

М.С. Ведяшкина^{1, 2}, А.М. Дубровская², О.В. Лопатина², С.В. Рычкова¹¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней,
Санкт-Петербург, Российская Федерация² Муниципальное автономное учреждение здравоохранения Детская городская клиническая
больница №8, Челябинск, Российская Федерация

Клинический случай повторной генерализованной инфекции и менингита у иммунокомпетентного ребенка

Автор, ответственный за переписку:

Ведяшкина Мария Сергеевна, заочный аспирант ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России», врач-инфекционист Детской городской клинической больницы № 8
Адрес: 454047, Челябинск, ул. Дружбы 2, тел.: +7 (351) 721-24-22, e-mail: m.s.vedyashkina@mail.ru

Обоснование. Менингококковая инфекция является социально значимым, смертельно опасным инфекционным заболеванием, характеризующимся тяжелым и непредсказуемым течением. **Описание клинического случая.** В статье приводится клинический случай (у девочки 6 лет 2 мес) повторной генерализованной инфекции и менингита с лабораторно не установленной этиологией, наличием классической картины менингококковой инфекции, характерным вакцинальным анамнезом и гладким течением периода между эпизодами. **Заключение.** Особенностью представленного клинического случая является редкая регистрация повторных случаев бактериальных менингитов, а также редко встречающаяся в клинической практике ситуация постановки диагноза менингококковой инфекции без лабораторного подтверждения возбудителя.

Ключевые слова: дети, генерализованная менингококковая инфекция, менингит, менингококковая септицемия, *N. meningitidis*

Для цитирования: Ведяшкина М.С., Дубровская А.М., Лопатина О.В., Рычкова С.В. Клинический случай повторной генерализованной инфекции и менингита у иммунокомпетентного ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(1):17–22. doi: 10.15690/pf.v18i1.2220

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на значительный прогресс медицины, менингококковая инфекция (МИ) остается практически неконтролируемым, смертельно опасным инфекционным заболеванием [1]. Социальная значимость МИ обусловлена тяжестью и непредсказуемостью течения, высокой частотой инвалидизации (10–20%) и высоким уровнем летальности [2–4]. При развитии септического шока летальность достигает 40–80% [5–7].

Наиболее часто (47–55%) встречается классическая смешанная форма (менингококковая септицемия и менингит) [8–10]. Однако в последнее время многие авторы описывают атипичные проявления генерализованной формы МИ в виде пневмонии, энтерита, перитонита, фасциита, эпиглоттита, эндокардита, миоперикардита и артрита [11–13]. Таким образом, актуальность изучения клинических особенностей МИ сохраняется и в настоящее время.

Mariya S. Vedyashkina^{1, 2}, Anna M. Dubrovsky², Olga V. Lopatina², Svetlana V. Rychkova¹¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia² Children's City Clinical Hospital № 8, Chelyabinsk, Russia

Clinical Case of Repeated Generalized Infection and Meningitis in Immunocompetent Child

Background. Meningococcal disease is socially significant, deadly infectious disease characterized by severe and unpredictable course. **Clinical case description.** The article describes clinical case of repeated generalized infection and meningitis with laboratory unknown etiology, classic picture of meningococcal disease, typical vaccination history, and smooth course of the period between episodes in 6.2-year-old girl. **Conclusion.** The point of this case is the rare registration of recurrent cases of bacterial meningitis, as well as rare possibility of meningococcal disease diagnosis in clinical practice without laboratory confirmation of the pathogen.

Keywords: children, generalized meningococcal infection, meningitis, meningococcal septic infection, *N. meningitidis*

For citation: Vedyashkina Mariya S., Dubrovsky Anna M., Lopatina Olga V., Rychkova Svetlana V. Clinical Case of Repeated Generalized Infection and Meningitis in Immunocompetent Child. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(1):17–22. doi: 10.15690/pf.v18i1.2220

Генерализованные формы МИ (ГФМИ) в структуре заболеваемости в 2019 г. в РФ составили 79,8% (2018 г. — 73,9%), в том числе у детей до 17 лет — 80,1% (2018 г. — 72%). Летальность от ГФМИ остается на высоком уровне: показатель составил 21%, при этом показатель летальности детей до 4 лет составил 25%, а подростков 15–19 лет — 20%. Ежегодно увеличивается удельный вес лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ. В 2019 г. данный показатель составил 78% от числа зарегистрированных случаев [14].

Бактериальный менингит (БМ) может развиваться самостоятельно, как первичное заболевание, и вторично, при распространении инфекционного агента из придаточных пазух носа, полости среднего уха, сосцевидного отростка, а также на фоне иммунодефицитного состояния [15, 16]. Важным фактором является обнаружение и нейтрализация очага хронической инфекции с целью предотвращения рецидива БМ. Случаи повторных эпизодов заболевания БМ описаны рядом авторов [16–18].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 0 пациенте

Девочка в возрасте 6 лет 2 мес поступила в Детскую городскую клиническую больницу (ДГКБ) № 8 г. Челябинска на 2-е сут заболевания.

Ребенок от 1-й беременности 1-х физиологических родов, акушерский анамнез неотягощен. Росла и развивалась по возрасту, на диспансерном учете не состояла. Профилактические прививки проводились в рамках национального календаря, вакцинирована против пневмококковой и гемофильной инфекций, гриппа. Вакцинация против менингококковой инфекции не проводилась. В анамнезе отмечались проявления пищевой аллергии в виде кожных высыпаний, аллерген не был точно установлен. Наследственность неотягощена. Из перенесенных заболеваний — редкие ОРВИ.

Эпидемиологический анамнез неотягощен, контакта с инфекционными больными не было, за пределы Челябинской области не выезжала.

Из анамнеза заболевания: в 1-е сут болезни появились жалобы на повышение температуры тела до 38 °С, головную боль, многократную, более 10 раз в сутки рвоту на фоне головной боли. На 2-е сут болезни ребенок продолжал лихорадить до фебрильных цифр, на коже туловища, верхних и нижних конечностей, на лице моментально появились высыпания преимущественно мелкопятнистого характера, темно-бурого цвета, неправильной формы, обильные. Ребенок был осмотрен педиатром по месту жительства в центральной районной больнице (ЦРБ), инфекционистом, окулистом, оториноларингологом, неврологом, хирургом, выставлен предварительный диагноз: «Менингит?». Направлена на госпитализацию в инфекционное отделение ДГКБ № 8.

Физикальная диагностика

На 2-е сут болезни бригадой скорой медицинской помощи ребенок доставлен в ДГКБ № 8 г. Челябинска с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, высыпания на коже, головную боль, многократную рвоту на фоне головной боли, светобоязнь. При объективном осмотре в приемном покое состояние ребенка тяжелое, обусловлено интоксикационной, общемозговой и менингеальной симптоматикой, сознание сомнолентное, 14–15 баллов по шкале Глазго. Температура тела — 36,2 °С. Реакция на осмотр вялая, фотореакция живая, судорог нет. Кожные покровы сухие, бледные. Сыпь геморра-

гическая, полиморфная, от 0,1 до 3,0 см в диаметре, с тенденцией к слиянию, повсеместно. Периферические лимфоузлы не увеличены, мелкие, безболезненные, подвижные. Зев умеренно гиперемирован, геморрагические звездчатые высыпания на твердом и мягком небе. Частота дыхательных движений — 24/мин, в легких дыхание жесткое, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 143 уд/мин, артериальное давление — 80/40 мм рт. ст., границы сердца не смещены, признаки недостаточности кровообращения (НК) IIА степени, тоны сердца приглушены. Печень выступает на 1 см из-под края правой реберной дуги, край печени ровный, гладкий, мягкоэластической консистенции, пальпация безболезненна. Селезенка не пальпируется. Отеков нет. Менингеальные знаки положительные: ригидность затылочных мышц — 2 см, симптом Мейтуса положительный, симптом Кернига положительный с двух сторон.

Предварительный диагноз

Выставлен предварительный диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококковая септицемия, менингит?)», по тяжести состояния ребенок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Диагностические процедуры

В общем анализе крови отмечен лейкоцитоз (лейкоциты — $27,3 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — до 35 мм/ч. В общем анализе мочи отмечалась протеинурия до 2,34 г/л, уратурия. В биохимическом анализе крови: нормальный уровень билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины, креатинина, глюкозы. В коагулограмме: гиперфибринемия — 20,6 мг, умеренная гиперфибриногенемия — 4,54 г/л; увеличение протромбинового отношения (ПО) — 2,0, международного нормализованного отношения (МНО) — 2,27 и уменьшение протромбинового индекса (ПТИ) — 49,8%. С-реактивный белок (СРБ) — в пределах нормы (ниже 5 мг/л). При исследовании электролитов и газов крови отмечались метаболический ацидоз (pH — 7,36 мм/г, pCO_2 — 24,6 мм/г, лактат — 3,6 ммоль/л, BE — 10 ммоль/л), гипокальциемия — до 0,37 ммоль/л. При исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) отмечен нейтрофильный плеоцитоз (цитоз $720/3 = 240$ клеток в 1 мл, нейтрофилов — 80%), повышение концентрации лактата до 4,8 ммоль/л, гипогликоархия — 1,5 ммоль/л, уровень белка в пределах нормы — 0,42 г/л.

При этиологической верификации вероятного инфекционного агента методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и микробиологического исследования получены отрицательные результаты: ПЦР ликвора на *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (Hib); ПЦР крови на *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, Hib; бактериологическое исследование ликвора; бактериологическое исследование отделяемого из зева на *N. meningitidis*; бактериологическое исследование крови на стерильность (анаэробы); слайдекс ликвора; толстая капля крови.

Инструментальные исследования: при проведении электрокардиографии (ЭКГ) зарегистрировано нарушение процессов реполяризации в нижней стенке левого желудочка.

С учетом клинико-анамнестических и лабораторных данных ребенку установлен диагноз: «Менингококковая

инфекция, генерализованная форма (менингококковая септицемия, менингит), тяжелая форма».

Проводился курс антибактериальной терапии (цефтриаксон 100 мг/кг/сут), гормональной терапии (преднизолон — 10 мг/кг в течение 2 дней; допамин 4% — 4,5 мл однократно), иммунотерапии (иммуноглобулин человека нормальный 50 мг/сут в течение 3 дней), инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами и симптоматической терапии (жаропонижающие терапия (ибупрофен) и диуретическая (маннитол 15% — 140 мл/сут в течение 3 дней)). Маннитол вводился повторно, учитывая сохранение признаков отека головного мозга (ОГМ), под контролем осмолярности крови, не превышающей 300 мосм/кг.

На фоне терапии была отмечена положительная динамика: купированы проявления инфекционно-токсического шока (ИТШ), стабилизирована гемодинамика. На 4-е сут госпитализации ребенок был переведен в профильное отделение ОРВИ и нейроинфекционных заболеваний.

На 5-е сут госпитализации в ДГКБ № 8 появились жалобы на боль в ногах в области коленных и голеностопных суставов с двух сторон. При объективном осмотре отмечались выраженная отечность лучезапястных и голеностопных суставов с местным повышением температуры, резкое ограничение активных и пассивных движений (сгибание полное, разгибание 170°), умеренный отек и гипертермия коленных суставов. В средней трети правого предплечья на тыльной поверхности пальпировалось уплотнение размером 3,5 × 1,0 см, болезненное при пальпации.

В общих анализах крови отмечен незначительный лейкоцитоз (лейкоциты — $9,6 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ до 47 мм/ч. В биохимическом анализе крови — нормальный уровень АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего белка глюкозы; гипоальбуминемия (35,56%). СРБ повышен до 28,1 мг/мл. Антитела к нативной ДНК не обнаружены, ревматоидный фактор (РФ) — в пределах нормы.

Инструментальные исследования: при ультразвуковом исследовании (УЗИ) голеностопных суставов описаны эхографические признаки выпота в правом голеностопном суставе; при УЗИ мягких тканей правого предплечья описаны признаки уплотнения и утолщения подкожно-жировой клетчатки тыльной поверхности правого предплечья.

На 5-е сут госпитализации ребенок осмотрен врачом-ревматологом, с учетом клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных ребенку был уточнен диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококковая септицемия, менингит, полиартрит)». Продолжен курс антибактериальной терапии до проведения контрольной люмбальной пункции (общий курс составил 14 дней) и назначено симптоматическое лечение (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак — 75 мг/сут в течение 8 дней (назначен по решению врачебной комиссии с целью лечения суставного синдрома); ингибитор протонной помпы: омепразол 20 мг/сут в течение 10 дней; ангиопротектор, антиагрегант: дипиридамола 75 мг/сут в течение 10 дней.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика в виде стойкой нормализации температуры на 5-е сут госпитализации, купирования менингеального синдрома на 11-е сут, купирования суставного синдрома на 14-е сут, санации ликвора, нормализации

общеклинических показателей крови и мочи. Ребенок был выписан из стационара на 16-е сут с улучшением, сохранялись остаточные явления на коже после отторжения некрозов.

Повторная госпитализация ребенка в ДГКБ № 8 ровно через 3 мес после выписки из стационара с жалобами на повышение температуры тела до 39,3 °С, двукратную рвоту, боль в верхних и нижних конечностях.

Межгоспитальный период протекал без осложнений: факторы, провоцирующие системные заболевания, отсутствовали, вакцинация не проводилась; травм, повышенной инсоляции, инфекционных заболеваний не было.

Из анамнеза заболевания: в первые сутки болезни появились жалобы на повышение температуры тела до 39,3 °С, двукратную рвоту, боль в верхних и нижних конечностях. Ребенок был госпитализирован в ЦРБ по месту жительства, проводилась антибактериальная терапия (цефепим — 150 мг/кг/сут в течение 2 дней), гормональная терапия (преднизолон — 10 мг/кг в течение 2 дней), инфузионная терапия водно-солевыми растворами и симптоматическая терапия (ацетазоламид, кетопрофен гель), трансфузия плазмы. На фоне проводимой терапии положительная динамика не отмечалась. На 2-е сут заболевания отмечено появление геморрагической сыпи на туловище и верхних конечностях с последующим распространением повсеместно; появление жалоб на боль в нижних конечностях. На 3-е сут болезни ребенок был переведен в ОРИТ ДГКБ № 8.

При объективном осмотре в приемном покое ДГКБ № 8: состояние ребенка крайне тяжелое, обусловлено синдромом полиорганной недостаточности (СПОН; дыхательная недостаточность (ДН), НК, энцефалопатия, энтеропатия, интоксикация, коагулопатия), ребенок находился в состоянии медикаментозного сна. Температура тела — 36,6 °С. Кожные покровы сухие, бледные. Сыпь геморрагическая, темно-бурого цвета, неправильной формы, полиморфная, от 0,1 до 5,0 см в диаметре с тенденцией к слиянию, повсеместно. В средней трети левого предплечья на разгибательной поверхности пальпируется уплотнение размером 3,0 × 1,0 см, безболезненное. В верхней трети левой голени на сгибательной поверхности пальпируется уплотнение размером 1,5 × 0,5 см, безболезненное. Периферические лимфоузлы не увеличены, мелкие, безболезненные, подвижные. В зеве отмечена умеренная гиперемия, геморрагические звездчатые высыпания на твердом и мягком небе. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) респиратором NUMOVENT в режиме PCV: SR/TR — 20/20; tin — 0,6; Pin — 15; PEEP — 5; MAP — 8; FiO₂ — 0,35; с респиратором синхронна. Аускультативно в легких дыхание жесткое, равномерно проводится во все отделы, выслушиваются проводные хрипы. Гемодинамика стабильная на фоне вазопрессорной поддержки допамин — 10 мкг/кг/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Печень выступает на 2,0–2,5 см из-под края правой реберной дуги, край печени ровный, гладкий, мягкоэластической консистенции, пальпация безболезненна. Селезенка не пальпируется. Отеков нет. Менингеальные знаки положительные: ригидность затылочных мышц равна 2 см. Выставлен предварительный диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококковая септицемия, менингит?), тяжелая форма, инфекционно-токсический шок 2-й степени», по тяжести состояния ребенок госпитализирован в ОРИТ.

В общем анализе крови отмечен лейкоцитоз (лейкоциты — $24,2 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом

лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ до 30 мм/ч. В биохимическом анализе крови — нормальный уровень билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина. В коагулограмме отмечено явление гипокоагуляции: гиперфибриногенемия ($n = 23$ мг), умеренная гиперфибриногенемия ($n = 5,76$ г/л) при нормальном уровне ПО, ПТИ, МНО, СРБ — в пределах нормы (ниже 5 мг/л). Уровень прокальцитонина в сыворотке крови повышен до 2,110 нг/мл. При исследовании электролитов и газов крови отмечались метаболический ацидоз ($pH = 7,189$ мм/г, $pCO_2 = 47,2$ мм/г, $pO_2 = 165$, лактат — 23,9 ммоль/л, $BE = 9$ ммоль/л), гипокальциемия — до 0,86 ммоль/л. При исследовании СМЖ отмечен слабый плеоцитоз (цитоз $109/3 = 36$ клеток в 1 мл, нейтрофилов — 71%), гипергликозахия — до 11,9 ммоль/л, незначительное повышение концентрации лактата — до 2,4 ммоль/л, уровень белка не повышен — 0,55 г/л.

При этиологической верификации вероятного инфекционного агента методиками ПЦР и микробиологического исследования получены отрицательные результаты: ПЦР ликвора на *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Hib*, *Enterovirus*, вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус; ПЦР крови на *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Hib*; бактериологическое исследование ликвора; бактериологическое исследование отделяемого из зева на *N. meningitidis*; бактериологическое исследование крови на стерильность (анаэробы); бактериологическое исследование крови на стерильность (аэробы); слайдекс ликвора; толстая капля крови. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) отрицательный.

Инструментальные исследования: при проведении ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия до 130 уд/мин, диффузные изменения в миокарде. При проведении рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

С учетом клинико-anamnestических и лабораторных данных ребенку установлен диагноз «Менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококковая септицемия, менингит), тяжелой степени, ИТШ 2-й степени». В течение 4 сут ребенок находился на ИВЛ, получал курс антибактериальной терапии (цефтриаксон — 100 мг/кг/сут), иммунотерапии (иммуноглобулин человеческий нормальный — 50 мг однократно), инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами и симптоматической терапии (НПВП (ибупрофен) и диуретическое средство (маннитол 15% — 160 мл/сут в течение 3 дней, ацетазоламид — по 125 мг/сут в течение 5 дней); блокатор H_2 гистаминовых рецепторов (фамитидин — 10 мг/сут в течение 7 дней), допаминомиметический и адреномиметический препарат (допамин 4% — 9,0 мл в течение 3 дней). Допамин был назначен по решению врачебной комиссии с целью терапии ИТШ.

На фоне терапии была отмечена положительная динамика: купированы проявления ИТШ, стабилизирована гемодинамика. На 7-е сут госпитализации ребенок был переведен в профильное отделение ОРВИ и нейроинфекционных заболеваний.

На 11-е сут госпитализации появились жалобы на боль в левой руке и в области плечевого сустава. При объективном осмотре ребенка отмечалась спастичность мышц верхних конечностей, правый локтевой и левый коленный суставы теплые на ощупь, при сохранении функции, также отмечалась отечность левого коленного сустава, преимущественно в области нижнего заворота, латерально и ограничение подвижности голеностопных суставов с двух сторон.

В общем анализе крови отмечен незначительный лейкоцитоз (лейкоциты — $9,6 \times 10^9$ /л) с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ — до 36 мм/ч.

При проведении рентгенографии плечевых суставов в прямой и боковой проекциях, рентгенографии черепа в прямой и боковой проекциях, эхокардиографии, электроэнцефалографии патологии не выявлено. При УЗИ коленных суставов признаков патологии не выявлено; описано гиперэхогенное образование в подкожно-жировой клетчатке левой голени с четкими неровными контурами, без признаков васкуляризации, размером от 11×5 до 15×6 мм; при УЗИ мягких тканей правого предплечья описаны признаки уплотнения и утолщения подкожно-жировой клетчатки тыльной поверхности правого предплечья. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением обнаружены очаги с кистовидными включениями в основании VIII пары черепно-мозговых нервов и утолщение участка нерва слева в области мостомозжечкового угла; небольшое расширение передних рогов боковых желудочков и третьего желудочка мозга; очаговой патологии вещества мозга не выявлено. Ребенок был консультирован нейрохирургом — данных за грубую нейрохирургическую патологию головного мозга не выявлено, рекомендовано проведение МРТ в динамике. МРТ головного мозга в динамике выполнено через 14 дней, данных за объемный процесс головного мозга не получено. Единичные T2-гиперинтенсивные очаги в больших полушариях головного мозга, сосудистого генеза. Симметричные перивентрикулярные зоны лейкомаляции. Минимальное количество патологического содержимого в левом сосцевидном отростке.

Консультации врачей-специалистов

Врачом-оториноларингологом было извлечено инородное тело из левого уха (стеклянная страза диаметром 0,4 см в комке серы), из правого уха (вата); отмыты серные пробки из обеих ушей; описаны признаки левостороннего наружного отита. При проведении аудиологического скрининга отмечено нарушение проведения импульса слева; нормализация показателей зарегистрирована при проведении аудиоскрининга в динамике, через 7 дней. Ребенок был осмотрен врачом-ревматологом, выставлен диагноз «реактивный полиартрит»; врачом-хирургом исключена острая хирургическая патология, данных за возможность формирования подкожного абсцесса не выявлено, выставлен диагноз «менингококковая инфекция»; врачом-офтальмологом исключено поражение сосудистой оболочки глаз, патологии глазного дна не выявлено.

Клинический диагноз

Учитывая клинико-anamnestические, лабораторные и инструментальные данные ребенку, был уточнен диагноз: «Генерализованная форма менингококковой инфекции, (менингококковая септицемия, менингит), тяжелой степени, ИТШ 2-й степени. Реактивный полиартрит. Левосторонний наружный отит».

Медицинские вмешательства

Продолжен курс антибактериальной терапии до купирования клинических проявлений наружного отита, санации ликвора и нормализации общеклинических показателей крови (общий курс антибактериальной терапии составил: цефтриаксон — 100 мг/кг/сут в течение 12 дней; цефепим — 150 мг/кг/сут в течение 19 дней),

симптоматической терапии (диуретическое средство (ацетазоламид по — 125 мг/сут в течение 5 дней; калия и магния аспарагинат — по 175 мг + 175 мг/сут в течение 20 дней)) и местной терапии (обработка некрозов мазью хлорамфеникол + метилурацил в течение 20 дней).

Динамика и исходы

На фоне терапии была отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела на 7-е сут госпитализации с однократным повышением до фебрильных цифр на 11-е сут, купирования менингеального синдрома на 10-е сут, купирования суставного синдрома, санации ликвора, улучшения показателей общеклинических анализов крови (сохранились эозинофилия — до 7%, ускорение СОЭ — до 19 мм/ч) и мочи (сохранилась легкая протеинурия — до 0,22 г/л). Ребенок выписан из стационара на 35-е сут с улучшением, отторжение некрозов продолжалось.

С целью снижения риска развития повторных тяжелых генерализованных инфекций и менингитов пациенту были проведены дополнительные исследования. По результатам иммунологического обследования у пациента выявлено увеличение относительного/абсолютного количества активных HLA-DR+-Т-клеток ($CD3+HLA-DR+=0,74 \times 10^9/л$) и регуляторных Т-хелперных клеток ($CD4+CD25^{bright}CD127^{neg}=8,15\%$); количество основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллерных клеток, концентрация иммуноглобулинов классов А, Е, G и М, С3 и С4 компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови в пределах нормы. Генетический риск развития тромбофилии исключен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повторные случаи менингитов регистрируются достаточно редко и чаще всего носят вторичный характер, возникая путем распространения возбудителя из первичного очага инфекции или при наличии анатомических аномалий, в результате которых происходит сообщение между субарахноидальным пространством и носовой полостью, придаточными пазухами носа, средним и внутренним ухом [15, 16, 19]. В описанном клиническом случае у ребенка не выявлено хронических очагов инфекции, наличие инородных тел в слуховом проходе не сопровождалось развитием гнойного отита, костных дефектов и деструкций. Таким образом, вероятнее всего, оба случая заболевания носили самостоятельный характер.

Учитывая отсутствие лабораторного подтверждения инфекционного агента, мы можем судить об этиологической причине заболеваний только по клинико-анамнестическим данным. В обоих случаях клиническая симптоматика носила характер, сходный с классической картиной генерализованной формы менингококковой инфекции. Хотя нам известно о том, что генерализованную форму гемофильной инфекции не отличить от ГФМИ без дополнительного бактериологического исследования [20], анамнестические данные о наличии вакцинации против *Hib* и отсутствие вакцинации против *N. meningitidis* дают нам возможность предполагать именно менингококковую природу заболевания. Согласно действующим клиническим рекомендациям, является допустимым устанавливать диагноз клинически, без лабораторного подтверждения. Вероятнее всего, получение отрицательных результатов этиологической диагностики связано с редким серотипом *N. meningitidis*. Этиопатогенетическая терапия прово-

дилась антибактериальными препаратами, активными именно в отношении *N. meningitidis*.

В случае повторного эпизода менингита обращает на себя внимание тот факт, что изменения в ликворе не носили ярко выраженного характера, характерного для бактериального менингита. Вероятнее всего, слабый плеоцитоз связан с ранним сроком проведения люмбальной пункции (в первые часы заболевания).

Выявленные в ходе госпитализации ребенка мягкотканые образования заставили задуматься о вероятности паранеопластического, системного «фона» и о возможности формирования подкожных абсцессов, но гипотезы не получили подтверждения в ходе консультации хирурга. Мягкотканые образования требуют дальнейшего динамического наблюдения и, возможно, проведения биопсии (при наличии показаний).

Исходя из данных о том, что повторные случаи ГФМИ встречаются у людей с различными иммунодефицитными состояниями, чаще с врожденным дефектом в системе комплемента [20], ребенок был дообследован на предмет наличия селективных иммунодефицитов и «фоновой» гематологической патологии (склонности к тромбофилическим состояниям). Проведенные исследования показали, что ребенок иммунокомпетентен и генетический риск развития тромбофилии исключен.

Учитывая сохраняющийся риск повторных тяжелых генерализованных инфекций и менингитов у данного ребенка, необходимо исключить наличие микроскопических костных дефектов в основании черепа и позвоночнике путем проведения компьютерной томографии с контрастированием, а также провести детальное исследование функции системы комплемента (особенно компонентов комплемента C5–C9). В рамках амбулаторного наблюдения ребенок нуждается в наблюдении онкогематолога, ревматолога, иммунолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует важность расширенного обследования детей с повторными случаями генерализованных инфекций и менингитов для предотвращения их реализации. Самым эффективным способом борьбы с менингококковой инфекцией (предупреждения ГМФИ, летальных исходов и снижения уровня носительства) является вакцинопрофилактика. Иммунитет после перенесенной менингококковой инфекции серогрупп-специфический, поэтому лица, переболевшие ГФМИ, не застрахованы от повторного эпизода ГФМИ, вызванного другой серогруппой. В связи с этим перенесенная ГФМИ в анамнезе не является противопоказанием для вакцинопрофилактики менингококковой инфекции.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения 03.02.2020.

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed voluntary informed consent on publication of diagnostic and treatment results (signed on 03.02.2020).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.С. Ведяшкина

<https://orcid.org/0000-0002-4946-3036>

А.М. Дубровская

<https://orcid.org/0000-0003-3950-0945>

О.В. Лопатина

<https://orcid.org/0000-0002-6207-6823>

С.В. Рычкова

<https://orcid.org/0000-0001-5625-1704>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кутищева И.А., Мартынова Г.П. Менингококковая инфекция в Красноярском крае // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12. — № 1. — Прил. 1. — С. 19–20. [Kutishcheva IA, Martynova GP. Meningococcal infection in Krasnoyarsk territory. *Journal Infectology*. 2020;12(1 S1):19–20. (In Russ).]
2. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. — СПб.: Тактик-Студио; 2015. — С. 840. [Skrichenko NV, Vil'nits AA. *Meningokokkovaya infektsiya u detei: A guide for doctors*. St. Petersburg: Tactic Studio; 2015. 840 p. (In Russ).]
3. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 9–22. [Skrichenko NV, Ivanova MV, Vil'nits AA, Skripchenko EYu. Neuroinfections in children: tendencies and prospects. *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):9–22. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-9-22
4. Скрипченко Н.В., Карев Е.В., Маркова К.В. и др. Клинический случай менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2019. — Т. 64. — № 5. — С. 114–122. [Skrichenko NV, Karev VE, Marcova KV, et al. Clinical cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W. *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):114–122. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122
5. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации // *Медицинский алфавит*. — 2015. — Т. 1. — № 6. — С. 27–28. [Koroleva IS, Beloshitskii GV, Zakroeva IM, Koroleva MA. Meningokokkovaya infektsiya v Rossiiskoi Federatsii. *Meditinskii alfavit = Medical alphabet*. 2015;1(6):27–28. (In Russ).]
6. Mori N, Hayashi T, Nakamura H, Takahashi H. Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococcemia due to serogroup W sequence type 11 complex. *J Infect Chemother*. 2018;24(5):398–400. doi: 10.1016/j.jiac.2017.12.005
7. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Adolesc Health*. 2016;59(2):S3–S11. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.012
8. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика): методические рекомендации / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.; 2009. — 60 с. [Meningokokkovaya infektsiya u detei (epidemiologiya, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika): Guidelines. Lobzin YuV, ed. St. Petersburg; 2009. 60 p. (In Russ).]
9. Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Матосова С.В. и др. Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011–2016 гг. // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 1. — № 24. — С. 100–105. [Nagibina MV, Vengerov YuYa, Matosova SV, et al. Generalized meningococcal disease caused by *N. meningitidis* serogroup W in Moscow in the years 2011–2016. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2018;1(24):100–105. (In Russ).] doi: 10.24411/2305-3496-2018-00013
10. Bethea J, Makki S, Gray S, et al. Clinical characteristics and public health management of invasive meningococcal group W disease in the East Midlands region of England, United Kingdom, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2016;21(24). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.30259
11. Aung M, Raith E, Williams E, Burrell AJ. Severe meningococcal serogroup W sepsis presenting as myocarditis: A case report and review of literature. *J Intensive Care Soc*. 2019;20(2):182–186. doi: 10.1177/1751143718794127
12. Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016;34(13):1515–1523. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.014
13. Knol M, Ruijs WLM, Melker HE, et al. Plotseling toename van invasieve meningokokkenziekte serogroep W in 2015 en 2016. *Infectieziekten Bulletin*. 2017;28(1):23–28.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2019 году: Государственный доклад. — М.; 2020. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v RF v 2019 godu : State report. Moscow; 2020. (In Russ).]
15. Береговой А.А. Клинический случай повторного заболевания подростка острым бактериальным менингитом // *Вестник КРСУ*. — 2018. — Т. 18. — № 6. — С. 27–30. [Beregovoi AA. The description of the clinical case of recurrent acute bacterial meningitis in adolescent. *Vestnik KRSU*. 2018;18(6):27–30. (In Russ).]
16. Егорова Т.В., Талкова Л.В., Дзюбан И.Ф. и др. Случай повторного менингита у ребенка с хроническим отитом и особенностями строения внутреннего уха // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 68–69. [Egorova T. V., Malkova L. V., Dzyuban I. F, et al. Case of Repeated Meningitis in a Child with Chronic Otitis and Peculiarities of the Inner Year Structure. *Detskie Infektsii = Children Infection*. 2012;11(4):68–69. (In Russ).]
17. Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Вожик А.А. и др. Случай повторных бактериальных гнойных менингитов у ребенка с аномалией развития внутреннего уха // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 6. — № 3. — С. 97–100. [Gorelik EYu, Skripchenko NV, Vozhik AA, et al. A Case Of Recurrent Bacterial Purulent Meningitis In Child With Maldevelopment Of Internal Ear. *Journal Infectology*. 2014;6(3):97–100. (In Russ).]
18. Lieb G, Krauss J, Collmann H, et al. Recurrent bacterial meningitis. *Eur J Pediatr*. 1996;155(1):26–30. doi: 10.1007/BF02115622
19. Ghosh A, Sharma S, Halder PP, et al. Diagnostic dilemma in a 15-year-old boy with recurrent pneumococcal meningitis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):SD03–SD04. doi: 10.7860/JCDR/2017/26456.9875
20. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клинко-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: дис. ... докт. мед. наук. — СПб.; 2019. [Vil'nits AA. *Gnoinye meningity u detei: kliniko-patogeneticheskie, diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie aspekty intrakranial'nykh oslozhnenii*. [dissertation]. St. Petersburg; 2019. (In Russ).]