

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

# Трудности диагностики энтеровирусной инфекции у ребенка грудного возраста и клиничко-морфологические сопоставления

Д. Ю. Овсянников<sup>1,2</sup>, Л. В. Пушко<sup>1</sup>, Я. И. Кузнецова<sup>1</sup>, М. Г. Кантемирова<sup>1,2</sup>,  
О. И. Соболева<sup>2</sup>, Т. Ю. Илларионова<sup>1</sup>, А. Б. Богданов<sup>2</sup>, Г. М. Дрогова<sup>1</sup>, И. Е. Колтунов<sup>1,2</sup>

Российский университет дружбы народов<sup>1</sup>, Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы<sup>2</sup>

В статье описывается наблюдение внутриутробной генерализованной энтеровирусной инфекции у ребенка 2 мес. с летальным исходом. Представлены гематологические особенности инфекции (лимфоцитарная лейкомоидная реакция), трудности диагностики и терапии заболевания, результаты аутопсии.

**Ключевые слова:** энтеровирусы, инфекция внутриутробная, патологическая анатомия, дети

## Difficulties of Diagnostics of Enterovirus Infection in Infant and Clinical-Morphologic Comparisons

D. Yu. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, L. V. Pushko<sup>1</sup>, J. I. Kuznetsova<sup>1</sup>, M. G. Kantemirova<sup>1,2</sup>, O. I. Soboleva<sup>2</sup>,  
T. Yu. Illarionova<sup>1</sup>, A. B. Bogdanov<sup>2</sup>, G. M. Drogova<sup>1</sup>, I. E. Koltunov<sup>1,2</sup>

Peoples' Friendship University of Russia<sup>1</sup>,  
Morozov's City Children Clinic Hospital<sup>2</sup>, Moscow

This paper describes a clinical case of intrauterine generalized enterovirus infection in infant 2 months with fatal outcome. Hematologic features (lymphocytic leukemoid reaction), difficulties of diagnostics and treatment, results of autopsy are presents.

**Keywords:** enteroviruses, intrauterine infection, pathologic anatomy, children

**Контактная информация:** Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, т. 8(499)236-11-52; (Ovsyannikov Dmitry Yurievich — MD, Chair of the Department of Pediatrics of the Peoples' Friendship University of Russia; Address: 117198, Moscow, Miklouho-Maclay Str.); E-mail: mdovsyanikov@yahoo.com

УДК 616.022:578.835.1

Род *Enterovirus* включает около 70 серотипов РНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные заболевания у человека. Относительно часто энтеровирусы вызывают заболевания новорожденных. Частота таких заболеваний сравнима или превосходит таковую при инфекциях, вызванных стрептококками группы В, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса. Заражение новорожденных может происходить вертикальным путем (трансплацентарно), до или во время родов; описаны нозокомиальные вспышки в отделениях новорожденных. Риск передачи инфекции от зараженной матери ее младенцу достаточно высок (29–56%). Клиническая картина энтеровирусных инфекций у новорожденных многообразна — от отсутствия симптомов или доброкачественного лихорадочного заболевания до тяжелых инфекций с полиорганными поражениями, приводящими к летальному исходу [1, 2]. По общему выражению М. Дж. Эбзаг (2009), «в большинстве случаев энтеровирусы поражают доношенных, выглядевших до болезни здоровыми новорожденными». К частым симптомам относят лихорадку или гипотермию, раздражительность или сонливость, отказ от еды, сыпь, желтуху, симптомы поражения дыхательных путей, апноэ, гепатомегалию, диспепсию, нарушения гемодинамики. При тяжелом течении энтеровирусная инфекция может манифестировать менингоэнцефалитом, миокардитом, гепатитом или пневмонией [1]. Смерть часто наступает в результате печеночной или сердеч-

ной недостаточности. Для диагностики врожденной энтеровирусной инфекции используют вирусологическое исследование мазка из зева, кала и ректального мазка, а также спинно-мозговой жидкости. В научно-исследовательских и специализированных коммерческих лабораториях в настоящее время широко используется полимеразная цепная реакция. В качестве терапии внутривенно вводят иммуноглобулин, безопасным и эффективным средством считают плеконарил — капсидингибирующий противовирусный препарат, действующий на пикорнавирусы (в РФ — не зарегистрирован).

С энтеровирусами связывают 1–5% случаев бронхолитов у детей [3]. Интересно, что один из рецепторов энтеровируса на эпителиоцитах — молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), одновременно являющаяся рецептором риновируса [1]. Острые респираторные заболевания энтеровирусной этиологии расценивают как результат первичной литической инфекции. При гистологических исследованиях наблюдают клеточный некроз, мононуклеарно-клеточные воспалительные инфильтраты, локализующиеся периваскулярно. Часто развивающиеся пневмониты сопровождаются перибронхиальной инфильтрацией, в просвете альвеол обнаруживают крупные слущенные клетки; нередко геморрагическая пневмония, у новорожденных возможны легочное кровотечение и тромбоз сосудов легких [1, 4, 5]. Респираторные нарушения ассоциируются с поражениями серотипами 9, 16, 21, 24 вируса

Коксаки А, серотипами 1, 3, 4, 5 вируса Коксаки В, серотипами 4, 9, 11, 20, 25 вирусами ЕСНО [4].

Приводим клиническое наблюдение внутриутробной генерализованной энтеровирусной инфекции (тип D) у ребенка 2-месячного возраста.

Мальчик Х., 2 мес. (13.07.12 г.р.), находился на лечении в кардиоревматологическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии МДГКБ. Поступил в МДГКБ по «скорой медицинской помощи» 19.09.2012 с направляющим диагнозом: острый obstructивный бронхит, дыхательная недостаточность I ст. и с жалобами на насморк, кашель.

Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности. Мать ребенка в женской консультации не наблюдалась. Роды II, протекавшие в домашних условиях, на 38 нед. При рождении вес 3800 г, крик слабый, длина тела и оценка по шкале Апгар не известны. Приложен к груди на 20 минуте, до поступления находился на грудном вскармливании. На 2-ой неделе жизни перенес ОРЗ (явления ринита, кашель). Профилактические прививки не проводились. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные первичного осмотра: жалобы на насморк и кашель. Состояние оценено как среднетяжелое, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, вес 5200 г. Пульс 140 уд. в мин., ЧД до 60 в мин., зев умеренно гиперемирован. Дыхание жесткое, проводилось во все отделы, выслушивались разнокалиберные влажные и единичные сухие хрипы с обеих сторон, тахипноэ. Живот мягкий и безболезненный, стул и мочеиспускание в норме. Менингеальные симптомы не определялись. При обследовании в общем анализе крови (ОАК) от 19.09: лейкоциты  $11,7 \times 10^9/\text{л}$ ; эритроциты  $3,73 \times 10^{12}/\text{л}$ ; тромбоциты  $609 \times 10^9/\text{л}$ ; с/я 25%; п/я 1%; лимф. 64%; СОЭ 4 мм/ч. В общем анализе мочи (ОАМ) от 21.09: эпителий в поле зрения — немного; рН 5,5; ураты — много; мочевиная кислота — немного. Было проведено ЭКГ от 21.09: ЧСС 150–160 уд в мин, ритм синусовый, переменчивый, периодически тахикардия. Вертикальное положение ЭОС.

Ребенку было назначено лечение: виферон, ингаляции с беродуалом, ингаляции с будесонидом (пульмикортом), лазолван сироп, фенистил.

После проведенной терапии к 25.09.12 состояние улучшилось, явления бронхиальной обструкции купированы, однако у мальчика сохранялись явления ринита. Одышки и хрипов в легких не было. В то же время появился стул пенистого характера с примесью зелени до 2–3 раз в сутки, в связи с чем к терапии был добавлен бифидум-бактерин. В ОАК от 27.09 обращало на себя внимание нарастание лейкоцитоза до  $46,4 \times 10^9$  с нормальной для возраста формулой (лимфоцитарная лейкомоидная реакция), ускорение СОЭ до 10 мм/ч.

30.09.12 состояние мальчика резко ухудшилось: появились признаки интоксикации, одышка с втяжени-

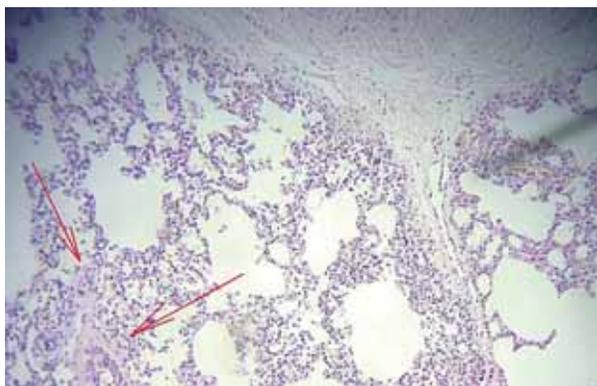
ем межреберных промежутков, ЧД до 48–56 в мин., кожа бледная с сероватым оттенком. В легких на фоне жесткого дыхания выслушивались множественные мелкопузырчатые хрипы, перкуторно в нижних отделах левого легкого определяется участок притупления. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Живот мягкий, доступен пальпации. Стул до 7 раз в сутки, пенистый. Мочеиспускание не нарушено. В ОАК — нарастание числа лейкоцитов до  $65,2 \times 10^9$ ; нейтрофилы 45%; моноциты 9%; лимфоциты 47%. С целью исключения пневмонии произведена рентгенография органов грудной клетки. На рентгенограмме органов грудной клетки: срединная тень смещена влево, сосудистый рисунок слева за тенью сердца обогащен, тяжист. Пневматизация латеральных отделов легочных полей повышена. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие.

После проведенных исследований к терапии был подключен антибиотик (амоксиклав), проводилась инфузионная терапия в объеме 250 мл/сут.

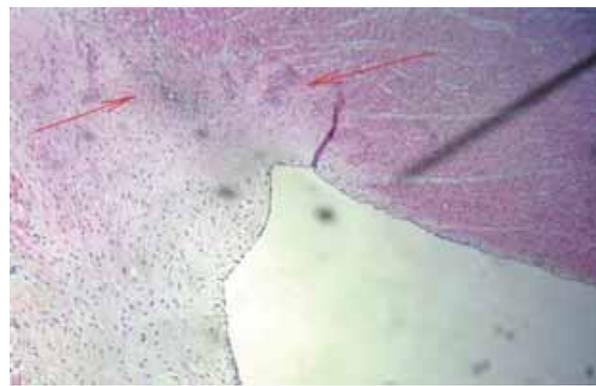
01.10.12 в 1 ч 20 мин. состояние ребенка оценено как тяжелое. Температура тела 38,0 °С, нароста одышка, ЧД до 80 в мин. с втяжением эпигастрия, межреберных промежутков, раздуванием крыльев носа. Кожа бледная, цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов. Сухие свистящие хрипы выслушивались над всей поверхностью легких, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы в нижних отделах левого легкого. Отмечалось притупление перкуторного звука слева. Тахикардия до 200 в мин. Из ЭКГ — ЧСС 187–200 уд/мин. Выраженная синусовая тахикардия. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки увеличения правого предсердия и желудочка. При пальпации живот вздут, но доступен пальпации. Учитывая наростившие явления бронхиальной обструкции, к терапии были вновь добавлены ингаляции с беродуалом, пульмикортом; внутривенно вводился дексаметазон и эуфиллин.

01.10.12 в 21 ч 00 мин. ЧСС 146 в мин, ЧД 85–90 в мин, усилилась одышка, появилось сходящееся косоглазие, подергивание левой конечности. Позже у мальчика повысилась температура до 39,3 °С. Учитывая тяжесть состояния ребенка (дыхательную недостаточность, явления интоксикации) для дальнейшего лечения ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, на ИВЛ.

Проводилось дополнительное обследование с целью исключения развития менингита (люмбальная пункция — менингит исключен) и онкологического заболевания (пункция костного мозга, консультация гематолога — онкогематологическое заболевание исключено). Для исключения сепсиса определяли уровень современного маркера данного заболевания пресепсина, он составил 511 пг/мл при норме до 365 пг/мл, что позволило с учетом клинико-анамнестических данных и результатов других дополнительных методов исследо-



**Рисунок 1.** Серозная пневмония. Экссудат в просвете альвеол (указано стрелками)



**Рисунок 2.** Миксоматоз створок атриовентрикулярных клапанов (указано стрелками)

вания диагностировать сепсис. Пресепсин — гуморальный белок с молекулярной массой 13 кДа, содержащий N-терминальный фрагмент рецептора макрофагов CD14 и не содержащий C-терминальный участок, ответственный за связывание с липополисахаридом грамотрицательных бактерий, выделяемый в циркуляцию фагоцитами при фагоцитозе. Он служит высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику. Определение уровня пресепсина весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Проводилась инфузионная терапия в объеме 300 мл, введен реланиум, литическая смесь. Была проведена смена антибактериальной терапии — назначен меропенем, также проводилась терапия иммуноглобулином в дозе 5 мл/кг, допамином, трансфузия свежезамороженной плазмы.

В ОАК от 02.10: прогрессивное увеличение количества лейкоцитов до  $88,1 \times 10^9/\text{л}$ ; лимф. 36,3%, эозинофилы 1,6%. Данные коагулограммы от 02.10: фибриноген 1,69, протромбин 34%. рН крови составлял 7.17,  $\text{PCO}_2$  — 104 мм рт. ст. В биохимическом анализе крови от 02.10: серомукоид 0,411; ЛДГ 974; АСТ 88; С-реактивный белок 0,008.

Была проведена пункция спинного мозга (02.10), в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) был выявлен цитоз 10/3; белок 3,06 г; лимфоциты 1%; нейтрофилы 9%. Микробиологическое исследование ликвора (02.10) — при инкубации СМЖ на среде обогащения в течение 7 дней при температуре 37°C рост бактерий и грибов отсутствует. Анализ ПЦР в реальном времени (02.10) анализ СМЖ: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* не были обнаружены, также анализ СМЖ на вирусы герпеса человека 1 и 2 типов, Эпштейна-Барр вирус, вирус герпеса человека 6 типа не дал положительных результатов.

При дальнейшем наблюдении, несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Нарастали явления полиорганной недостаточности (в первую очередь легочно-сердечной недостаточности, метаболические и электролитные нарушения). По данным КЩС, было выявлено нарастание ацидоза, гиперкапнии. Также нарастали явления почечной недостаточности.

04.10.13. ребенку проводился сеанс продленной вено-венозной гемодиализации.

05.10.13 в 7:00 на фоне продолжающейся ИВЛ, произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в полном объеме эффекта не имели. Была констатирована смерть.

После проведенного патологоанатомического, гистологического и вирусологического (реакция иммунофлюоресценции) исследований ребенку выставлен окончательный диагноз: Внутриутробная генерализованная энтеровирусная инфекция (вид D) с тератогенным эффектом: серозный менингит, продуктивный энцефалит, продуктивный интерстициальный миокардит, серозная пневмония (рис. 1), трахеобронхит, субплевральное расположение бронхов, уменьшение объема альвеолярной паренхимы; макроцефалия, гипоплазия затылочных долей, диффузный глиоз, погружной рост эндимы; макрокардия, миксоматоз створок атриовентрикулярных клапанов (рис. 2), фиброэластоз эндокарда, гипертрофия миокарда желудочков; гипоплазия почек, простая дисплазия почек; гипоплазия надпочечников с наличием аденоматозных структур; гиподисплазия тимуса; лопастная селезенка.

Осложнения: Набухание вещества головного мозга с дислокацией стволовых отделов. Дистрофия паренхиматозных органов.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения внутриутробной генерализованной энтеровирусной инфекции (тип D), с развитием инфекционной фетопатии, тяжелых полиорганных ослож-

нений у грудного ребенка, в частности с поражением сердца в виде фиброэластоза эндокарда, одним из этиологических факторов которого рассматривается хроническая энтеровирусная инфекция, и трудности дифференциальной диагностики. Прижизненно диагноз установлен не был. Трудности диагностики энтеровирусной инфекции связаны с неспецифичностью клинической картины и ее сходством с другими вирусными и бактериальными инфекциями.

Согласно современной классификации, неполиомиелитные энтеровирусы человека подразделяются на 4 группы (А, В, С, D). Энтеровирусы группы D включают три серотипа — 68, 70 и 94. Известно, что серотипы энтеровирусов 68—70 вызывают респираторные заболевания [2].

В клиническом течении заболевания у ребенка обращало на себя внимание стремительное волнообразное развитие сепсиса, поражение нижних дыхательных путей, приведшее к смерти. При этом гематологическая картина в начале заболевания характеризовалась лимфоцитарной лейкомоидной реакцией, только в последующем лейкоцитоз приобрел нейтрофильный характер, что сопровождалось появлением биохимических маркеров бактериальной инфекции, сепсиса. Среди причин лимфоцитарных лейкомоидных реакций с типичной морфологией лимфоцитов наиболее известен коклюш. Вместе с тем, энтеровирусы также способны вызывать лимфоцитоз. Известна разновидность клинической манифестации энтеровирусной инфекции — острый инфекционный лимфоцитоз или болезнь Смита, описанная впервые в 1941 г. С. Н. Smith предложил выделить инфекционный лимфоцитоз в самостоятельную нозологическую единицу, к которой он отнес случаи инфекционного мононуклеоза с лимфоцитозом, но без атипичных клеток и с отрицательной реакцией Пауля-Буннеля [6]. Возбудителем большинства случаев этой формы энтеровирусной инфекции считается вирус Коксаки В6. Есть сообщения также об этиологической роли вирусов Коксаки А и ЕСНО [7]. Наиболее характерными признаками болезни являются изменения в ОАК в виде гиперлейкоцитоза с гиперлимфоцитозом при нормальных морфологических свойствах лимфоцитов. Обычно количество лейкоцитов достигает 40 000—60 000 в мкл, редко 120 000—160 000, исключение составляют случаи с лейкоцитозом ниже 20 000 в мкл. Лимфоциты составляют 50—97%. Инфекционный лимфоцитоз при бессимптомном течении зачастую обнаруживается случайно, по результатам ОАК. В зависимости от преобладающего клинического синдрома выделяют следующие клинические формы болезни: респираторная, абдоминальная (аппендикулярная или энтероколитическая), нервная (энцефалит), экзантемная (скарлатиноподобная или полиморфно-эритематозная), аденопатическая (лимфаденопатия), астеническая. Респираторная форма

характеризуется в одних случаях катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей (фарингит, ларингит) и конъюнктивы глаз; в других — развитием интерстициальной пневмонии, подтверждаемой рентгенологически. В грудном возрасте наиболее характерны катаральные явления со стороны носоглотки и кишечника. Прогноз при инфекционном лимфоцитозе всегда благоприятен, летальные исходы не описаны [8].

Одной из причин летального исхода у данного пациента мог быть иммунодефицит в результате гиподисплазии тимуса. В литературе имеются данные о внутриутробном поражении тимуса в результате врожденных инфекций [9].

## Литература:

1. Эбгаз М.Дж. Прочие энтеровирусы / Эбгаз М.Дж., Берман Р.Э., Клигман Р.М., Джонсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. Т. 3. М.: ООО «Рид Элсивер». — 2009: 669—680.
2. Сазерленд Ш. Энтеровирусы. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000: 74—82.
3. Hall C.B. Bronchiolitis / In: Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. — New York: Churchill Livingstone, 2000: 710—715.
4. Рэй К.Дж. Энтеровирусы и реовирусы. Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. — Т. 4. М.: Медицина, 1994: 110—118.
5. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — СПб.: СОТИС, 1993: 58—62.
6. Smyth C.H. Infectious lymphocytosis // Am. J. Dis. Child. — 1941; 62: 231.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Механизмы развития болезней и синдромов. Кн. 1. Патофизиологические основы гематологии и онкологии. — СПб.: ЭЛБИ-СПБ., 2002: 230—240.
8. Абубакирова Ф.З. Острый инфекционный лимфоцитоз (болезнь Смита): Руководство по воздушно-капельным инфекциям / Под ред. И.К. Мусабаява. — Ташкент: Медицина, 1982: 434—442.
9. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. — СПб.: Сотис, 1996: 272.

## References:

1. Ebgaz M.J. [Others Enteroviruses] / Ebgaz M.J., Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. Nelson Textbook of Pediatrics. V. 3. — М.: Reed Elseiver, 2009: 669—680 (In Russ.).
2. Sazerland S. Enteroviruses. In: [Congenital, perinatal and neonatal infections] / Ed. by A. Greenough, J. Obsorn, S. Sazerland. — М.: Медицина, 2000: 74—82 (In Russ.).
3. Hall C.B. Bronchiolitis. In: Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. — New York: Churchill Livingstone, 2000: 710—715.
4. Ray K.J. [Enteroviruses and reoviruses. Internal Diseases] / Ed. by E. Braunvald, K. J. Isselbaher, R. G. Peersdorf et al. V. 4. — М.: Медицина, 1994: 110—118 (In Russ.).
5. Tsinzerling A.V. [Modern infections. Pathologic anatomy and questions of pathogenesis]. — СПб.: SOTIS, 1993: 58—62 (In Russ.).
6. Smyth C.H. Infectious lymphocytosis // Am. J. Dis. Child. — 1941; 62: 231.
7. Zaitchik A.S., Churilov A.P. [Mechanisms of developments of diseases and syndromes. B. 1. Pathophysiological bases of hematology and oncology]. — СПб.: ELBI-SPB, 2002: 230—240 (In Russ.).
8. Abubakirova F.Z. [Acute infectious lymphocytosis (Smyth's disease). Handbook on respiratory infections] / Ed. by I. K. Musabaev. — Tashkent: Medicina, 1982: 434—442 (In Russ.).
9. Ivanovskaya T.E., Zairatians O.V., Leonova L.V., Voloshuk I.N. [Pathology of thymus in children]. — СПб.: SOTIS, 1996: 272 (In Russ.).