

УДК: 616-053.3-022.1-071:618.3

*Л.В.Колюбакіна, Н.К.Богуцька*

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний  
університет»  
(м. Чернівці, Україна)

## КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДИНАМІКОЮ РЕАЛІЗАЦІЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО МІКСТ-ІНФІКУВАННЯ У ДИТИНИ РАНЬОГО ВІКУ

**Резюме.** Складність діагностики внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) пов'язана з низькою специфічністю клінічних проявів на тлі полісистемності ушкодження, тривалим персистуванням збудника в організмі, значною часткою мікст-інфекцій та частим поєднанням із соматичною патологією у новонароджених. Представлено клінічний випадок перебігу внутрішньоутробного мікст-інфікування у дитини раннього віку.

Під спостереженням знаходився доношений хлопчик, який народився з тяжким анемічним синдромом, непрямою гіпербілірубінемією, гепатоспленомегалією. За даними клінічного спостереження та УЗД органів черевної порожнини впродовж шістьох діб після народження розміри печінки та селезінки прогресивно збільшувалися, що супроводжувалося динамічним зростанням загального білірубіну за рахунок прямої фракції, зниженням вмісту тромбоцитів. Дослідження сироватки крові дитини методом ELISA-діагностики виявило наявність протитоксоплазмозових та протицитомегаловірусних антитіл. Ураховуючи отримані клінічно-параклінічні дані, новонародженому виставлено діагноз: внутрішньоутробна мікст-інфекція з переважним ушкодженням гемопоезу та печінки (холестатично-цитолітичний варіант). Здійснено введення протитоксоплазмозового імуноглобуліну, однак враховуючи тяжке ушкодження печінки, специфічне етіотропне лікування токсоплазмозу було відтерміноване з огляду на його гепатотоксичність.

У подальшому в дитини неодноразово рецидивував анемічний синдром із прямою гіпербілірубінемією, залежний від трансфузій та рефрактерний до лікування. При проведенні динамічного дослідження крові дитини у п'ятимісячному віці із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції підтверджена наявність ДНК цитомегаловірусу та вірусу герпесу 6 типу. Зважаючи на отримані результати обстеження, дитині виставлений діагноз: вроджена цитомегаловірусна інфекція у фазі реплікації з тяжким перебігом на тлі безперервно-кризового перебігу вродженої несфероцитарної гемолітичної анемії неясного генезу.

Пацієнт отримав протицитомегаловірусний ганцикловір внутрішньовенно, протигерпетичний валацикловір орально. Унаслідок проведеного лікування спостерігалась позитивна клінічна динаміка, яка супроводжувалась зменшенням гепатолієнального синдрому та набуттям ваги, однак неодноразова трансфузія еритромаси не супроводжувалась істотним або тривалим підвищенням рівня гемоглобіну. Після завершення лікування дворазове дослідження крові дитини методом ПЛР не виявило наявності ДНК цитомегаловірусу. Враховуючи кризовий перебіг захворювання, розглядали питання щодо проведення спленектомії.

Описаний клінічний випадок належить до рідкісних клінічно-діагностичних ситуацій в практичній медицині, коли складно зробити остаточний висновок про етіологію ВУІ. Проблемною залишається верифікація внутрішньоутробної мікст-інфекції дитини як в неонатальному періоді, так і при подальшому спостереженні. Складність діагностичного процесу обумовлювалась відсутністю типової неврологічної симптоматики. Утруднювало діагностику мікст-ВУІ поєднання з несфероцитарною гемолітичною анемією, генез якої не вдалось встановити, незважаючи на дослідження ферментної активності в еритроцитах, оцінку їх осмотичної резистентності та проведення проб Кумбса. Ушкодження еритроїдного паростка кровотворення ймовірно зумовлене як інфекційними чинниками під час внутрішньоутробного періоду, так і спадковим компонентом патології еритроциту.

**Ключові слова:** внутрішньоутробне інфікування; цитомегаловірус; гемолітична анемія.

### Вступ

Актуальність питання внутрішньоутробного інфікування обумовлена не тільки спричиненими ним істотними перинатальними втратами, але і суттєвим зниженням якості життя інфікованих дітей у подальші періоди постнатального розвитку. Згідно даних наукових джерел [1], частка внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ) у структурі перинатальної смертності становить біля 25%. Окрім того, трансплацентарне інфікування плоду вважається найбільш імовірною причиною формування 80% уроджених вад розвитку з подальшою інвалідацією дітей, а в третині випадків спричинені ВУІ аномалії можуть призводити до малюкової смертності.

Тривале персистування збудника в організмі дитини супроводжується ушкодженням багатьох органів і систем з неврологічними, сенсорними,

гематологічними, респіраторними, гастроентерологічними, ендокринними розладами тощо [2].

За даними окремих досліджень значнішою є частка мікст-ВУІ, аніж ізольованих [3,4]. Складність діагностики ВУІ пов'язана з низькою специфічністю клінічних проявів на тлі полісистемності ушкодження, тривалим персистуванням збудника в організмі, значною часткою мікст-інфекцій та частим поєднанням ВУІ із соматичною патологією у новонароджених.

Прикладом може слугувати клінічний випадок перебігу внутрішньоутробного мікст-інфікування у дитини раннього віку. Метою представлення даного випадку є акцентувати увагу лікарів на проблемах діагностики складних випадків внутрішньоутробного мікст-інфікування в неонатальному періоді та за катamnестичного спостереження.

Під спостереженням знаходився хлопчик, який

народився від другої вагітності, других пологів в терміні гестації 38-39 тижнів з вагою 2800 г, довжиною тіла 51 см, оцінкою за шкалою Апгар 7/8 балів (перша вагітність завершилась народженням здорової дитини у 2007 р.). Дана вагітність перебігала без особливостей, проте навколоплідні води були забруднені меконієм. Під час вагітності 24-річна мати на TORCH-інфекції не обстежувалася. Група крові матері і дитини – 0(I) Rh+.

Одразу після народження стан дитини оцінено як тяжкий. При об'єктивному обстеженні встановлені: тяжкий анемічний синдром, непряма гіпербілірубінемія, гепатоспленомегалія, помірні дихальні розлади, що потребували проведення кисневої терапії вільним потоком. При лабораторному обстеженні у загальному аналізі крові (ЗАК) вміст Hb становив 72 г/л, еритроцитів - 2,5 Т/л, КП 0,85, лейкоцитів – 149,7 Г/л: мієлоцити – 2%, паличкоядерні – 6%, сегментоядерні – 37%, еозинофіли – 3%, лімфоцити – 48%, моноцити – 4%; лейкоцити морфологічно подібні до бластів; нормобласти 12:100. При проведенні біохімічного аналізу крові (БАК) виявлено: загальний білірубін – 90,45 мкМ/л, загальний білок – 57,8 г/л, глюкоза – 3,7 мМ/л. У відділенні проведена інфузійна терапія, здійснена трансфузія еритроцитарної маси, розпочата фототерапія.

Через 13 годин після народження дитина госпіталізована в тяжкому стані у відділення інтенсивної терапії новонароджених Обласної дитячої клінічної лікарні з діагнозом: гіпербілірубінемія нез'ясованого генезу, анемічний синдром, лейкомоїдна реакція, дихальна недостатність I ступеня, внутрішньоутробне інфікування?

При поступленні за даними об'єктивного обстеження загальний стан дитини оцінено як тяжкий зі стабільними вітальними ознаками: середній АТ (МАР) – 42 мм рт.ст., ЧД 58 на хв, ЧСС 126 на хв, SpO<sub>2</sub> 92%. Відмічалася неврологічна симптоматика у вигляді в'ялості смоктання, м'язової гіпотонії, гіпореклексії, зниження спонтанної рухової активності. При об'єктивному обстеженні діагностовані жовтяниця III-IV ступеня за шкалою Крамера та гепатоспленомегалія: селезінка +3 см, печінка +4 см з під краю ребрової дуги.

При лабораторному обстеженні на першу добу життя в стаціонарі у ЗАК: Hb - 126 г/л, еритроцити - 4,1 Т/л, КП - 0,92, лейкоцити - 125,0 Г/л: паличкоядерні – 18%, сегментоядерні - 14%, еозинофіли - 0%, лімфоцити 46%, моноцити 1%. Нормобласти 21:100. У БАК: білірубін - 124,5 мкМ/л (непрямий 99,9 мкМ/л), загальний білок – 51,5 г/л. АлАТ - 2,4 та АсАТ - 1,8 мкМ/мл за год, сечовина - 4,7 мМ/л, глюкоза - 3,8 мМ/л. При проведенні нейросонографії та ультразвукового дослідження (УЗД) серця суттєвих змін не встановлено.

За даними клінічного спостереження та УЗД органів черевної порожнини впродовж шістьох діб після народження розміри печінки та селезінки прогресивно збільшувалися, що супроводжувалося змінами показників біохімічного аналізу крові: динамічним зростанням загального білірубину зі 12 до 354 мкМ/л (прямий білірубін – до 214,2 мкМ/л), зменшенням синдрому цитолізу: АлАТ – до 0,6 та АсАТ – до 0,8 мкМ/мл за год. Водночас у ЗАК спостерігалася динамічне зниження вмісту

тромбоцитів зі 142 до 80 Г/л; зниження кількості лейкоцитів до 14,7 Г/л з одночасним наростанням нейтрофілозу та збільшенням лейкоцитарного індексу більше 0,3.

Зважаючи на дані клінічно-параклінічного обстеження, проведена верифікація ВУІ. Результати скринінгового імуноферментного дослідження сироватки крові дитини на TORCH-інфекції з визначенням рівня IgG та IgM до цитомегаловірусу, хламідій, вірусу краснухи виявилися негативними. У той же час, у крові дитини виявлено наявність IgM до токсоплазми та вірусів герпесу I-II типів за відсутності специфічних IgG. Паралельне серологічне дослідження крові матері методом ELISA-діагностики виявило наявність протитоксоплазмозних IgG (260 IU/ml при нормі до 9,0) та IgM (1,4 AI при нормі до 0,8); протицитомегаловірусних IgG (5,1 AI при нормі до 0,8) та IgM (0,4 AI при нормі до 0,8); IgG проти вірусу простого герпесу I-II типу (більше 8 AI при нормі до 0,9) та IgM (0,24 AI при нормі до 0,8); протипарвовірусних B19 IgG (більше 4,04 AI при нормі до 0,8) та IgM (0,24 AI при нормі до 0,8). Враховуючи отримані дані обстеження матері, здійснене повторне дослідження сироватки крові дитини методом ELISA-діагностики, яке виявило наявність протитоксоплазмозних IgG (114 IU/ml) та IgM (0,2 AI при нормі до 0,8), а також протицитомегаловірусних IgG (4,9 AI) та IgM (менше 0,2 AI при нормі до 0,8), що дозволило верифікувати наявність внутрішньоутробної мікст-інфекції у дитини.

Дитина неодноразово консультована вузькими спеціалістами: гастроентерологом, інфекціоністом, неврологом, офтальмологом, професорами кафедри. Проведена консультація матері у інфекціоніста, заключення: первинно-латентний токсоплазмоз, гостра фаза, первинне інфікування жінки у II-III триместрі вагітності.

Ураховуючи отримані клінічно-параклінічні дані, новонародженому виставлено діагноз: внутрішньоутробна інфекція (ймовірно токсоплазмозної етіології) з переважним ушкодженням гемопоєзу та печінки (холестатично-цитолітичний варіант).

Під час знаходження у лікарні дитині проводили підтримуючу (із частковим парентеральним харчуванням) та замісну терапію (трансфузія еритромаси), лікування холекінетиками, ентеоросорбентами, препаратом урсодезоксихолевої кислоти, а також антибіотикотерапію, введення протитоксоплазмозного імуноглобуліну тричі з інтервалом 2-3 дні. Враховуючи тяжке ушкодження печінки, специфічне етіотропне лікування токсоплазмозу було відтерміноване з огляду на його гепатотоксичність.

У результаті проведеного лікування відмічалася позитивна динаміка стану дитини зі зниженням рівня гіпербілірубінемії, ліквідацією синдрому цитолізу, анемічного синдрому, гепатоспленомегалії, поліпшенням нутритивного статусу (у вазі +760 г), що дозволило на 28 добу виписати дитину додому під диспансерне спостереження інфекціоніста, гастроентеролога та гематолога.

У подальшому, у динаміці спостереження, у дитини неодноразово рецидував анемічний синдром із непрямою гіпербілірубінемією, залежний від трансфузій та рефрактерний до лікування, що

потребувало дообстеження у Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит». При проведенні динамічного дослідження крові дитини у п'ятимісячному віці із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції двічі підтверджена наявність ДНК лише цитомегаловірусу та вірусу герпесу 6 типу, тест на ДНК вірусів Епштейн-Бара та вірусів герпесу 1/2 типів був негативним. Одночасно при серологічному дослідженні крові не виявлено IgG та М до токсоплазми, до антигену вірусу гепатиту В (антиНВсogAg), антитіл до ВІЛ 1 та 2 типу. Окрім того, не виявлено НВsAg, НВеAg, антигену Р24 (ВІЛ). Водночас, встановлено наявність порогового діагностичного рівня антитіл класу G (11,6 NTU при пороговому значенні 11) проти вірусу Епштейн-Бар та не виявлено – імуноглобулінів класу М. Установлене значне перевищення діагностичного рівню IgG до цитомегаловірусу (60,31 DU при порозу 10 DU). Реакція Васермана була негативною.

У ЗАК дитини у віці 5 міс. діагностована тяжка гіперрегенераторна макро-мегалоцитарна анемія з одиничними шистоцитами в препараті на тлі помірної гіпопротеїнемії (загальний білок 51,8-56,0 г/л), постійного лімфоцитозу (50-83%) та тромбоцитозу (327-716 Г/л). Зокрема, Нб становив 57 г/л, еритроцити – 1,99 Т/л, нормоцити 25:100, ретикулоцити 16,7%, пряма та непряма проби Кумбса – негативні, вільний гемоглобін – 0,8 г/л при нормі до 0,1, осмотична резистентність еритроцитів знижена – коливання максимальної від 0,26 до 0,46% (норма 0,32-0,34%) та мінімальної – від 0,42 до 0,60% (норма 0,48-0,46%). В БАК рівень загального білірубіну коливався від 57,9 до 84,5 мкм/л переважно за рахунок непрямой фракції (від 44,7 до 76,7 мкм/л) з підвищенням ЛДГ (1880 Од/л при нормі до 430 Од/л) та феритину (649 мкг/л при нормі до 240 мкг/л). З метою диференційного діагнозу в референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань центру дитячої онкогематології і ТКМ «Охматдит» досліджено кістковий мозок дитини: на фоні нормальної клітинності препаратів відмічалось різке розширення еритроциту без порушень дозрівання і ознак дизеритропоезу (лейко-еритроїдне співвідношення 1:1); мегакаріюцити та кістковомозковий ретикулюм у препаратах не виявлені. Для диференціювання з ферментопатіями еритроцитів визначено активність Г-6-ФДГ еритроцитів – 9,02 Од/гНб (норма 6,60-17,2). Для диференційної діагностики зі спадковими порушеннями обміну речовин дитина обстежена в центрі метаболічних захворювань при «Охматдит» - патології не виявлено.

Зважаючи на отримані результати обстеження, дитині виставлений діагноз: вроджена цитомегаловірусна інфекція у фазі реплікації з тяжким перебігом на тлі безперервно-кризового перебігу вродженої несфероцитарної гемолітичної анемії неясного генезу. Упродовж місяця пацієнт отримав протицитомегаловірусний цимевен (ганцикловір) по 10 мг/кг внутрішньовенно. Після завершення цього лікування призначений протигерпетичний препарат вальтрекс (валацикловір) по ½ таблетки орально двічі на день впродовж 1 міс (добова доза – 500 мг). Багаторазова трансфузія еритромаси не супроводжувалась істотним або тривалим

підвищенням рівня гемоглобіну, який коливався в межах від 94 г/л до 63 г/л. Унаслідок проведеного лікування спостерігалась позитивна клінічна динаміка, яка супроводжувалась зменшенням гепатолієнального синдрому та динамічним набуванням ваги. Після завершення лікування дворазове дослідження крові дитини методом ПЛР не виявило наявності ДНК цитомегаловірусу.

Враховуючи кризовий перебіг захворювання, дитина направлена у хірургічне відділення для вирішення питання щодо проведення спленектомії. Як підготовчий етап здійснена вакцинація проти пневмококів та НіВ-інфекції (Synflorix) та заплановане щеплення проти менінгококової інфекції. Ураховуючи вік дитини (до 3-х років) комісійно рекомендовано продовжити консервативну терапію та відтермінувати хірургічне втручання.

Таким чином, описаний клінічний випадок свідчить, що діагностування ВУІ наразі залишається вкрай утрудненим, незважаючи на сучасні значні досягнення параклінічних методів верифікування діагнозу. Утруднювало діагностику мікст-ВУІ поєднання з несфероцитарною гемолітичною анемією, генез якої не вдалось встановити, незважаючи на дослідження ферментної активності в еритроцитах, оцінку їх осмотичної резистентності та проведення проб Кумбса. Крім того, складнощі діагностики ВУІ в цьому випадку були зумовлені домінуванням гематологічної клінічної симптоматики без типового залучення ЦНС або інших системних проявів.

Згідно даних наукових джерел, гематологічними наслідками вродженого токсоплазмозу у більшості симптомних новонароджених є анемічний синдром гемолітичного характеру з ретикулоцитозом та нормобластозом. Так, за умови генералізованої маніфестації ВУІ анемія наявна у 75% пацієнтів, а серед когорти дітей із лише позитивними серологічними тестами - лише у 10% випадків [5]. Іншим типовим гематологічним проявом ВУІ даної етіології є тромбоцитопенія, яку спостерігали у 26% дітей за умови діагностики вродженого токсоплазмозу із забором плодової крові, у представленому нами випадку помірну тромбоцитопенію констатовано лише в неонатальному періоді.

Уроджена цитомегаловірусна інфекція належить до числа найпоширеніших ВУІ із частотою маніфестації 0,2-2,2%. У асимптомних при народженні випадках наслідки можуть проявитися у перші п'ять років життя. У 10% новонароджених із маніфестною цитомегаловірусною ВУІ констатують петехії, гепатоспленомегалію та жовтяницю [6]. У представленому клінічному випадку дитині з приводу тяжкого анемічного синдрому одразу після народження здійснено трансфузію еритроцитарної маси, що надалі неодноразово повторювали, тому виключити ймовірність постнатального інфікування неможливо. Симптоми раннього постнатального інфікування цитомегаловірусом дуже подібні до вродженої інфекції, за винятком тяжкого ушкодження ЦНС. Гематологічна симптоматика вродженої цитомегаловірусної інфекції в немовлят найчастіше супроводжується тромбоцитопенією, що може мати імунний характер, бути наслідком ушкодження мегакаріюцитів або наслідком гіперспленізму [7,8]. Інфікуючи

клітини-попередники гематопоезу, цитомегаловірус є причиною пригнічення еритропоезу. Найтипівшим проявом також є гемолітична анемія, що констатована у даного пацієнта, із вираженими еритробластозом, поліхромазією, ушкодженням мембрани та патологічною морфологією еритроцитів, і можливим розвитком ускладнення – аутоімунної складової гемолізу [9].

Висновки. Отже, описаний клінічний випадок належить до рідкісних клінічно-діагностичних ситуацій в практичній медицині, коли складно

зробити остаточний висновок про етіологію ВУІ. Проблемною залишається верифікація внутрішньоутробної мікст-інфекції дитини як в неонатальному періоді, так і при подальшому спостереженні. Складність діагностичного процесу обумовлювалась відсутністю типової неврологічної симптоматики, поєднанням переважного ушкодження еритроїдного паростку кровотворення як інфекційними чинниками під час внутрішньоутробного періоду, так і ймовірним спадковим компонентом патології еритроноу.

### Література

1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий для новорожденных от матерей с герпесвирусной инфекцией / Т.К. Знаменская, А.И. Жданович, А.А. Писарев [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.– 2014.–№1(31).–С.97-106.
2. Писарев А.А. Развитие детей с внутриутробным инфицированием герпесвирусной инфекцией в течение первого года жизни / А.А. Писарев // Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна.– 2013.–№4(82).–С.37-47.
3. Concomitant cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis in a newborn / F. De Zegher, J.F. Sluiter, P.M. Stuurman [et al.] // European Journal of Pediatrics.– 1988.–№147(4).–P.424-5.
4. Ліхачова А.С. Проблемні питання ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених / А.С. Ліхачова, І.І. Редько, А.М. Зосимов // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.– 2013.–№2(8).–С.40-3.
5. De Alarcon P. Neonatal Hematology. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems / P. De Alarcon, E. Werner, R.D. Christensen.– [2nd Ed.]– Cambridge university press NY, 2013.– 428 p.
6. A fetal hemolytic anemia in a child with cytomegalovirus infection / S. Hosseini, Sh. Ansari, E. Kalantar [et al.] // Iran J. Ped. Hematol. Oncol.– 2014.–№4(2).–P.78–83.
7. Severe late-onset multisystem cytomegalovirus infection in a premature neonate previously treated for congenital infection / M.F.El-Sayed, D.M. Goldfarb, M. Fulford [et al.] // BMC Pediatrics.– 2013.–№13.–P.142.
8. Hendaus M.A. Hemolytic anemia in an immunocompetent infant due to acute cytomegalovirus infection / M.A. Hendaus // Saudi Med. J.– 2012.–№33(8). – P.908-9.
9. Infantile cytomegalovirus-associated autoimmune hemolytic anemia. J.C. Murray, J.C. Bernini, H.L. Bijou [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol.– 2001.–№23(5).–P.318-20.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДИНАМИКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОГО МИКСТ-ИНФИЦИРОВАНИЯ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Л.В.Колюбакина, Н.К.Богуцкая*

Высшее государственное  
учебное заведение Украины  
«Буковинский государственный  
медицинский университет»  
(г.Черновцы Украина)

### CLINICAL OBSERVATION OVER THE DYNAMIC OF THE INTRAUTERINE MIXED INFECTION IN THE CHILD OF EARLY AGE

*L.V.Koliubakina, N.K. Bogutska*

Higher State Educational  
Establishment of Ukraine  
«Bukovinian State  
Medical University»  
(Chernivtsi, Ukraine)

**Резюме.** Сложность диагностики внутриутробных инфекций (ВУИ) связана с низкой специфичностью клинических проявлений на фоне полисистемности повреждения, длительным персистированием возбудителя в организме, значительной долей микст-инфекций и частым сочетанием с соматической патологией у новорожденных. Представлен клинический случай течения внутриутробного микст-инфицирования у ребенка раннего возраста.

Под наблюдением находился доношенный мальчик, родившийся с тяжелым анемическим синдромом, непрямой гипербилирубинемией, гепатоспленомегалией. По данным клинического наблюдения и УЗИ органов брюшной полости в течение шести суток после рождения размеры печени и селезенки прогрессивно увеличивались, что

**Summary.** Difficulty in diagnosis of the intrauterine infections (IUI) is associated with the low specificity of clinical manifestations and the multiple organ injury, prolonged persistence of the pathogen in the body, a significant prevalence of mixed infections and their frequent combination with the somatic disorders in newborns. The clinical case of mixed intrauterine infection in the child of early age is presented.

The full-term boy was under the observation, he was born with severe anemic syndrome, indirect hyperbilirubinemia and hepatosplenomegaly. According to clinical observation and ultrasound of the abdomen the size of his liver and spleen increased progressively for six days after birth, it was accompanied by dynamic increase of total bilirubin due to its direct fraction, decrease of platelets. ELISA-diagnostics of the child's

сопровождалось динамичным возрастанием общего билирубина за счет прямой фракции, снижением содержания тромбоцитов. Исследование сыворотки крови ребенка методом ELISA-диагностики выявило наличие противотоксоплазменных и противоцитомегаловирусных антител. Учитывая полученные клинико-параклинические данные, новорожденному выставлен диагноз: внутриутробная микст-инфекция с преимущественным повреждением гемопоэза и печени (холестатически-цитолитический вариант). Проведено лечение с введением противотоксоплазменного иммуноглобулина, однако учитывая тяжелое повреждение печени, специфическое этиотропное лечение токсоплазмоза было отсрочено в виду его гепатотоксичности.

В дальнейшем у ребенка неоднократно рецидивировал анемический синдром с непрямой гипербилирубинемией, зависящий от трансфузий и рефрактерный к лечению. При проведении динамического исследования крови ребенка в пятимесячном возрасте с применением метода полимеразной цепной реакции подтверждено наличие ДНК цитомегаловируса и вируса герпеса 6 типа. Учитывая полученные результаты обследования, ребенку выставлен диагноз: тяжелая врожденная цитомегаловирусная инфекция в фазе репликации на фоне непрерывно-кризисного течения врожденной несфероцитарной гемолитической анемии неясного генеза. Пациент получил противоцитомегаловирусный ганцикловир внутривенно, противогерпетический валацикловир орально. В результате проведенного лечения наблюдалась положительная клиническая динамика, которая сопровождалась уменьшением гепатолиенального синдрома и динамичной прибавкой в весе, однако неоднократное переливание эритроцитной массы не сопровождалась существенным или длительным повышением уровня гемоглобина. После завершения лечения двукратное исследование крови ребенка методом ПЦР не выявило наличие ДНК цитомегаловируса. Учитывая кризисное течение заболевания, рассматривали вопрос о проведении脾切除术.

Описанный клинический случай относится к редким клинико-диагностическим ситуациям в практической медицине, когда сложно сделать окончательный вывод об этиологии ВУИ. Проблемной остается верификация внутриутробной микст-инфекции ребенка как в неонатальном периоде, так и при дальнейшем наблюдении. Сложность диагностического процесса обуславливалась отсутствием типичной неврологической симптоматики. Затрудняло диагностику микст-ВУИ сочетание с несфероцитарной гемолитической анемией, генез которой не удалось установить, несмотря на исследования ферментной активности в эритроцитах, оценку их осмотической резистентности и проведение проб Кумбса. Повреждение эритроидного ростка кроветворения вероятно обусловлено как инфекционными факторами во время внутриутробного периода, так и наследственным компонентом патологии эритрона.

**Ключевые слова:** внутриутробное инфицирование; цитомегаловирус; гемолитическая анемия.

serum revealed the presence of the anti-toxoplasma and anti-cytomegalovirus antibodies. In consideration of obtained clinical and paraclinical data, the newborn child was diagnosed with intrauterine mixed infection with primary hematopoietic and liver damage (cholestatic-cytolytic variant). Anti-toxoplasma immunoglobulin was administered to child, but because of severe liver injury specific causal treatment of toxoplasmosis was postponed due to its hepatotoxicity.

Later on anemic syndrome with indirect hyperbilirubinemia recurrently repeated in a child, it was dependent on transfusions but refractory to treatment. The presence of DNA of CMV and herpes virus type 6 was confirmed by PCR in the dynamic study of the five-month old child's blood. In view of the obtained results of the examination, the child was diagnosed with severe congenital cytomegalovirus infection in the replication phase and comorbid congenital nonspherocytic hemolytic anemia of unknown origin with continuous crisis. The patient received anti-cytomegalovirus ganciclovir intravenously, antiherpetic valaciclovir orally. As a result of the treatment positive clinical dynamics was observed, which was accompanied by a decrease of the hepatolienal syndrome and gaining weight, but multiple red blood cell transfusions were not accompanied by significant or prolonged rise in hemoglobin levels. After the treatment twice done PCR child's blood tests for CMV DNA were negative. Considering the crisis duration of the disease, splenectomy was discussed.

The clinical case refers to the rare clinical diagnostic situations in medical practice when it is difficult to make a final conclusion about the etiology of the IUI. Verification of the intrauterine mixed infection was problematic in the neonatal period and during follow-up. The complexity of the diagnostic process was caused by the absence of the typical neurological symptoms. The diagnosis of mixed IUI was complicated by coexistence of the congenital nonspherocytic hemolytic anemia, the genesis of which could not be set, despite the study of enzyme activity in red blood cells, assessment of their osmotic resistance and Coombs tests. Damage of the erythroid stem hematopoiesis probably was caused by the infectious factors during the intrauterine period as well as by the hereditary pathology of the erythron.

**Key words:** intrauterine infection; cytomegalovirus; hemolytic anemia.