

ИСХОДЫ ИЕРСИНИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

М. Бехтерева¹, кандидат медицинских наук,
В. Пуринь², доктор медицинских наук, профессор,
Т. Панова², **Ю. Дутова**²,
В. Иванова¹, член-корреспондент РАН, профессор
¹НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург
²Детская клиническая больница, Санкт-Петербург
E-mail: mkbechtereva@mail.ru

Иерсиниоз – инфекционная патология, которая требует диагностического поиска, начиная с респираторных и кишечных инфекций и заканчивая системными заболеваниями. Описаны наблюдения с летальным исходом иерсиниоза и гемофагоцитарным синдромом в исходе болезни.

Ключевые слова: иерсиниозы, дети, исходы, гемофагоцитоз, осложнения.

Иерсиниозная инфекция (ИИ) – это группа инфекционных заболеваний, вызываемых *Yersinia pseudotuberculosis* и патогенными *Y. enterocolitica*, характеризующихся интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а при смешанных и генерализованных формах – полиорганным поражением и склонностью к обострениям, рецидивам [1, 2]. Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие специфических симптомов, свойственных только иерсиниозам, затрудняют их диагностику [3, 4]. Наибольшие сложности диагностики отмечаются при негладком течении патологии, так как клиническая картина, расцененная как иерсиниоз, может быть маской ревматизма, туберкулеза, системного васкулита, идиопатического артрита, лейкоза; кроме того, данные инфекции могут быть триггерами системных заболеваний [3, 5].

В случае иммунодефицита различного происхождения при ИИ может наблюдаться септическое течение болезни с летальным исходом. К факторам риска относятся: грудной возраст, заболевания печени, гемохроматоз, сахарный диабет, белково-энергетическая недостаточность, иммуносупрессивная терапия, передозировка препаратов железа [2, 6]. Известно, что при псевдотуберкулезе в случае выраженной интоксикации летальный исход возможен в первые дни болезни. Материалы патологоанатомических исследований 2 детей, умерших во время вспышки дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки в Хабаровске, представлены А.К. Пиотрович и соавт. (1965) [7]. В обоих случаях отмечались язвенный энтерит, гиперплазия лимфатических узлов брыжейки и тонкой кишки, субплевральные точечные кровоизлияния, кровоизлияния в ткань селезенки, острая дистрофия паренхиматозных органов и отек головного мозга.

Л.М. Исачковой [8] сформулированы наиболее характерные патоморфологические признаки иерсиниоза: эозинофилия в воспалительных инфильтратах на различных этапах болезни; некротические гранулемы с центральным кариорексисом и наличием многоядерных гигантских клеток типа Лангханса; полиаденопатия, охватывающая шейные, бронхолегочные, мезентериальные лимфатические узлы, лимфатические фолликулы кишечника с наличием в них макрофагов, содержащих фагоцитированные базофильные включения,

при легком течении преобладает картина лимфобластического, при тяжелом — гранулематозно-некротического лимфаденита; системные панваскулиты с элементами тромбогеморрагического процесса.

Приводим 2 клинических наблюдения.

Больной Н., 16 лет. Из анамнеза: родился доношенным, ранний анамнез жизни без особенностей, в 2 года — фебрильные судороги, в 12 лет диагностировано ожирение I—II степени. Болен с 18.09.12, когда появились пятнисто-папулезные высыпания на коже, боли в животе, жидкий стул, затем присоединились боли в ротоглотке, температура тела повысилась до 40°C. На 4-й день болезни направлен на госпитализацию с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), острый фарингит, аллергическая сыпь. В стационаре на 3-й день госпитализации заподозрен смешанный вариант ИИ: экзантемная, гастроинтестинальная и артралгическая формы. Диагноз был подтвержден серологически — выявлены диагностические титры антител в реакции непрямого гемагглютинации (РНГА) с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумом — с *Y. enterocolitica* O3 в динамике болезни 1:800 от 28.10, 1:400 от 09.10 и 1:200 от 16.10. Пациент получал этиологическую и патогенетическую терапию: инфузионную терапию в целях дезинтоксикации, антимикробные препараты — вначале цефотаксим в течение 7 дней, затем цефтриаксон — 7 дней, далее ципрофлоксацин внутривенно — 5 дней. На фоне проводимой антимикробной терапии (АМТ) сохранялись фебрильная температура и симптомы интоксикации, артралгии, рецидивировала экзантема, появились боли в мышцах, постепенно нарастала гепатоспленомегалия, однако абдоминальный болевой синдром и диарея купировались. АМТ была продолжена левомецетином сулцинатом в течение 7 дней парентерально, затем имипенемом в комбинации с циластатином. С учетом отсутствия клинико-лабораторного эффекта, а также наличия подтвержденной ИИ, АМТ была дополнена иммуномодулирующей: меглюмина акридоноацетат — 4 инъекции с интервалом 48 ч, затем интерлейкин-2 человека, рекомбинантный, 2 инъекции. При этом в параклинических данных в динамике отмечалось нарастание уровня аминотрансфераз до 250 ед/л, СОЭ до 79 мм/ч, лейкоцитоз до $25 \cdot 10^9$ /л с палочкоядерным сдвигом до 15%, анемизация (Hb 90 г/л), регистрировались высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (0,345 ед. опт. пл.), гипергаммаглобулинемия (35%). Были исключены вирусные гепатиты, тифопаратифозные заболевания, малярия, лептоспироз, листериоз, бруцеллез, геморрагические лихорадки, герпесвирусные инфекции. Заподозрено системное заболевание в исходе ИИ и пациент переведен для дальнейшего лечения в областную больницу. Клинически складывалось впечатление о системном васкулите; 23.10 была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в разовой дозе 500 мг (3 процедуры), после 1-го введения улучшилось самочувствие, купировалась лихорадка, боли в мышцах прошли, уменьшилась интенсивность высыпаний. После перевода на поддерживающую терапию метилпреднизолоном перорально вновь отмечены фебрильная температура, возвратились миалгии и артралгии, усилилась экзан-

тема. На высоте лихорадки отмечено появление сыпи васкулитного характера (в виде «галстука», на плечах), периодически появлялись «дерматомиозитные очки», возникли участки пигментации в поясничной и межлопаточной области. Так как на 1-й план выступало поражение кожи; были проведены биопсия кожи пораженных участков и иммунофлюоресцентное исследование биоптата (Научно-медицинский центр молекулярной медицины ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России), которое не выявило патологий: в эпидермисе под базальной мембраной отложений иммуноглобулинов и комплемента не обнаружено, интраэпителиальных отложений, отложений иммуноглобулинов и комплемента в дерме и стенках мелких сосудов не выявлено.

Продолжено обследование; оно включало пункцию костного мозга, консультации фтизиатра, онколога, гематолога. Были исключены коллагенозы, выполнены фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия с биопсией, неоднократно проводились УЗИ различных органов и систем, при этом выявлена только гепатоспленомегалия. Проведены рентгенологические исследования грудной клетки, черепа, позвоночника, но деструктивных костных изменений не обнаружено. Повторно исключался инфекционный, паразитарный и грибковый генез болезни с использованием современных методов (молекулярно-генетическое исследование крови, фекалий, мочи, слюны; иммуноферментное и микробиологическое исследования на различные патогены). На данной стадии болезни результаты РНГА с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумом неоднократно отрицательные. Поскольку диагноз оставался неясным, вновь возникла мысль о рецидиве иерсиниоза, была начата АМТ доксициклином, затем — цефперазон внутривенно; на фоне этой терапии достигнут временный клинический эффект, затем вновь возобновилась лихорадка, миалгии и артралгии, выросли экзантема, гепатоспленомегалия, увеличились передне- и заднешейные лимфатические узлы до размеров голубинового яйца. За время болезни подросток похудел на 18 кг. В параклинических данных обращали на себя внимание: гипертрансфераземия, гипербилирубинемия; уровень щелочной фосфатазы >800 ед., анемия; СОЭ до 65 мм/ч; выраженная диспротеинемия за счет повышения уровня α_2 - (18%) и γ -глобулинов (35%); уровень ферритина превышен более чем в 4 раза; содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) повышено в десятки раз, концентрация триглицеридов — на верхней границе нормы, в иммунограмме отмечались высокие уровни IgM и G, незавершенный фагоцитоз, резко повышенные концентрации ЦИК (0,450 ед. опт. пл.).

Были повторно проанализированы данные миелограммы, на которой при нормоклеточном костном мозге и сохранении всех ростков кроветворения выявлено наличие гистиоцитарно-макрофагальной реакции — часть гистиоцитов и макрофагов фагоцитируют нормоциты, эритроциты, нейтрофилы, пигмент. С учетом гистиоцитарно-макрофагальной реакции возникла мысль о вторичном гистиоцитозе, который может возникнуть после инфекций вирусной и бактериальной этиологии, или быть обусловленным выраженной иммунологической активностью [9, 10]. Чтобы поставить диагноз вторичного гематофагоци-

тарного синдрома, необходимо как минимум 5 признаков: лихорадка, спленомегалия, цитопения, гипертриглицеридемия или гипофибриногенемия, гемофагоцитоз. При исследовании сыворотки крови отмечено повышение уровня трансаминаз, ЛДГ, билирубина, ферритина. Таким образом, у данного пациента выявлено >5 диагностических критериев гемофагоцитарного синдрома.

Основная цель терапии ассоциированного с инфекцией гемофагоцитарного синдрома – уточнение этиологии инфекции, вызвавшей эту патологию, и назначение иммуносупрессивной терапии (стероиды, вепезид, иммуноглобулиновые препараты); в последние годы при этом синдроме в практику входят экстракорпоральные методы терапии [9]. Пациенту был начат дискретный плазмаферез (5 процедур); после 2-го сеанса купировалась фебрильная лихорадка, через 1 нед постепенно исчезли артралгии и миалгии, стали уменьшаться экзантема, нормализовываться размеры лимфатических узлов, печени и селезенки. Полная нормализация лабораторных данных отмечена через 3 мес. При наблюдении в течение 2 лет никакой соматической патологии не выявлено.

Ребенок Я., 1 года 2 мес находился в реанимационном отделении областной больницы 19.10.11. с 14 ч 50 мин до 10 ч 20 мин 20.10. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания; в 20 нед беременности – перенесенная ОРВИ. Роды – на 37-й неделе. При рождении масса тела 2850 г, длина тела 51 см; оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. В связи с развитием гипербилирубинемии новорожденных на 4-е сутки жизни был переведен в отделение патологии новорожденных, где находился в течение 3 нед, в дальнейшем наблюдался неврологом по поводу перинатального поражения ЦНС смешанного генеза. С 6 мес жизни была установлена гемофилия А (дефицит VIII фактора), легкая форма; наблюдался гематологом, но специфической терапии не получал. В 9 мес лечился в стационаре с диагнозом: закрытая черепно-мозговая травма.

Анамнез болезни: недомогание в течение 3 дней, разжиженный стул до 4 раз в сутки, субфебрильная температура. 19.10. ребенок с утра чувствовал себя плохо (отказался от еды), но играл, затем было замечено кровотечение из ротовой полости, на момент госпитализации родители полностью не исключали возможность травмы. Был осмотрен бригадой скорой помощи и госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) как больной гемофилией А, с кровотечением из ротовой полости, носовым кровотечением (?) и геморрагическим шоком I–II степени.

С момента поступления в ОРИТ состояние крайне тяжелое, обусловленное геморрагическим шоком III степени, кровотечением из верхних отделов ЖКТ. Переведен на искусственную вентиляцию легких, проводилась массивная инфузионная терапия, инотропная поддержка (допамин, добутрекс), по жизненным показаниям переливали эритроцитарную массу, свежемороженную плазму. Однако через 45 мин после поступления в ОРИТ отмечалась гипосистолия, требующая проведения сердечно-легочной реанимации, в 16 ч 30 мин вновь отмечен эпизод гипосистолии. Затем была достигнута устойчивая стабилизация центральной гемодинамики.

В клинических анализах крови с момента поступления – анемия тяжелой степени (Hb 68 г/л), лейкоцитоз до $22,8 \cdot 10^9/\text{л}$ при гематокрите 0,236, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, гипергликемия до 22,53 ммоль/л, декомпенсированный метаболический ацидоз. На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной через 1 ч 45 мин после поступления, – снижение пневматизации и признаки дистелектазов легочной ткани. Неоднократно был осмотрен хирургами, включая челюстно-лицевого, оториноларингологом; клинических признаков продолжающегося кровотечения не выявлено, что в дальнейшем было подтверждено при диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии (явления эрозивного гастродуоденита без признаков кровотечения). В дальнейшем, несмотря на проводимую массивную противошоковую терапию, отмечено нарастание полиорганной несостоятельности, и в 10 ч 20 мин 20.10 констатирована биологическая смерть.

По данным патологоанатомического исследования выявлены выраженные воспалительные изменения в желудке, тонкой и толстой кишке, отмечены участки изъязвления в слизистой оболочке, очаги обширных кровоизлияний, лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки, гиперплазия лимфоидных фолликулов, обращало на себя внимание наличие продуктивных изменений (гранулемы). Из тонкой кишки (участок кишки и содержимое) посмертно выделены *Staphylococcus aureus* в чистой культуре, *Proteus vulgaris* 10^5 и грибы рода *Candida* 10^4 , что свидетельствует об избыточном бактериальном росте в тонкой кишке, который мог внести свой вклад в воспалительный процесс в ЖКТ. Поскольку прижизненно иерсиниоз не был заподозрен, бактериологическое и серологическое исследование для выявления патогенных иерсиний или антител к ним не проводилось.

При гистологическом исследовании в лимфатических узлах брыжейки выявлен реактивный гистиоцитоз с участками некроза и формированием микроабсцессов. Обнаружена гиперплазия герминативных центров фолликулов, в центре которых отмечено множество мелких густых скопления нейтрофильных лейкоцитов, большая часть которых подверглась пикнозу и рексису, что соответствовало описанию морфологических изменений при иерсиниозе. В печени обнаружена незначительная лимфоидная инфильтрация порталных трактов, выраженная вакуольная дистрофия гепатоцитов, в легких – участки дистелектазов, ателектазов, серозно-геморрагический отек легких с выпадением фибрина в просвет альвеол, местами – с картиной полной обтурации, гемостазом и тромбами в микроциркуляторном русле, резко выраженный парез сосудов, обширные диапедезные кровоизлияния. Эпителий бронхов слушен в просвет, вокруг лимфоплазмочитарная инфильтрация с формированием фолликулов, что соответствует респираторному дистресс-синдрому взрослых. Гистологические препараты были неоднократно консультированы ведущими патоморфологами для исключения туберкулезного и паранеопластического процесса.

На основании гистологических исследований установлено, что у пациента имелись характерные для ИИ изменения органов и систем. Развившиеся у него клинические проявления (диарея, лихорадочная реакция), соответствовали ИИ; кровотечение из ЖКТ, вероятно, служило проявлением как гемофилии, так и следствием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Можно

предположить, что к летальному исходу привели развитие генерализованной ИИ на фоне гемофилии А и отсутствие этиотропной и патогенетической терапии на догоспитальном этапе. Шок у данного пациента имел 2 причины: кровопотеря и сепсис, что и обусловило его рефрактерное течение и летальный исход.

Таким образом, несмотря на наличие современных методов исследования, дифференциальная диагностика иерсиниоза остается сложной, особенно при негладком течении заболевания. Задачей клинициста является своевременное распознавание редких проявлений иерсиниозов и тяжелых осложнений. Кроме этого, необходимо помнить, что генерализованная ИИ может приводить к развитию тяжелого сепсиса и септического шока.

Литература

1. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. и др. Псевдотуберкулез / М.: Медицина, 2001; 254 с.
2. Учайкин В.Ф., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иерсиниозы у детей / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 143 с.
3. Шестакова И.В., Ющук Н.Д., Андреев И.В. и др. О формировании иммуннопатологии у больных иерсиниозами // Тер. арх. – 2005; 77 (11): 7–10.
4. Ющук Н.Д., Бургасова О.А. Актуальные вопросы клиники иерсиниозов. В кн.: Иерсинии и иерсиниозы. Под ред. Г.Я. Ценовой / СПб, 2006; с. 85–114.
5. Ющук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н. и др. Иерсиниозы / М.: Медицина, 2003; 206 с.
6. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Иерсиниоз // Инфекционные болезни. – 2006; 4 (3): 78–86.
7. Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка / М.: Медицина, 1979; 183 с.
8. Исачкова Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. Патология псевдотуберкулеза / Владивосток: Дальнаука, 1994; 190 с.
9. Махонина Л.А., Дурнов Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей / М.: МИА, 2004; 103 с.
10. Brusa S., Arico M., Allen M. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: proposal of the diagnostic algorithm based on perform expretion // Br. J. Haematol. – 2002; 119 (1): 180–8.

OUTCOMES OF YERSINIA INFECTION IN CHILDREN

M. Bekhtereva¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Purin**², MD; **T. Panova**²; **Yu. Dutova**²; Professor **V. Ivanova**¹, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

¹Research Institute of Childhood Infections, Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg

²Children's Clinical Hospital, Saint Petersburg

Yersiniosis is an infectious disease that requires a diagnostic search from respiratory and enteric infections to systemic diseases. The paper describes cases of a fatal outcome of yersiniosis and those of hemophagocytic syndrome in the outcome of the diseases.

Key words: yersinioses, children, outcomes, hemophagocytosis, complications.