



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 615.036.8

Д.О. Почивалов¹, А.Ж. Доскалиев (PhD, ассоц. проф.)¹, А.Ж. Мажкенов¹, С.С. Кизатуллин²,
Ф.М. Нурумбетова²

¹ АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

² Многопрофильная городская детская больница №2, г. Астана, Казахстан

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ, ПРИ ЭНТЕРОКОКК-АССОЦИИРОВАННОМ ВЕНТРИКУЛИТЕ

Энтерококк-ассоциированный вентрикулит и менингит являются редкими проявлениями энтерококковой инфекции, однако представляет собой инфекцию с грозными последствиями у пациентов с нейрохирургической патологией, так как несмотря на наличие большого количества антибактериальных препаратов, оптимальный подход к лечению энтерококкового вентрикулита в настоящее время не установлен.

В настоящей статье мы представляем описание клинического случая ребенка 1 год и 4 месяцев, который был госпитализирован с признаками дисфункции шунтирующей системы и интоксикации. При ревизии шунтирующей системы была обнаружена дисфункция вентрикулярного конца шунтирующей системы. В послеоперационном периоде у пациента отмечались признаки вентрикулита, а бактериологическое исследование ликвора выявил *Enterococcus durans*. После проведения комбинированной антибактериальной терапии энтерококк-ассоциированного вентрикулита, была произведена переустановка вентрикулоперитонеального шунта. На фоне лечения бактериального вентрикулита у пациента развились признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), которые были купированы гемостатическими препаратами и переливанием компонентов крови. Пациент был благополучно выписан с улучшением благодаря проведению эффективной комбинированной антибактериальной терапии, своевременному выявлению и лечению ДВС-синдрома.

Таким образом, при наличии признаков вентрикулита у пациента с вентрикулоперитонеальным шунтом, крайне важно выявить причину воспаления и исключить возможную дисфункцию шунтирующей системы. А во время подбора тактики лечения, следует, способствуя достижению более высоких концентраций антибиотика в ликворе, рассматривать варианты применения комбинированной антибактериальной терапии, как более эффективный способ лечения бактериального вентрикулита.

Ключевые слова: гидроцефалия, вентрикулит, энтерококк-ассоциированная инфекция, ДВС-синдром, антибактериальная терапия.

Введение

Энтерококк-ассоциированные инфекции центральной нервной системы составляют лишь 0,3–4% зарегистрированных случаев бактериального менингита и вентрикулита. Тем не менее энтерококковый вентрикулит представляет собой грозную инфекцию, приводящую в жизнеугрожающим состояниям у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями. Предрасполагающими факторами развития энтерококкового вентрикулита и менингита у детей являются наличие ликворошунтирующих устройств у пациента и преждевременные роды [1].

Несмотря на то, что чаще всего прогноз ликворошунтирующих операций благоприятный, су-

ществует риск инфекционных осложнений, приводящих к дисфункции шунта из-за его обструкции белковыми массами при бактериальном менингите или вентрикулите. Наиболее распространенными микроорганизмами, ответственными за возникновения бактериального менингита у младенцев и детей, являются *H. influenzae* типа b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, группа B. *Streptococcus*, *E. faecalis* и *durans*, *Escherichia coli* и *Listeria monocytogenes* [2].

Одним из редких осложнений бактериального инфекционного процесса является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). По данным литературы, описаны всего лишь 2 случая возникновения



ДВС-синдрома, связанные с венстрикулоперитонеальным шунтом [3].

Лечение венстрикулита при бактериальной инфекции основывается на антибактериальной терапии (далее - АБ) с путями введения: внутривенно (далее - в/в), внутримышечно (далее - в/м) и интратекально [2, 4]. В настоящее время не существует стандартной схемы лечения энтерококкового венстрикулита, и большая часть пациентов получает эмпирическую терапию гликопептидами и линезолидом в связи с высокой частотой резистентности к ампициллину [1].

В данной статье мы представляем уникальный клинический случай пациента с энтерококк-ассоциированным венстрикулитом с атипичными и неспецифическими клиническими особенностями, с таким редким осложнением как ДВС-синдром. Пациенту была проведена комбинированная антибиотикотерапия с внутривенным и интратекальным введением антибактериальных препаратов. После проведенной эффективной АБ терапии и трансфузией препаратов крови для купирования ДВС-синдрома общее состояние пациента улучшилось, и пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Описание случая

Ребенку, в возрасте 8 месяцев, был установлен венстрикуло-перитонеальный шунт (ВПШ) через точку Кохера слева в связи с вторичной гидроцефалией, вследствие внутрижелудочкового кровоизлияния. В возрасте 1 год и 4 месяцев пациент был госпитализирован в клинику в отделение неврологии с жалобами родителей на судороги, подкожное накопление в области помпы ВПШ, периодическое повышение температуры тела до 39°C.

При осмотре голова ребенка гидроцефальной формы с окружностью головы – 57 см (при норме 46,7-49,5 см). Локально: в области клапана шунтирующей системы отмечается накопление жидкости 10-15 мл.

Проведенные лабораторные исследования выявили гипохромную анемию II степени, повышение цитоз (87 кл/мкл) и белка (0,33 г/л) в спинномозговой жидкости, а также протеинурию (белок в моче – 0,099 г/л).

УЗИ не выявил свободной жидкости в брюшной полости и в малом тазу.

На КТ-головного мозга была обнаружена картина внутренней гидроцефалии, вариант аномалии Денди-Уокера, а также частичный коронарный краниостеноз слева.

Пациенту была назначена противосудорожная, противовоспалительная терапия, которая не дала ощутимого эффекта. Далее в связи с увеличением подкожного накопления жидкости в области помпы, пациенту было проведено оперативное вмешательство – ревизия шунтирующей системы.

Во время проведения оперативного лечения была обнаружена дисфункция венстрикулярного конца шунтирующей системы. А в связи с обнаружением лейкоцитов в ликворе, было принято решение удалить шунтирующую систему и установить наружный дренаж по Арентду. Ликвор был направлен на бактериологическое исследование.

В послеоперационном периоде проводилась АБ-терапия препаратом Цефепим.

На второй день было принято решение добавить второй АБ препарат Амикацин.

Бактериологическое исследование отделяемого из ликвора, взятого во время операции, показало отсутствие микрофлоры.

На четвертый день после операции у ребенка отмечалось повышение температуры до 37,2 °С, был повторно проведен анализ крови, где выявлены симптомы воспаления (лейкоцитоз 22,6 × 10⁹, СОЭ – 35 мм/ч, СРБ – 45,6 мг/л) и анемия средней степени тяжести (Hb-99 г/л). Общий анализ мочи показал лейкоцитурию – 6 в п/зр. Исследование спинномозговой жидкости показало наличие белка в ликворе (0,36 г/л).

Повторное бактериологическое исследование ликвора выявило *Enterococcus durans* в 10³ степени с чувствительностью к препаратам: Ampicillin, Vancomycin, Linezolid, Penicillin и устойчивостью к препаратам: Gentamicin, Ciprofloxacin.

На УЗИ органов брюшной полости отмечается гепатомегалия.

Вместе с тем, у пациента отмечалась положительная аллергопроба на антибактериальные препараты Ampicillin, Linezolid, Penicillin.

На шестой день после операции было решено пересмотреть АБ-терапию – Замена Цефепима на Цефоперазон+Сульбактам.

На девятый день после операции, по прошествии 7 дней получения препарата Амикацин антибактериальная терапия была заменена на препарат Ванкомицин, интратекально (через наружный дренаж).

Подробная информация о динамических + крови и ликвора при антибактериальной терапии описаны в таблице 1.

На 22-23 сутки после операции в связи с улучшением показателей объективных данных, лабораторных и инструментальных исследований было принято решение провести пациенту оперативное вмешательство – Удаление наружного дренажа слева. Установка ВПШ справа.

На 2-е сутки после установки ВПШ у пациента возник ДВС-синдром: в анализах отмечается гиперкоагуляция + кровотечение из послеоперационной раны. Также у пациента отмечается анемия средней степени Hb – 86 г/л.

Пациенту было проведено переливание свежемороженой плазмы, лейкофильтрованной, карантинизированной – 200 мл, а также был назначен Этамзилат 12,5 %, (0.5мл) в/в 2 раза в сутки в течение 6 дней.

Таблица 1

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И ЛИКВОРА ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

	Сутки																					
	1	2-3	4-5	6-7	8	9-12	13-14	16-17	18-19	20-21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Антибактериальная терапия	Цефепим (600 мг) в/в 2 раза в день.	+	+	+	+																	
	Амикацилин (70 мг) в/в 2 раза в день.		+	+	+																	
	Цефоперазон-Сульбактам (400мг) + Натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% (100 мл) – в/в кап 2 р/д.		+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Ванкомицин (0,01 г) + Натрия хлорид 0,9% (9 мл) 2 р/д – интратекальное (через наружный дренаж).						+	+	+	+	+											
Анализ СМЖ	СМЖ – цитоз, кл/мкл	87	70,8	11,2	420		373	38,4		до 5	до 2	до 6										
	СМЖ – белок, г/л (0,22-0,33)	0,33	0,66	0,36	1,65		2,64	0,99		0,33	0,33	0,33										
	СРБ, мг/л			45,6		24					14											
	Нв, г/л	98	91	99	107				80			107		80	62	97		105	104	111		
Анализ крови	Лейкоциты в ОАК, 10^9	19,1	8,9	22,6	12,8				15,1	9,4	8		9,4	9,8	8,8		5,5	7,1	5,5			
	СОЭ мм/ч	24		35	43				20	20	27		20		27		14	38	20			
	АЧТВ, сек (24-34)	31,8									23,5			61,5			34,9	35,7	38,4			
	МНО (0,7-1,3)	1,43									0,91			4,21			1,7	1,98	1,56			
Коагулограмма	Фибриноген, г/л (2-4)	3,5								2				1,6			3,5	2,1	3,1			
	ЛПН, % (70 - 140)	73								58				29			64	56	68			
	ЛПВ, сек (9,2 - 15)	19								24				46,5			21,8	24,9	20,4			



В течение суток состояние пациента стабилизировалось. Кровотечение из ран прекратилось.

На 5,6,7 сутки у пациента начали вновь проявляться признаки ДВС-синдрома (стойкая гиперкоагуляция и кровотечение из послеоперационных ран), в связи с чем было проведено переливание свежезамороженной плазмы в объеме 200 мл.

После повторного переливания свежезамороженной плазмы симптомы ДВС-синдрома паци-

ента постепенно регрессировали уже на следующий день (табл. 2).

На 9 сутки у пациента все показатели крови и коагулограмма были восстановлены, проявлений инфекционного процесса не наблюдалось, шунтирующая система функционировала на всём протяжении.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛОГРАММЫ В ДИНАМИКЕ

Сутки п/о*	АЧТВ	МНО	Фибриноген	ПТИ	ПВ
Нормальные значения	24–34 сек	0,7-1,3	2–4 г/л	70 – 140 %	9.2 – 15 сек
2-ые	61.5 сек	4.21	1.6	29%	46 .5 сек
5-ые	34.9 сек	1.7	3.5	64%	21.8 сек
6-ые	35.7 сек	1.98	2.1	56%	24.9 сек
7-ые	38.4 сек	1.560	3.1	68%	20.4 сек

Обсуждение

В данной статье нами представлен случай из практики, где мы использовали комбинированную антибиотикотерапию у пациента с энтерококка-ассоциируемым вентикулитом.

Примененная у пациента операция вентрикуло-перитонеальное шунтирование является одним из основных методов хирургического вмешательства при гидроцефалии для оптимизации функционирования мозга и нормализации внутричерепного давления [2]. Однако, остаются риски осложнения, такие как окклюзия шунта по его ходу – вентрикулярного или перитонеального отделов. В представленном случае дисфункция шунта была обусловлена обтурацией белковыми массами при бактериальном вентикулите [5].

Бактериологический посев ликвора выявил *Enterococcus durans* 103, который встречается у 4% пациентов при бактериальном вентикулите [6, 7, 8].

Введение антибиотиков при нозокомиальном вентикулите [9], вызванным *Enterococcus durans*, может быть, как внутривенным, так и интратекальным, также может быть комбинированное (внутривенное + интратекальное) введение антибиотиков [6], что и было применено в указанном случае. Так как одновременное внутривенное и интратекальное введение помогает предотвратить компартменты с субингибирующими кон-

центрациями антибиотиков, тем самым снижая вероятность отбора резистентных бактерий и рецидив. Исследования Института нейропатологии Гёттингена показали, что комбинированное интратекальное и внутривенное лечение, приводит к несколько более высоким уровням концентрации антибиотиков в спинномозговой жидкости (СМЖ), чем только при внутривенной терапии, что и было показано в клиническом случае [6].

В таблице 2 описаны динамические изменения показателей крови и ликвора при антибактериальной терапии. На четвертый день применения препарата цефепим отмечается снижение цитоза в СМЖ, однако в последующем на шестой день идет резкое повышение цитоза. Изменения в СМЖ связаны с низкой активностью препарата цефепим в отношении энтерококков. Однако, наряду с препаратом цефепим был назначен второй препарат амикацин. Применение двух АБ препаратов способствовало удержанию и распространению энтерококков.

Предполагая низкую активность АБ препаратов, на четвертый день был повторно взят ликвор на бактериологическое исследование, который выявил *Enterococcus durans* на седьмой день. После замены АБ препаратов показатели ликвора улучшались, прослеживалось снижение лейкоцитов в крови (табл. 1).



На 26 сутки у пациента на фоне бактериально-го венкулита было зафиксировано проявление ДВС-синдрома и отмечается изменение показателей коагулограммы (табл. 2). При удлинённом ПВ или АЧТВ или фибриногене <50 мг/дл принято решение проведения трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) и криопреципитат [10, 11], который был применен в вышеописанном лечении.

Как видно из описания случая, на течение заболевания и общее состояние пациента помимо инфекционного процесса оказывал влияние развившийся ДВС-синдром [11]. ДВС-синдром, в данной ситуации, является последствием бактериального инфекционного процесса, где своевременно примененная правильная тактика лечения, на фоне хорошего ответа на АБ терапию, дала полное выздоровление пациента.

К сожалению, мы не можем утверждать об интракратальном ведении Ванкомицина как о ключевой тактике лечения венкулита, вызванного *Enterococcus durans*, ввиду отсутствия в литературе данных о применении этого метода лечения па-

циентов с *Enterococcus durans*-ассоциированным венкулитом [8]. Тем не менее, положительный результат данного случая может стать предпосылкой для дальнейшего подробного изучения интракратальной АБ терапии.

Заключение

При экстренном поступлении пациента с признаками венкулита с установленным ВПШ, требуется своевременно провести все необходимые лабораторные и инструментальные исследования для обнаружения причины воспаления и исключения дисфункции шунтирующей системы. При обнаружении нейроинфекции вызванной *Enterococcus durans*, выбор интракратального ведения АБ препаратов дает более успешный терапевтический эффект. Вместе с тем ведение пациентов с ВПШ, осложненных венкулитом, требует тщательного мониторинга за состоянием пациента во избежание присоединения вторичных осложнений и усугубления общего состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Çay Ü., Alabaz D., Özgür Gündeşlioğlu Ö., Kibar F., Çetin C., Oktay K. Experience with enterococcal meningitis/ventriculitis in children // *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society.* – 2022. – 65(1). – e15398.
2. Filis A., Aghayev K., Vrionis F. Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus: Physiology, Diagnosis, and Treatment *Cancer Control // Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center.* – 2017. – 24(1). – 6-8.
3. Frazier J.L., Bova G., Jockovic K., Hunt E., Lee B., Ahn E. Disseminated intravascular coagulation associated with ventriculoperitoneal shunt surgery // *Journal of neurosurgery. Pediatrics.* – 2010. – 5(3). – 306-9.
4. Dhandapani M., Yagnick N., Mohanty M., Ahuja C., Dhandapani S. Clinical Outcome, Cognitive Function, and Quality of Life after Endoscopic Third Ventriculostomy versus Ventriculo-Peritoneal Shunt in Non-Tumor Hydrocephalus // *Neurology India.* – 2021. – 69. – S556-S560.
5. Suthar R., Sankhyan N. Bacterial Infections of the Central Nervous System // *Indian journal of pediatrics.* – 2019. – 86(1). – 60-69.
6. Nau R., Blei C., Eiffert H. Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies // *Clinical microbiology reviews.* – 2020. – 33(3). – e00190-19.
7. Guardado R., Asensi V., Torres J., Pérez F., Blanco A., Maradona J., Cartón J. Post-surgical enterococcal meningitis: clinical and epidemiological study of 20 cases // *Scandinavian journal of infectious diseases.* – 2006. – 38(8). – 584-8.
8. Dorresteijn K., Jellema K., van de Beek D., Brouwer M. Factors and measures predicting external CSF drain-associated ventriculitis: A review and meta-analysis // *Neurology.* – 2019. – 93(22). – 964-972.
9. Tunkel A., Hasbun R., Bhimraj A., Byers K., Kaplan S., Scheld M., van de Beek D., Bleck T., Garton H., Zunt J. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* – 2017. – 64(6). – e34-e65.
10. Leung L. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in adults: evaluation and management // *UpToDate Inc.* – 2021.
11. Levi M., Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis // *Expert review of hematology.* – 2018. – 11(8). – 663-672.

Д.О. Почивалов¹, А.Ж. Доскалиев (PhD, ассоц. проф.)¹, А.Ж. Мажкенов¹, С.С. Кизатуллин²,
Ф.М. Нурумбетова²

¹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

² №2 Көпбейінді қалалық балалар ауруханасы, Астана қ., Қазақстан

ГИДРОЦЕФАЛИЯСЫ БАР БАЛАЛАРДА ЭНТЕРОКОКК АССОЦИРЛЕГЕН ВЕНТРИКУЛИТ КЕЗІНДЕГІ АРАЛАС АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Энтерококк-инфекциясымен байланысты вентрикулит және менингит -энтерококк инфекциясының сирек көріністері. Бірақ олар нейрохирургиялық патологиясы бар науқастарда ауыр зардаптары бар инфекция болып табылады, өйткені бактерияға қарсы көптеген препараттардың болуына қарамастан, энтерококкты вентрикулитті емдеудің оңтайлы тәсілі жоқ.

Бұл мақалада шунт жүйесінің дисфункциясы және интоксикация белгілерімен ауруханаға жатқызылған 1 жас 4 айлық баланың клиникалық жағдайының сипаттамасын ұсынамыз. Шунттық жүйені тексеру кезінде шунт жүйесінің қарыншалық ұшының дисфункциясы анықталды. Операциядан кейінгі кезеңде науқаста вентрикулит белгілері байқалды, жұлын сұйықтығын бактериологиялық зерттеуде *Enterococcus durans* анықталды. Энтерококкпен байланысты вентрикулитке біріктірілген бактерияға қарсы терапиядан кейін вентрикулоперитонеальді шунт қайта орнатылды. Бактериялық вентрикулитті емдеу кезінде науқаста гемостатикалық препараттармен және қан компоненттерін құюмен жеңілдетілген тамырішілік қан ұю (ТҚҰ) синдромы белгілері пайда болды. Науқас тиімді біріктірілген бактерияға қарсы терапияның, тамырішілік қан ұю синдромын уақтылы анықтаудың және емдеудің арқасында жақсарып аман-есен шығарылды.

Осылайша, егер вентрикулоперитонеальді шунты бар науқаста вентрикулит белгілері болса, қабынудың себебін анықтау және шунт жүйесінің ықтимал дисфункциясын болдырмау өте маңызды. Ал емдеу тактикасын таңдау кезінде антибиотиктің жұлын сұйықтығында жоғары концентрациясына қол жеткізу үшін бактериялық вентрикулитті емдеудің тиімді әдісі ретінде біріктірілген антибактериалды терапияны қолдануды қарастыру керек.

Негізгі сөздер: гидроцефалия, вентрикулит, энтерококкпен байланысты инфекция, ТҚҰ синдромы, антибактериалды терапия.

D.O. Pochivalov¹, A.Zh. Doskaliev (PhD)¹, A.Zh. Mazhkenov¹, S.S. Kyzatullin², F.M. Nurumbetova²

¹ «National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Republic of Kazakhstan

² City Multidisciplinary Hospital №2, Astana, Republic of Kazakhstan

COMPREHENSIVE ANTIBIOTIC INTERVENTION FOR PEDIATRIC HYDROCEPHALUS WITH ENTEROCOCCUS-ASSOCIATED VENTRICULITIS

Enterococcus-associated ventriculitis and meningitis are rare manifestations of enterococcal infection, but they are an infection with dire consequences in patients with neurosurgical pathology, since despite the availability of a large number of antibacterial drugs, the optimal approach to the treatment of enterococcal ventriculitis has not currently been established.

In this article we present a description of a clinical case of a 1 year and 4 month old child who was hospitalized with signs of dysfunction of the shunt system and intoxication. During the audit of the shunt system, dysfunction of the ventricular end of the shunt system was discovered. In the postoperative period, the patient showed signs of ventriculitis, and bacteriological examination of the cerebrospinal fluid revealed *Enterococcus durans*. After combined antibacterial therapy for enterococcus-associated ventriculitis, the ventriculoperitoneal shunt was reinstalled. During treatment for bacterial ventriculitis, the patient developed signs of disseminated intravascular coagulation (DIC), which were relieved with hemostatic drugs and transfusion of blood components. The patient was safely discharged with improvement thanks to effective combination antibacterial therapy, timely detection and treatment of DIC syndrome.

Thus, if there are signs of ventriculitis in a patient with a ventriculoperitoneal shunt, it is extremely important to identify the cause of inflammation and exclude possible dysfunction of the shunt system. And during the selection of treatment tactics, in order to achieve higher concentrations of the antibiotic in the cerebrospinal fluid, one should consider the use of combination antibacterial therapy as a more effective way to treat bacterial ventriculitis.

Keywords: hydrocephalus, ventriculitis, enterococcus-associated infection, DIC syndrome, antibacterial therapy.