

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРАГРИППОЗНОГО МЕНИНГИТА

¹Сумливая О.Н., ¹Воробьева Н.Н., ²Зернина М.Г., ²Кадебская М.А.¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: son-2005@yandex.ru;²ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая инфекционная больница», Пермь

Традиционно считается, что парагрипп проявляется развитием ларингита, ларинготрахеита, бронхита, пневмонии. И хотя вирусы парагриппа являются респираторными патогенами, имеется информация о внелегочных проявлениях инфекции – парагриппозных поражениях в виде миокардита, перикардита, менингита, менингоэнцефалита во всех возрастных группах. В последние годы отмечают, что вирусы парагриппа могут быть этиологическим или ассоциативным фактором в развитии ряда острых и хронических неврологических синдромов. Кроме того, отмечается развитие внелегочных проявлений парагриппа как у иммунокомпетентных, так и у иммунодефицитных лиц. Цель исследования – представить клинический случай развития парагриппозного серозного менингита у взрослого человека. Клинический случай демонстрирует редкое поражение вирусом парагриппа нервной системы с развитием серозного менингита. При этом у наблюдаемого нами пациента отсутствовали выраженные катаральные симптомы, а превалировала неврологическая симптоматика. Данный материал информативен для врачей инфекционистов, неврологов, педиатров, терапевтов стационаров и амбулаторно-поликлинической службы. При наличии у пациентов серозного менингита важно проводить комплексное лабораторное обследование для установления этиологии с обязательным применением молекулярно-биологического метода диагностики – полимеразной цепной реакции с различными антигенами, включая и вирусы парагриппа.

Ключевые слова: парагрипп, серозный менингит, парагриппозный менингит, полимеразная цепная реакция

CLINICAL CASE OF PARAINFLUENZA MENINGITIS

¹Sumlivaya O.N., ¹Vorobeveva N.N., ²Zernina M.G., ²Kadebskaya M.A.¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner Academy of the Ministry of Health
of Russian Federation, Perm, e-mail: son-2005@yandex.ru;²Perm Regional Infectious Diseases Hospital, Perm

It is traditionally believed that parainfluenza is manifested by the development of laryngitis, laryngotracheitis, bronchitis, pneumonia. And although parainfluenza viruses are respiratory pathogens, there is information about extrapulmonary manifestations of infection – parainfluenza lesions in the form of myocarditis, pericarditis, meningitis, meningoencephalitis in all age groups. In recent years, it has been noted that parainfluenza viruses can be an etiological or associative factor in the development of a number of acute and chronic neurological syndromes. In addition, the development of extrapulmonary manifestations of parainfluenza is noted in both immunocompetent and immunodeficient individuals. The aim of the study is to present a clinical case of the development of parainfluenza serous meningitis in an adult. A clinical case demonstrates a rare defeat of the parainfluenza virus – the nervous system with the development of serous meningitis. Moreover, the patient we observed had no pronounced catarrhal symptoms, and neurological symptoms prevailed. This material is informative for infectious diseases doctors, neurologists, pediatricians, hospital therapists and outpatient services. In the presence of serous meningitis in patients, it is important to conduct a comprehensive laboratory examination to establish the etiology with the mandatory use of a molecular biological diagnostic method – polymerase chain reaction with various antigens, including parainfluenza viruses.

Keywords: parainfluenza, serous meningitis, parainfluenza meningitis, polymerase chain reaction

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – это группа заболеваний, характеризующихся поражением респираторного тракта человека вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса [1]. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ОРИ в настоящее время сохраняется напряженной [2]. В периоды пика заболеваемости ОРИ диагностируют у трети населения, при этом частота респираторных вирусных инфекций значительно превосходит частоту других. Естественная восприимчивость к ОРИ высокая. Но нестойкий иммунитет после заболевания, разнообразие серотипов возбудителей ОРИ способствуют не-

однократному развитию инфекций у одного и того же человека в течение года. Это приводит к уменьшению общей сопротивляемости организма человека [1].

Заболеваемость ОРИ регистрируется круглогодично, но пик приходится на осеннее и зимнее время года. ОРИ передаются воздушно-капельным и контактно-бытовыми путями. Этиологическая структура ОРИ в настоящее время характеризуется преобладанием вирусных агентов над бактериальными. Выявлено более 200 вирусов, поражающих респираторный тракт: миксовирусы, риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, энтеровирусы и другие [1, 2].

В последние годы благодаря введению молекулярных методов верификации патогенов при ОРИ, а именно полимеразной цепной реакции (ПЦР), возросла доля выявленных инфекций, в том числе и сочетанных (микст-инфекций) [2]. Накоплены данные исследований, которые подтверждают, что инфицирование несколькими респираторными возбудителями изменяет клинико-лабораторную картину болезни, что затрудняет диагностику инфекции. Способность респираторных вирусов вызывать последующие бактериальные коинфекции хорошо известна [2], однако новые исследования показывают, что может происходить и обратное. Увеличение числа различных патогенов в микробиоте верхних дыхательных путей может увеличить тяжесть острых вирусных инфекций дыхательных путей [2], в особенности в период продолжения активности коронавируса COVID-19.

Парагрипп (англ. *parainfluenza*) – антропонозная острая респираторная инфекция, характеризующаяся умеренным интоксикационным синдромом и поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани. Известно пять разновидностей вирусов парагриппа, первые три типа вызывают заболевание у человека любого возраста, чаще у детей [3]. Парагриппозные вирусы обуславливают до 20% ОРИ у взрослых и до 30% – у детей [1, 3]. Традиционно считается, что парагрипп проявляется развитием ларингита, ларинготрахеита, бронхита, пневмонии. И хотя вирусы парагриппа являются респираторными патогенами, имеется информация о внелегочных проявлениях инфекции – парагриппозных поражениях в виде миокардита, перикардита, менингита, менингоэнцефалита во всех возрастных группах. В последние годы отмечают, что вирусы парагриппа могут быть этиологическим или ассоциативным фактором в развитии ряда острых и хронических неврологических синдромов [4].

Исследователями описаны связи вирусов парагриппа 2 и 3 типа с поражением центральной нервной системы (ЦНС), развитием менингоэнцефалита и фебрильных судорог [4]. Описан случай выделения вируса парагриппа 3 типа из ликвора младенца с асептическим менингитом [4]. Вирус парагриппа 1 типа был выделен из ткани головного мозга пациентов с рассеянным склерозом [4]. Вирус парагриппа 3 типа явился причиной острого энцефаломиелимита у детей и взрослых [5, 6].

Кроме того, отмечается развитие внелегочных проявлений парагриппа как у иммунокомпетентных, так и у иммунодефицитных лиц. Описано заражение вирусом

парагриппа 3 типа детей с нормальным иммунитетом и возникновением менингита [7]. В то же время есть исследования, в результатах которых сообщается об инфицировании вирусом парагриппа 3 типа ЦНС и развитием менингита у пациентов во всех возрастных группах с ослабленным иммунитетом [8], обнаружении вируса парагриппа 3 типа в ликворе пациентов с синдромом Гийена – Барре и иммунодефицитом [4].

Цель исследования – представить клинический случай развития парагриппозного серозного менингита.

Материалы и методы исследования

Приводим редкий случай развития серозного менингита, вызванного вирусом парагриппа, у взрослого пациента.

Результаты исследования и их обсуждение

Больной 60 лет, доставлен линейной бригадой скорой помощи в диагностическое отделение Пермской краевой инфекционной больницы 30.06.2022 с жалобами на общую слабость, головокружение, светобоязнь, тошноту, повышение температуры тела до 39,5 °С, озноб, ломоту в теле, боли в горле при глотании, редкий сухой кашель, снижение аппетита. Врачом приемного отделения при сборе анамнеза установлено, что пациент заболел остро 27.06.2022 появились слабость, ломота в теле, лихорадка до 39,5 °С. 28.06.2022 вызвал скорую помощь, осмотрен врачом, экспресс-тест на COVID-19 – отрицательный, пациент оставлен дома. 29.06.2022 осмотрен участковым терапевтом, был поставлен диагноз – острая инфекция верхних дыхательных путей, назначено лечение: амоксилав, трекрезан, амброксол, парацетамол. В последующие дни на фоне лечения состояние пациента не улучшилось: сохранялись лихорадка до 39,5 °С, озноб, снижение аппетита, нарастали слабость и тошнота, ломота в теле, беспокоил сухой кашель. 30.06.2022 больной вновь вызвал бригаду скорой помощи. Повторный результат теста на COVID 19 – отрицательный.

Для дальнейшего лечения пациент был госпитализирован в краевую инфекционную больницу. Эпиданамнез: живет в частном доме, где есть грызуны. Воду пьет кипяченую. Часто посещает лес, клещей с себя не снимал, сырое козье молоко не пил. От клещевого энцефалита прививался 10 лет назад. Накануне заболевания было переохлаждение. Контакт с инфекционными больными отрицает. Объективные данные при поступлении – температура тела 37,9 °С. Общее состояние средней тяжести,

резко астенизирован. Индекс массы тела 27,1 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. В зеве гиперемия слизистых небных дужек. Подчелюстные, шейные лимфоузлы до 0,8 см, безболезненные при пальпации. Тоны сердца ритмичные, звучные, шумов нет. ЧСС 98 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в нижних отделах. ЧДД 19 в мин. SpO₂ 97%. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см от края реберной дуги, безболезненная при пальпации. Селезенка не увеличена. ССПО отрицательный с обеих сторон. Дизурических расстройств нет. Моча желтой окраски. Пациент в сознании, в пространстве и времени ориентирован. На вопросы больной отвечает после небольшой паузы, тревожен, суетлив. Менингеальные симптомы положительные – ригидность мышц затылка и симптом Кернига умеренно выражены. Очаговых симптомов нет.

Учитывая наличие менингеального синдрома, больному после получения письменного согласия на проведение медицинской манипуляции проведена с диагностической и терапевтической целями люмбальная пункция.

Результаты лабораторного обследования: анализ ликвора от 30.06.2022 – ликвор прозрачный, бесцветный, плеоцитоз 672 клетки в 1 мкл (48% нейтрофилы, 52% лимфоциты), белок 1910 мг/л, глюкоза 2,8 ммоль/л, хлориды 108,0 ммоль/л; общий анализ крови – эритроциты $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 163 г/л, тромбоциты 160×10^9 /л, лейкоциты $9,1 \times 10^9$ /л, э – 1%, п – 2%, с – 77%, л – 11, м – 9%, СОЭ 20 мм/ч; общий анализ мочи – удельный вес – 1019, белок – 0,277 г/л, лейкоциты – 1–3 в поле зрения, эпителий – 0–2 в поле зрения, слизь++; биохимический анализ крови – билирубин общий – 5,4 мкмоль/л, АЛТ – 16 МЕ/л, АСТ – 16 МЕ/л, амилаза – 15 МЕ/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, креатинин – 81 ммоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, С-реактивный белок – 0,7 мг/л, калий – 4,48 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л, хлориды – 101 ммоль/л.

На основании клинико-лабораторных данных больному поставлен диагноз – серозный менингит. Для уточнения этиологии менингита пациенту проведено обследование согласно стандартам диагностики. До получения результатов анализов назначено патогенетическое и симптоматическое лечение (дезинтоксикационная и дегидратационная терапия, препараты для улучшения микроциркуляции, нестероидные противовоспалительные средства). На фоне

лечения у пациента состояние средней тяжести, стабильное, сохраняются общемозговой, менингеальный, интоксикационный синдромы.

Результаты лабораторной и инструментальной диагностики: микрореакция крови на сифилис отрицательная; антитела к вирусу иммунодефицита человека в крови не обнаружены; обследование в динамике крови на IgM и IgG к возбудителям геморрагической лихорадки с почечным синдромом, клещевого энцефалита (КЭ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) – антитела не выявлены; обследование ликвора в ИФА на КЭ, ИКБ – IgM, IgG к возбудителям не выявлены; ликвор на ДНК вируса простого герпеса, ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса Эпштейна – Барр, ДНК ИКБ, ДНК микобактерии туберкулеза, РНК энтеровируса, РНК вируса КЭ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – не обнаружено; бактериологический посев ликвора – роста бактерий нет; в мазке из носоглотки на вирусы группы острых респираторных заболеваний методом ПЦР обнаружена РНК вируса парагриппа 3 типа (hPiv3); бактериологическое исследование мазков из носоглотки на дифтерию, стрептококк группы А – роста бактерий нет. На рентгенограмме легких и черепа – патологии не обнаружено. Электрокардиограмма – ритм синусовый, ЧСС 87 уд/мин, электрическая ось нормальная. Больной осмотрен неврологом.

К 11.07.2022 у пациента сохраняются общемозговые и менингеальные симптомы, в контрольной люмбальной пункции – ликвор прозрачный, бесцветный, плеоцитоз 75 клеток в 1 мкл (30% нейтрофилы, 70% лимфоциты), белок 689 мг/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, хлориды 116,0 ммоль/л. 11.07.2022 был получен результат обследования ликвора на вирусы острых респираторных заболеваний методом ПЦР – обнаружен РНК вируса парагриппа 3 типа в ликворе (взят 30.06.2022).

Результаты лабораторного обследования от 11.07.2022: общий анализ крови – эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 155 г/л, тромбоциты 195×10^9 /л, лейкоциты $11,4 \times 10^9$ /л, э – 1%, п – 0%, с – 75%, л – 19, м – 5%, СОЭ 6 мм/ч; общий анализ мочи – удельный вес – 1016, белок – 0,169 г/л, лейкоциты – 1–3 в поле зрения, эпителий – 0–2 в поле зрения, слизь++; биохимический анализ крови – АЛТ – 156 МЕ/л, АСТ – 48 МЕ/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, креатинин – 91 ммоль/л, мочевины 7,2 ммоль/л, С-реактивный белок – 0 мг/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, хлориды – 107 ммоль/л.

Для согласования диагноза была проведена консультация с применением телемедицинских технологий в Национальном медицинском исследовательском центре фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России, получено заключение: «С учетом нахождения РНК вируса парагриппа 3 типа в ликворе, отсутствия других значимых инфекционных агентов, правомочно установление диагноза парагриппозного серозного менингита».

В итоге на основании анамнеза заболевания, эпиданамнеза, клиники и полученных данных специфического лабораторного обследования был поставлен основной диагноз – серозный менингит, вызванный вирусом парагриппа 3 типа (в ликворе методом ПЦР обнаружена РНК вируса парагриппа 3 типа (hPiv3) от 30.06.2022), средней степени тяжести.

К 18.07.2022 на фоне лечения состояние пациента удовлетворительное, нормотермия, катаральных симптомов нет, в зеве без воспалительных изменений. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин, SpO₂ – 98%. Менингеальные симптомы отрицательные. У пациента сохраняется выраженный астенический синдром. По клинико-лабораторным показателям – положительная динамика. От контрольной люмбальной пункции пациент отказался. Больной был выписан с улучшением под наблюдением невролога по месту жительства с диагнозом: основной диагноз – Серозный менингит, вызванный вирусом парагриппа 3 типа (в ликворе методом ПЦР обнаружена РНК вируса парагриппа 3 типа (hPiv3) от 30.06.2022), средней степени тяжести; сопутствующий диагноз – хронический бронхит, обострение; хронический тонзиллит, обострение; хронический гастрит; осложнения – нет.

При выписке из стационара больному было рекомендовано: продолжить амбулаторно-динамическое наблюдение у невролога и терапевта по месту жительства; контроль в динамике общеклинических анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи), электрокардиограмма, компьютерная томография головного мозга через 3 месяца; продолжить курс сосудистой и метаболической терапии; избегать физического перенапряжения, переохлаждений, не посещать бани и сауны в течение месяца; соблюдать режим труда и отдыха; медицинский отвод от вакцинации на 6 месяцев.

Заключение

Клинический случай демонстрирует редкое поражение вирусом парагриппа нервной системы с развитием серозного менингита.

Причем у наблюдаемого нами пациента отсутствовали выраженные катаральные симптомы, а превалировала неврологическая симптоматика. Данный случай показывает, что при наличии острой инфекции верхних дыхательных путей – парагриппа, в особенности с нетипичным среднетяжелым и тяжелым течением, необходимо помнить о возможных внелегочных поражениях, в том числе и о поражении нервной системы.

В настоящее время проблема серозных менингитов является актуальной и обсуждаемой в литературе [9–11]. Спектр микроорганизмов, вызывающих серозный воспалительный процесс в мозговых оболочках, многообразен. Это могут быть вирусы, бактерии, грибы, риккетсии, простейшие, гельминты. Этиологическое лабораторное подтверждение серозных менингитов достигает 23–25% даже в странах, которые позиционируют свою диагностику как информативную с высокой разрешающей способностью [12].

Поставить правильный окончательный диагноз только на основании традиционных общеклинических методов исследования невозможно, необходимо использование методов специфической диагностики [13, 14]. При подозрении на нейроинфекцию проведение люмбальной пункции является обязательным, она проводится с диагностической и терапевтической целями [14]. Наиболее эффективным методом диагностики вирусных нейроинфекций является обнаружение в спинномозговой жидкости специфических фрагментов генома возбудителя при помощи ПЦР. Преимущество данного метода – высокая специфичность и чувствительность, которые позволяют при большом наборе праймеров расшифровать этиологию вирусных поражений ЦНС у большинства пациентов [13]. При отрицательных результатах специфических исследований в диагностике нейроинфекций следует опираться на основные ликворологические синдромы с учетом динамики ликворологических показателей. Наибольшую диагностическую трудность представляют случаи нейроинфекций, протекающих с плеоцитозом десятки и сотни клеток. У этой категории больных ликворологические исследования должны быть дополнены наиболее информативными клиническими сведениями, а при необходимости – повторным исследованием ликвора через 24–48 ч [13].

Многолетний опыт научно-исследовательского института детских инфекций показывает, что «для расшифровки этиологии вирусных менингитов и менингоэнцефалитов необходимо исследование как крови, так и ликвора с комплексным применением

ем различных методов диагностики, таких как ПЦР, ИФА, иммуноцитохимический метод, модифицированная реакция связывания комплемента, направленных на выявление как антигена, так и антител» [14]. В настоящее время появился новый высокочувствительный и специфичный метод – иммуно-ПЦР [15]. Он объединил в себе возможности двух диагностических методов – ИФА и ПЦР. Иммуно-ПЦР применяют для выявления вирусных и бактериальных антигенов и антител в минимальном количестве, что позволяет использовать его для ранней диагностики инфекций [15].

Данный материал информативен в первую очередь для врачей инфекционистов, неврологов, педиатров, терапевтов стационаров и амбулаторно-поликлинической службы. При наличии у пациентов серозного менингита важно проводить комплексное лабораторное обследование для установления патогена с обязательным применением молекулярно-биологического метода диагностики – ПЦР с различными антигенами, включая и вирусы парагриппа, а также при технической возможности использовать для диагностики и иммуно-ПЦР.

Список литературы

1. Купченко А.Н., Понежева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ // Архив внутренней медицины. 2016. № 1. С. 6–12.
2. Николаева С.В., Каннер Е.В., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В. Респираторные инфекции сочетанной этиологии – особенности клинической картины, подходы к терапии // РМЖ. 2021. № 10. С. 21–26.
3. Александрович Ю.С., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизнеугрожающие состояния: учебное пособие для врачей. СПб.: Издательство СПб ГПМУ, 2021. 72 с.
4. Farahmand M., Shatizadeh Malekshahi S., Jabbari M.R., Shayestehpour M. The landscape of extrapulmonary manifestations of human parainfluenza viruses: A systematic narrative review. *Microbiol. Immunol.* 2021. Vol. 65. No. 1. P. 1–9.
5. Woodris K.A., Vagiaku E.A., Skardutsu A. Acute disseminated encephalomyelitis associated with childhood infection caused by the parainfluenza virus. *Brain Dev.* 2002. No. 24. P. 112–114.
6. Zeb Q., Alegria A. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) after infection with H3N3 parainfluenza virus in a pregnant woman suffering from asthma with respiratory failure. *Representative of BMJ.* 2014. No. 9. P. 1–4.
7. Craver R.D., Gohd R.S., Sundin D.R., Hierholzer J.K. Isolation of type 3 parainfluenza virus from cerebrospinal fluid associated with aseptic meningitis. *J. ClinPathol.* 1993. No. 99. P. 705–707.
8. Arisoy E.S., Demmler G.J., Takar S., Doerr S. Meningitis caused by the type 3 parainfluenza virus: a report on two cases and a review. *Clinical infectious dis.* 1993. No. 17. P. 995–997.
9. Салоникиди А.И., Сотник Ю.А., Чебакина Е.А. Серозные менингиты: особенности течения и проблема диагностики // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021. № 3. С. 263–268.
10. Takeshima S., Shiga Y., Himeno T., Tachiyama K., Kamimura T., Kono R., Takemaru M., Takeshita J., Shimoe Y., Kuriyama M. Clinical, epidemiological and etiological studies of adult aseptic meningitis: Report of 11 cases with varicella zoster virus meningitis. *Rinsho Shinkeigaku.* 2017. No. 9. P. 492–498.
11. Kaminski M., Grummel V., Hoffmann D., Berthele A., Hemmer B. The spectrum of aseptic central nervous system infections in southern Germany – demographic, clinical and laboratory findings. *Eur. J. Neurol.* 2017. No. 8. P. 1062–1070.
12. Mount H.R., Boyle S.D. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2017. No. 5. P. 314–322.
13. Венгеров Ю.Я. Ликворологические исследования при нейроинфекциях // Лекции для практикующих врачей: материалы XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2008. Т. 1. С. 135–144.
14. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы // Педиатр. 2011. № 3. С. 21–31.
15. Баркова И.А., Барков А.М., Викторов Д.В. Метод иммуно-ПЦР в диагностике бактериальных и вирусных инфекций // Журнал микробиологии. 2019. № 3. С. 110–117.