

КАНДИДО-БАКТЕРИАЛЬНЫЕ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Под динамическим наблюдением находились 25 детей первых месяцев жизни с менингоэнцефалитами, вызванными грибами рода *Candida* и ассоциациями с их участием. Участие грамотрицательной флоры выявлено в 56%. Кандидо-бактериальный менингоэнцефалит был одним из проявлений кандидо-бактериального сепсиса. Установлены сроки появления неврологической симптоматики, длительность сохранения, исходы патологического процесса. Определена диагностическая ценность клинического исследования ликвора, данных нейросонографии в зависимости от этиологии менингоэнцефалита.

В связи с нерациональным применением антибиотиков, незрелостью и быстрым истощением иммунной системы у новорожденныхросло число госпитальных инфекций, вызванных облигатно-патогенными и условно-патогенными микробами. В процессе развития заболевания возможен переход моноинфекции в смешанную: вирусно-вирусную, грибково-бактериальную, вирусно-бактериальную [5]. При гибели детей в раннем неонатальном периоде у 34,6% выявляются сочетанные инфекции [4].

За последние 20 лет частота кандидоза как причины гнойно-воспалительных заболеваний среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15, 6% [2, 3]. Причем в 40–60% случаев кандидоз остается нераспознанным или поздно диагностируемым, и это значительно усугубляет его прогноз. Особенно опасны в этом плане системные, висцеральные и генерализованные формы кандидоза. Анализ протоколов вскрытия позволил выявить в 11,6% случаев смертей недиагностированный при жизни кандидоз, который был основным, конкурирующим или осложняющим диагнозом. Развитие кандидоза у новорожденных может быть следствием как внутриутробного (анте- и интранатального), так и постнатального инфицирования. При инфицировании плода и новорожденного возможно сочетание *Candida albicans* с другими видами грибов и микроорганизмов. С возрастанием роли грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры произошло изменение биологических свойств некоторых групп микроорганизмов, выражающееся в повышении их вирулентности и способности к стойкой экзогенной и эндогенной колонизации [1]. Адгезивные свойства грибов возрастают при взаимодействии грибов с грамотрицательными микроорганизмами [3].

Кандидозные менингиты и менингоэнцефалиты развиваются самостоятельно и на фоне

микробных и амикробных воспалений мозговых оболочек, леченных антибиотиками.

Цель исследования: изучить особенности клинической картины, результаты ликворологических, нейросонографических, патологоанатомических исследований у детей первых месяцев жизни с менингоэнцефалитом, вызванным сочетанием грибов рода *Candida* с грамотрицательной флорой.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 25 детей первых месяцев жизни с менингоэнцефалитом, вызванным грибами рода *Candida* и ассоциациями с их участием. Больные с кандидозным менингоэнцефалитом, сочетанным с грамотрицательной флорой (*E. coli*, *Ps. aeruginosae*, *S. typhimurium*), составили 56%. Кандидо-бактериальный менингоэнцефалит был одним из проявлений кандидо-бактериального сепсиса.

Все дети были рождены женщинами в возрасте от 22 до 30 лет, преимущественно домохозяйками и работницами сферы обслуживания. У женщин выявлена эндокринная патология (ожирение, диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз); патология сердечно-сосудистой системы (кардиосклероз, варикозное расширение вен). В 3 случаях настоящей беременности предшествовали аборт. Большинство детей родилось от I и II беременности, которая осложнялась угрозой прерывания I и II половины, гестационным пиелонефритом, нефропатией, сочетанным гестозом с преэклампсией. Беременность у 5 женщин протекала на фоне кольпита (трихомонадного, кандидозного), антибактериальная терапия проводилась 4 женщинам.

Десять детей были рождены от первых родов, трое – от вторых, 1 – от третьих, в том числе 8 – от преждевременных (в сроки от 29 до 35 недель). В 1 случае проводилась операция кеса-

рева сечения, в 2 – пособия в родах (ишиоректальная анестезия, перинеотомия, амниотомия, эпизиотомия). Течение послеродового периода у 1 женщины осложнилось послеродовым эндометритом. При рождении состояние оценивалось как удовлетворительное у 2 детей, средней степени тяжести – у 5 детей, тяжелое – у 7. Тяжесть состояния при рождении определялась выраженностью интоксикационного синдрома, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточностью, неврологической симптоматикой. У 4 больных при рождении были выявлены врожденные аномалии (пороки развития): простые (венечная форма гипоспадии, врожденная левосторонняя задне-латеральная диафрагмальная грыжа) и множественные. Наличие множественных аномалий (пороков развития) этиологически было связано с врожденным токсоплазмозом. Диагностированы атрезия пищевода с нижним трахеопищеводным свищом, высокая аноректальная атрезия с ректо-уретральным свищом, левосторонняя ложная диафрагмальная грыжа, эндокардиальный фиброзластоз, обратное расположение внутренних органов. Трое детей были прооперированы после рождения. Все прооперированные больные – доношенные новорожденные. В послеоперационном периоде развились осложнения (эвагинация колостомы, ранняя спаечная кишечная непроходимость, серозно-фибринозный, серозный перитониты). В связи с оперативным вмешательством, сепсисом дети получали антибактериальную терапию. В клинической картине отмечалась умеренная интоксикация, кожные покровы бледные, в динамике – серые, землистые. В раннем послеоперационном периоде и перед летальным исходом регистрировались геморрагические явления (рвота «кофейной гущи», легочные и желудочные кровотечения), токсический парез кишечника. Наблюдались метаболические, водно-электролитные, микроциркуляторные нарушения, гепатоспленомегалия с прогрессированием в динамике. Появление неврологической симптоматики наблюдалось на 2-й, 4-й и 7-й день после операции. Парциальные судороги (простые моторные без апноэ и вегетативных нарушений) появлялись на 2-8 дни после операции, и только у 1 больного с повторными оперативными вмешательствами в динамике отмечались редкие генерализованные тонические судороги. Угнетение сознания наблюдалось в первые дни после операции и предшествовало летальному исходу. Длительность сохранения явлений угнетения колебалась от 1 до

6 дней, сопровождалось стволовыми нарушениями. Менингеальный синдром регистрировался на второй неделе после операции в виде периодического беспокойства, срыгиваний, напряжения большого родничка, с нарастанием в динамике. Стволовая симптоматика была представлена центральным парезом лицевого нерва, переходящим сходящимся и расходящимся косоглазием. Увеличение окружности головы в динамике с расхождением сагиттального шва наблюдалось в одном случае на третьей неделе после операции. Летальный исход у больных с оперативными вмешательствами наступил на 18-й, 24-й и 65-й дни жизни.

При отсутствии оперативного вмешательства в клинической картине заболевания при поступлении отмечались умеренные явления интоксикации, повышение температуры до субфебрильных цифр ($n = 5$), бледность, вялость, снижение аппетита, массы тела, грибковые поражения кожи и слизистых ($n = 4$), явления угнетения ЦНС, признаки дыхательной недостаточности. С рождения проводилась ИВЛ, катеризация пупочной вены. Повышение температуры зарегистрировано преимущественно на 1 неделе жизни. Температура носила субфебрильный характер, наблюдалась у 7 больных, продолжительностью от 2 до 16 дней. Нарастание выраженности интоксикационного синдрома, появление серого колорита кожи наблюдались к концу 2 недели жизни. Дистальные отеки наблюдались у 4 больных на первой неделе жизни, с генерализацией у большинства больных в терминальном периоде. Для недоношенных новорожденных при присоединении энтерального компонента было характерно быстрое развитие эксикоза, потеря в массе тела. Неврологическая симптоматика дебютировала в разные сроки жизни ребенка. Первые кратковременные проявления менингеального синдрома появлялись у 6 детей с 6 по 15 дни жизни, у глубоко недоношенных – на 4-5 неделях жизни. Наблюдалось вынужденное положение ребенка с запрокинутой головой, выбухание, пульсация большого родничка, срыгивание, периодическое беспокойство. В динамике менингеальный синдром регистрировался с большим постоянством (длительность сохранения проявлений – от 8 до 29 дней). Судороги появлялись с 7 по 40 день жизни ($n = 5$). Характер судорог – кратковременные тонико-клонические, тонические, клонические с вегетативными нарушениями (покраснение, дистальный цианоз, симптом «арлекина»). Угнетения сознания предше-

ствовавали летальному исходу, их продолжительность колебалась от 1 до 8 дней. Течение заболевания волнообразное, с чередованием периодов стабилизации состояния и ухудшения (нарастание вялости, повышение температуры, периодическое возбуждение, срыгивания). Прогрессирование гипертензионно-гидроцефального синдрома характеризовалось значительным увеличением окружности головы, которая превышала окружность груди более чем на 3,5 см. Большой родничок увеличивался в размерах, выбухал, открывался малый родничок, сагиттальный шов расширялся до 1 см. У двух больных увеличение окружности головы с расхождением костей черепа, экзофтальм появлялись в ранние сроки – на 2 неделе жизни.

В спинномозговой жидкости выявлен цитоз от 2 до 324 x 10⁶/л преимущественно смешанного характера, нити фибрина, повышение содержания белка в динамике от 620 до 3750 мг/л. Санация ликвора произошла ко 2 месяцу жизни.

Из ликвора неоднократно выделялись грибы и грамотрицательная флора. Грибы и грамотрицательная флора были также выделены из крови, мочи, фекалий, отделяемого из интубационной трубки, секционного материала. Диагноз кандидоза был установлен при жизни в 10 случаях, на секции – в 9 случаях. Всем больным проводились дезинтоксикационная, дегидратационная, симптоматическая терапия, антибактериальная терапия, терапия амфотерицином В по схеме (n = 2), интратекально, дифлюканом внутривенно 10 мг/кг (n = 8).

Нейросонографически в остром периоде регистрировались признаки диффузного отека и локального в затылочной области, субарахноидальные уплотнения по ходу сильвиевых борозд, дилатация боковых и 3 желудочка. Явления вентрикулита (утолщение, уплотнение эпандимы желудочков, неоднородная эхоплотность ликвора) регистрировались у всех больных, начиная со второй недели жизни. В динамике отмечалось нарастание внутренней (уменьшение субарахноидальных пространств, расширение боковых желудочков) гидроцефалии и появление наружной (расширение межполушарной щели). Характерна яркость и расширение борозд, извилин, сосудистых сплетений, признаки вентрикулита, петрификаты и кисты в таламической области и по всей паренхиме. В дальнейшем нарастала атрофия вещества мозга, появлялись множественные абсцессы и гранулемы.

Клиническое улучшение наступило у 4 больных. Летальный исход в острой стадии наступил у 10 больных в сроки с 18 по 66 дни жизни.

Все погибшие в первые недели жизни новорожденные являлись недоношенными, состояние при рождении оценивалось как тяжелое, симптомы поражения ЦНС наблюдались с рождения. Патологоанатомически поражение головного мозга проявилось менингоэнцефалитом, энцефалитом (гнойным, абсцедирующим, субэпендимарным), вентрикулитом. Диагностированы отек головного мозга, крупноочаговые некрозы, инфаркты головного мозга, микроабсцессы, тромбоз левой средней мозговой артерии. В головном мозге обнаружены очаги разрастания псевдомицелия, во внутренних органах – гранулемы с грибами рода *Candida*. Большой объем поражений наблюдался преимущественно у доношенных детей.

При проведении патологоанатомического исследования у 5 больных были выявлены аномалии мочевыделительной системы (подковообразная почка, простая очаговая дисплазия почек, врожденная стриктура мочеточников, гидронефроз), врожденная деформация крестца и копчика (платиспондилия), бронхо-легочная дисплазия, врожденная долевая эмфизема средней доли легкого. Присоединение к кандидозу грамотрицательной флоры привело к появлению во внутренних органах множественных пиемических очагов. У всех больных диагностирован пневмонический процесс (гнойная, фибринозно-гнойная, абсцедирующая, межточечная, сливная деструктивная пневмонии). Деструктивный характер пневмонии был характерен преимущественно для недоношенных детей. Реже наблюдались постинтубационный эндобронхит, бронхит, бронхиолит. Диагностированы миокардит, пиелонефрит, гепатит, энтероколит, гастрит, явления флебита, омфалита. Дистрофия внутренних органов носила исключительно паренхиматозный характер. Вторичный иммунодефицит, акцидентальная инволюция тимуса 3 и 4 стадии диагностированы у 3 больных.

Приводим выписку из истории болезни. Ребенок Г., 20.03.2000 г.р. (история болезни №2739), в возрасте 2-х суток поступил в детскую краевую клиническую больницу с диагнозом атрезия ануса. Родился от 4 беременности, протекавшей, со слов матери, физиологически, 2 срочных родов. Матери 20 лет, брак зарегистрирован, домохозяйка, соматически здорова,

проживает в сельской местности. Состояние при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8-9 б. Масса при рождении 3 кг, рост 50 см, окружность головы 35 см. Приложен к груди на первые сутки. На 2 день жизни появилось вздутие живота, беспокойство.

При поступлении в ДККБ состояние тяжелое. Кожные покровы иктеричные. Живот резко вздут. Голова округлая, определяется нахождение швов черепа, большой родничок 1 x 1 см, спокоен. Физиологические рефлексы вызываются, при беспокойстве крупноразмашистый тремор рук и ног, переходящий акроцианоз. При поступлении и в динамике ребенок регулярно осматривался неонатологом, неврологом, окулистом. На третий день жизни проведена лапаротомия с колостомией. На 3 сутки после операции состояние ребенка очень тяжелое, появилось периодическое психомоторное возбуждение, кратковременные клонические судороги в конечностях по гемитипу. В динамике появились нистагм, билатеральное кратковременное напряжение рук и ног (6-й день после операции), сходящееся косоглазие, некоординированные движения глазных яблок (12-й день после операции), напряжение и выпячивание большого родничка, запрокидывание головы, билатеральное напряжение рук и ног (13-й день после операции). На 15-й день после операции констатировано повышение двигательной активности, нормализация мышечного тонуса, рефлексов. Ребенок сосал, но в весе не прибавлял. На 32-й день после операции зарегистрированы признаки кишечной непроходимости на фоне прогрессирующей эвагинации приводящего отрезка колостомы. Произведено оперативное вмешательство, направленное на устранение кишечной непроходимости. На 2-й день после операции появились запрокидывание головы назад, напряжение и взбухание большого родничка, высокочастотный тремор, экзальтация рефлекса Моро, билатеральное напряжение конечностей, парез лицевого нерва по центральному типу. Симптоматика сохранялась в течение 3 дней. На 5-й день после операции наблюдались признаки некорректируемого пареза кишечника, на 12-й день – беспокойство, запрокидывание головы назад, взбухание и пульсация большого родничка. На 14-й день произведена повторная операция, направленная на устранение кишечной непроходимости. Состояние после операции крайне тяжелое, уровень сознания – кома. Кожные покровы бледные, слизистые полости рта кровоточат. Тоны серд-

ца глухие, стойкая брадикардия. Самостоятельное дыхание отсутствовало. Определялось сходящееся косоглазие, широкие зрачки с отсутствием зрачковых рефлексов на свет. В динамике наблюдалось сохранение комы, стойкое взбухание и напряжение большого родничка, появление расширенных подкожных вен на лбу, висках, переносице. Ребенок переведен на ИВЛ в режиме гипервентиляции. Летальный исход наступил на 18-й день после операции (65-й день жизни). Гематологически наблюдалось колебание уровня лейкоцитов от 5,7 до 27,5 x 10⁹/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (миелоциты, плазмобласты – 1-2%, палочкоядерные – 7-45%, сегментоядерные – 28-65%), повышение СОЭ до 28 мм/час. Проводилось клиническое исследование ликвора в динамике. Однократно отмечалось повышение уровня белка до 1250 мг/л, при повторных исследованиях – 100-370 мг/л. Уровень цитоза колебался от 1 до 10 x 10⁶/л («разведенный» ликвор). В крови при проведении серологического исследования выявлен высокий уровень антител (Ig G) к токсоплазме. При повторных бактериологических исследованиях в крови и ликворе выделены дрожжеподобные грибы, грамтрицательные палочки. Нейросонографически при поступлении регистрировались уплотнения по ходу сильвиевых борозд, перивентрикулярный отек в затылочной области, рассеянные кисты в паренхиме диаметром 3-5 мм. Петрификаты диаметром 3 мм локализовались на уровне тел боковых желудочков. Определялась начальная дилатация III желудочка. В возрасте 1 месяца появились участок уплотнения в лобной области, признаки венитрикулита (стенка боковых желудочков уплотнена, двухконтурна). В динамике появились признаки диффузного отека паренхимы, перивентрикулярного отека паренхимы, сужение передних рогов боковых желудочков. Перед летальным исходом регистрировались выраженный отек паренхимы, множественные полиморфные крупнофокусные высокой плотности включения без четких контуров, множественные кистоподобные структуры по всей паренхиме, сохранение признаков венитрикулита, нарастание дилатации. Проводилось лечение: инфузионная терапия (10% глюкоза, плазма, альбумин, инфезол, реоглюман); антибактериальная терапия (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины III – IV поколений, карбопенемы, дифлюкан). Назначались нейрометаболики, ноотропы (актовегин, пирацетам); иммунокорре-

гирующая терапия (иммуноглобулин, виферон); противосудорожная терапия; гормоны.

Диагноз клинический:

Основной: I. Врожденный токсоплазмоз.

II. Высокая аноректальная атрезия с ректо-уретральным свищом.

Осложнения: Бактериально-микотический сепсис: пневмония, гепатит, менингоэнцефалит. Отек головного мозга. Ранняя спаечная низкая кишечная непроходимость. Острая сердечно-легочная недостаточность.

Сопутствующий: Перинатальное поражение центральной нервной системы смешанного генеза, синдром угнетения, судорожный синдром. Гипоспадия.

Диагноз патологоанатомический:

Основной: Множественные пороки развития на фоне врожденного токсоплазмоза: высокая аноректальная атрезия с ректо-уретральным свищом. Эндокардиальный фиброэластоз. Подковообразная почка. Простая очаговая дисплазия почек. Гипоспадия. Врожденная деформация крестца и копчика – платиспондилия.

Осложнения: Сепсис, септикопиемия: септический менингоэнцефалит, миокардит, гепатит, пиелонефрит, энтероколит. Двусторонняя крупноочаговая гнойная пневмония. Гнойный бронхолит. Крупноочаговые некрозы головного мозга. Эвагинация колостомы. Ранняя спаечная кишечная непроходимость. Серозно-фибринозный перитонит. Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек. Венозное полнокровие внутренних органов. Вторичный иммунодефицит. Бактериологическое исследование – выявлены дрожжеподобные грибы, *E. coli*.

Сопутствующий: Гипоплазия вилочковой железы.

Таким образом, у ребенка в возрасте 65 дней констатировано поражение головного мозга в виде менингоэнцефалита с крупноочаговыми некрозами на фоне септического процесса, вызванного дрожжеподобными грибами и кишечной палочкой. Заболевание протекало на фоне врожденного токсоплазмоза с множе-

ственными пороками развития. Основными клиническими проявлениями острого периода нейроинфекции явились периодическое психомоторное возбуждение, нестойкий судорожный синдром, менингеальный синдром, очаговая симптоматика. В динамике наблюдались стойкие нарушения сознания, прогрессирующая внутричерепная гипертензия, внутренняя гидроцефалия, стволовая симптоматика. Наличие в первые дни жизни петрификатов, кистовидных структур, раннее появление венрикулита свидетельствовало о внутриутробно инфекционном поражении головного мозга. Тяжелая врожденная патология в совокупности с генерализованным инфекционным процессом привела к летальному исходу на 65-й день жизни.

Заключение

Кандидо-бактериальные менингоэнцефалиты в наших наблюдениях были проявлением кандидо-бактериального сепсиса у недоношенных маловесных детей и доношенных с врожденными аномалиями (пороками развития). Кандидо-бактериальная инфекция сопровождалась присоединением инфекционного токсикоза, диареи с явлениями эксикоза, отеочного синдрома, гепатоспленомегалией с нарастанием в динамике. Неврологическая симптоматика у доношенных новорожденных появлялась в первые 7 дней после операции, у недоношенных – со второй недели жизни. Неврологические проявления отличались малым набором симптомов и кратковременностью регистрации: судорожный синдром, угнетения сознания, умеренно выраженный менингеальный синдром. Во всех случаях наблюдалось развитие венрикулита, реже – развитие внутренней и наружной гидроцефалии. Наличие с рождения кальцинатов в паренхиме мозга свидетельствовало о поражении мозга еще во внутриутробном периоде. Патологоанатомически регистрировались менингоэнцефалит, энцефалит, венрикулит с отеком головного мозга, некрозами, инфарктами, множественные очаги развития псевдомицелия.

Список использованной литературы:

1. Дурова А.А., Симанова М.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1995. – №6. – С. 9-12.
2. Пронина Е. В. Висцеральные и системные формы кандидоза у детей раннего возраста / Автореф. дисс... докт. мед. наук. – СПб, 1996.
3. Самсыгина Г.А., Бушлаева Г.Н., Корнюшин М.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза: Мет. рек. – М., 1996. – 40 с.
4. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.
5. Чертовой Е.Д., Кравцова Г.И. Болезни плода, новорожденного и ребенка. – Минск, 1991. – 477 с.