довжина 40 см, оцінка за шкалою Апгар – 4-5 балів з виразним геморагічним та анемічним синдромами одразу після народження. Проводились аналогічні клінічно-параклінічні дослідження, показник ПЛР сечі на ЦМВ становив 1,31×10⁷ МО/мл. На 9-у добу життя при наростанні тяжкості стану і несумісних із життям змін, дитини померла. Діагноз патологоанатомічний: «Основний: вроджена цитомегаловірусна інфекція. Сепсис, септикопіємія: двобічна вогнищева бактерійна гнійно-некротична пневмонія, гнійний бронхіт, гнійний ендобронхіт, інтерстиційний гепатит, септична селезінка, виразково-некротичний ентероколіт, серозно-фібринозний менінгоенцефаліт (бактеріологічне дослідження секційного матеріалу – Staphylococcus haemoliticus, Enterococcus faecalis). Ускладнення: поліорганна недостатність, ДВЗ-синдром, виражені незворотні дистрофічні зміни паренхімних органів».

Наведений клінічний випадок відображає мікст-інфікування новонародженого, коли складно зробити висновок про первинний діагноз. Значні перинатальні втрати, вірогідність стійких резидуальних явищ внаслідок перенесеної ЦМВІ та дискутабельність використання етіотропної терапії у новонароджених, мала ефективність специфічних імуноглобулінів, відсутність діагностики TORCH-інфекцій на етапі вагітності та уніфікованого клінічного протоколу або настанови становлять труднощі медичного та соціального характеру на етапі лікування цієї когорти пацієнтів.

Література

1. Василенко Н.В. Вроджена цитомегаловірусна інфекція: практичні аспекти проблеми / Н.В. Василенко, Т.В. Вольман // Семейная медицина. – 2016. – № 2. – С. 154-156.

2. Кочкина С.С. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 1. – С. 31-33.

3. Барычева Л.Ю. Формирование пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-2. – С. 237-241.

4. Краснов В.В. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей / В.В. Краснов, А.П. Обрядина // Практическая медицина. – 2012. – № 7. – С. 137-139.

5. Голубева М.В. Клинико-иммунологические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. … д. мед. н. – М., 2000.

6. Цитомегаловирусная инфекция у детей: учеб.-метод. пособие / И.Г. Германенко, А.П. Кудин. – Минск: БГМУ, 2009. – 34 с.

References

1. Vasylenko, N. V., Volman, T. V. (2016). Congenital cytomegalovirus infection: practical aspects of the problem. *Family Medicine*, 2, 154-156 [in Ukrainian].

2. Kochkina, S. S., Sitnikova, E. P. (2013). Clinical "masks" of congenital cytomegalovirus infection in children. *Bulletin of Modern and clinical Medicine, 6* (1), 31-33 [in Russian].

3. Barycheva, L. Yu., Golubeva, M. V., Kabulova, M. A. (2014). The formation of malformations in children with congenital cytomegalovirus infection. *Fundamental Researches*, 4-2, 237-241 [in Russian].

4. Krasnov, V. V., Obriadina, A. P. (2012). Clinical and laboratory characteristics of cytomegalovirus infection in children. *Practical Medicin*e, 7, 137-139 [in Russian].

5. Golubeva, M. V. (2000). Clinical and immunological manifestations of congenital cytomegalovirus infection in children. *Extended abstract of Doctor's thesis.* Moscow [in Russian].

6. Germanenko, I. G., Kudin, A. P. (2009). *Cytomegalovirus infection in children.* Minsk: BGMU [in Russian].

CLINICAL CASE OF INTRAUTERINE MIXED INFECTION IN A NEWBORN

L.V. Koliubakina, N.M. Kretsu

Bukovinian State Medical University

SUMMARY. ***The aim of the research.*** *To analyze a clinical case of intrauterine mixed infection in a newborn. In recent years, there has been an increase in the frequency and prevalence of intrauterine infections, which are leading in the structure of infant morbidity and mortality. Among these infections leading role takes the family of herpes viruses, which include cytomegalovirus (CMV). The ability of the virus to cause severe fetal damage is possible in any trimester of pregnancy, especially in cases of primary infection during pregnancy. Manifested congenital cytomegalovirus infection develops in 5–18 % of newborns and is characterized by severe course with high mortality. The virus has the ability to induce suppression of almost all parts of the immune system, namely: macrophage dysfunction, interleukin synthesis imbalance, inhibit T-lymphocyte activity, reduction in the ratio of CD4/CD8, the synthesis of interferons and the activity of natural killers, creates the prerequisites for the attachment of bacterial generalized infectious and inflammatory processes.*

The article presents the features of the clinic and the course of intrauterine mixed infection in a newborn.

Key words: *newborn; congenital cytomegalovirus infection; sepsis; mixed infection.*

Відомості про авторів:

Колюбакіна Лариса Вікторівна – к. мед. н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці; e-mail: pediatry_inf@bsmu.edu.ua.

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6735-5602

Крецу Наталія Минодорівна – асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці; e-mail: knmn86@ukr.net.

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0241-0700

Information about the authors:

Koliubakina L.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi; e-mail: pediatry_inf@bsmu.edu.ua. ORCID: 0000-0002-6735-5602

Kretsu N.M. – Assistant of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseasesof the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi; e-mail: knmn86@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-0241-0700

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 22.12.2019 р.