

УДК 616.993.161.-036.17-06:616.98:578.825.11]-053.2

ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ АКТИВАЦИИ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И. И. Львова^{1}, Н. С. Леготина¹, А. В. Дерюшева¹, Г. В. Батракова²,
Т. В. Гирева², Н. В. Банько², Е. Ю. Уварова², Э. Ф. Рамазанова¹, Е. П. Лазуков¹*

¹Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь,

²Пермская краевая клиническая инфекционная больница, г. Пермь, Российская Федерация

SEVERE VISCERAL LEISHMANIASIS IN A CHILD OF EARLY AGE AGAINST THE BACKGROUND OF OPPORTUNISTIC HERPESVIRUS INFECTIONS

I. I. Lvova^{1}, N. S. Legotina¹, A. V. Deryusheva¹, G. V. Batrakova²,
T. V. Gireva², N. V. Banko², E. Yu. Uvarova², E. F. Ramazanova¹, E. P. Lazukov¹*

¹Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm,

²Perm Regional Clinical Infectious Hospital, Perm, Russian Federation

Описан клинический случай тяжелого висцерального лейшманиоза у ребенка 3 лет 2 месяцев, протекавшего на фоне активации смешанной герпесвирусной инфекции (цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса Эпштейна–Барр) внутриутробного происхождения.

Ключевые слова. Лейшманиоз, оппортунистические инфекции, цитомегаловирусная инфекция, вирусная инфекция Эпштейна-Барр, дети, иммунотерапия.

A clinical case of severe visceral leishmaniasis in a child aged 3 years and 2 months developing against the background of activation of mixed intrauterine herpesvirus infection (cytomegalovirus infection and Epstein-Barr virus infection) is described in the paper.

Key words. Leishmaniasis, opportunistic infections, cytomegalovirus infection, Epstein-Barr virus infection, children, immunotherapy.

© Львова И. И., Леготина Н. С., Дерюшева А. В., Батракова Г. В., Гирева Т. В., Банько Н. В., Уварова Е. Ю., Рамазанова Э. Ф., Лазуков Е. П., 2015

e-mail: iilvova@yandex.ru

тел: 8 (342) 244 05 35

[Львова И. И. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней; Леготина Н. С. – аспирант кафедры детских инфекционных болезней; Дерюшева А. В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Батракова Г. В. – заместитель главного врача по детству; Гирева Т. В. – заместитель главного врача по экспертизе; Банько Н. В. – заведующий инфекционным отделением № 6; Уварова Е. Ю. – педиатр-иммунолог инфекционного отделения № 6; Рамазанова Э. Ф. – студентка VI курса педиатрического факультета; Лазуков Е. П. – студент VI курса педиатрического факультета].

Человечество с глубокой древности болеет лейшманиозом, который по распространенности уступает лишь малярии. Лейшманиозы – группа паразитарных трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, распространенных в 98 тропических и субтропических странах мира. Вызываются простейшими, передающимися человеку через укусы москитов женского пола. В редких случаях возможна передача парентеральным, трансфузионным и трансплacentарным путем. В результате предпринятой в 1950–1970 гг. борьбы с лейшманиозом заболеваемость некоторыми его формами в нашей стране практически ликвидирована (кожный антропонозный и городская форма висцерального лейшманиоза). Случаи висцерального лейшманиоза у детей встречаются в Средней Азии. Граждане России могут заразиться в мае–сентябре при посещении Азербайджана, Армении, Грузии, Южного Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, Узбекистана. В России выявляются только завозные случаи. Вид *Leishmania* и географический регион заражения определяют клинико-эпидемиологический диагноз, поэтому необходимо тщательно уточнять и анализировать географический анамнез ребенка с первых месяцев жизни с учетом длительности инкубационного периода от 10 дней до 1 года, постепенного начала болезни [1].

Клинические формы лейшманиоза: висцеральный – системное заболевание с полиорганностью поражений (в тяжелых и поздно диагностированных случаях – вторичная бактериальная пневмония, пиелонефрит, энтероколит, фурункулез и другие гнойно-септические поражения); кожный изъязвляющийся и инфильтративный; кожно-слизистый. Признаками висцеральной инфекции являются лихорадка, увеличение печени и селезенки, анемия. Слизисто-кожная инфекция начинается как реакция на укус, в осложненных случаях может распространяться на слизистые оболочки, вызывая

сильные деформации (особенно лица). Снижение иммунной защиты приводит к осложненным формам с деструктивными процессами, часто не поддающимся современному лечению препаратами давно не обновляемого списка, и сами лейшманиозы создают многообразный спектр иммунологических сдвигов. Обоснованной терапевтической стратегией является комплексное лечение, включающее иммуномодулирующие препараты [3]. По данным наблюдений, препараты пятивалентной сурьмы высокотоксичны и недостаточно эффективны, липосомальный Амфотерицин В переносится лучше, но результаты при сочетании с ВИЧ-инфекцией неутешительны – неудачи эрадикации возбудителя в 32 % случаев [4]. Современным подтверждением клинико-эпидемиологического диагноза лейшманиоза является полимеразная цепная реакция (ПЦР), а также обнаружение лейшманий (при микроскопии) в пунктате костного мозга (95–100 %) и лимфатических узлах, иногда в крови (мазок, толстая капля). Возможно выделение культуры возбудителя при посеве пунктата костного мозга. Вспомогательное значение имеет выявление антител в РСК, РНИФ, реакция латекс-агглютинации.

На поздних стадиях болезни летальность остается на уровне 15–25 %; в случаях начала терапии в ранние сроки болезни показатель излечения превышает 90 %.

Клинических случаев лейшманиоза в педиатрической практике описано мало. Как правило, такой диагноз не устанавливается сразу. Трудности дифференциальной диагностики связаны со сходством клинической симптоматики при малярии, пневмонии, кишечной инфекции, а также при онкогематологических, системных аутоиммунных и других заболеваниях. Показаниями для их исключения должно быть отсутствие лабораторного подтверждения и нарастание патологических симптомов на фоне проводимой терапии [2]. По этой причине приводим клинический случай из практики.

Девочка, 3 г. 2 мес. (дата рождения 08.01.2011), заболела 16.03.2014 остро, с подъемом температуры до фебрильных цифр. Находилась на госпитализации в педиатрическом отделении детской клинической больницы № 13 г. Перми по поводу очаговой пневмонии справа до рентгенологического заключения о разрешении процесса 07.04.2014. Через 3 недели 8.04.2014 с температурой 39,9 °С – повторная госпитализация бригадой скорой помощи в то же педиатрическое отделение. Продолжается стойкая лихорадка «свечками» до 39,0–40,0 °С на фоне бледности. Гепатолиенальный синдром: печень увеличена на 3,5 см ниже края реберной дуги, селезенка на 2,5 см, плотной консистенции. Физическое развитие: дисгармоничное, дефицит веса I степени (12,8 %). Проводимое лечение (цефотаксим, цефтриаксон, иммуноглобулин внутривенно, инозин пранобекс, ацикловир) оказалось неэффективным.

29.04.2014 ребенок переводится в отделение гематологии детской клинической больницы № 9 им. П. И. Пичугина г. Перми с диагнозом: острый лейкоз? Апластическая анемия? (гемоглобин до 85 г/л; тромбоцитопения; нейтропения до 714 кл/мкл; СОЭ до 70 мм/ч). Реактивация хронических герпесвирусных инфекций внутриутробного происхождения: цитомегаловирусной (ЦМВИ): высокий титр IgG с низким индексом avidности (ИА) 34 %, Эпштейна–Барр (ВЭБИ): серопозитивность М и G к раннему антигену. Внутриутробные инфекции (ВУИ) с поражением печени (гепатит с синдромом цитолиза), ЦНС и почек (правосторонняя пиелоктазия) были диагностированы при рождении ребенка. В гематологическом отделении при микроскопии пунктата костного мозга на основании выявления лейшманий в макрофагах (внутриклеточно) и внеклеточно на фоне панцитопении и гепатоспленомегалии поставлен диагноз: лейшманиоз, висцеральная форма, средней тяжести.

Девочка в возрасте 3 лет 3 месяцев поступила в детское отделение № 6 Пермской краевой клинической инфекционной больницы (ГБУЗ ПК ПККИБ), где находилась с 30.04.2014 по 19.06.2014 (51 койко-день). Эпидемиологический анамнез характерен: укусы москитов при проживании в Таджикистане, эндемичном по лейшманиозу, в апреле–октябре 2013 года. Заболела остро через 4,5 месяца после приезда в г. Пермь.

При поступлении состояние средней тяжести за счет интоксикации: бледная, плаксивая, тахикардия до 110 ударов в минуту. Лимфопролиферативный синдром: лимфатические узлы множественные до 2 см – подчелюстные, шейные, паховые; гипертрофия небных миндалин I степени; живот в размерах увеличен за счет гепатомегалии (на 4 см) и значительной спленомегалии (+8 см из-под края реберной дуги).

Мазок крови на малярийный плазмодий – отрицательно. Клинический диагноз. Основной. Лейшманиоз висцеральный, тяжелая форма (миелограмма от 30.04.15: лейшмании в макрофагах внутриклеточно и внеклеточно). Осложнения. Инфекционно-токсическая кардиопатия. Гемофагоцитарный и анемический синдром (нейтропения – 924 клетки/мкл; анемия II–III ст., Hb 67 г/л) инфекционного генеза. Сопутствующий диагноз. Смешанная хроническая герпесвирусная инфекция (ЦМВИ, ВЭБИ) внутриутробного происхождения, реактивация, острая фаза (ПЦР ДНК ЦМВИ – 1 900 000 на 100 тыс. клеток – высокая вирусная нагрузка; ИФА: ИА % IgG ЦМВИ 40 %; ДНК ВЭБ из слюны – положительно, ИФА: IgM+, IgG+ к раннему ВЭБ-антигену). Вторичная иммунная недостаточность фагоцитарного типа.

Проконсультирована в динамике кардиологом, неврологом, гематологом, ЛОР-врачом. На фоне дезинтоксикационной инфузионной терапии проведено этиотропное лечение: амфотерицин В 1 раз в день, 1,5 тыс. ед. 5 дней; 2,5 тыс. ед. 5 дней; 4 тыс.

ед. 5 дней внутривенно капельно одновременно с цефепимом/сульбактамом по 700 мг 2 раза в день 7 дней; в последующие 7 дней – со спирамицином по 750 тыс. МЕ 2 раза в день энтерально. Меглумина антимаганат (глюкантим – соединение пентавалентной сурьмы), 4,2 мл, внутримышечно был назначен одновременно с двумя курсами противовирусной и иммуномодулирующей терапии: инозин пранобекс, 225 мг, 3 раза в день, энтерально после еды, чередуя с интерфероном альфа-2b, 150 тыс. МЕ, 1 суппозиторий 2 раза в день, ректально, по 10 дней через 10 дней. В комплексное лечение также входили последовательно: Цитохром С, 6 мг 1 раз в день внутривенно № 7, Леокарнитин 30 %, 15 кап., 2 раза в день энтерально, калия и магния аспарагинат, 250 мг 2 раза в день, энтерально, кокарбоксилаза+рибофлавин+тиоктовая кислота, 1 суппозиторий 1 раз в день, ректально, № 10, а также артишока листьев экстракт, 1,25 мл, 3 раза в день, энтерально.

Контрольная миелограмма от 06.06.2014: лейшманиоз, реактивное состояние костного мозга.

Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями наблюдения у педиатра, врача-инфекциониста, иммунолога, гематолога, кардиолога; отвода от профилактических прививок на 6 месяцев; курсового энтерального приема калия и магния аспарагината, 250 мг, 2 раза в день 14 дней, артишока листьев экстракта, 2 мл 2 раза в день 14 дней, левокарнитина 30 %, 15 капель 2 раза в день, 1 месяц, фолиевой кислоты, 1 мг 2 раза в день, 3 недели, а также плановой госпитализации в детское отделение ГБУЗ ПК ПККИБ через 4 недели для проведения второго курса комплексной терапии.

При повторной госпитализации в возрасте 3 лет 8 месяцев (с 29.09.14 по 13.10.14, 15 койко-дней) фаза течения висцеральной

формы лейшманиоза у девочки была расценена как субремиссия. При удовлетворительном состоянии был купирован гемофагоцитарный синдром, но сохранялись нормохромная анемия 1-й степени (Hb 106 г/л) смешанного генеза и гепатолиенальный синдром (печень увеличена на 3,0 см из-под края реберной дуги, селезенка на 7 см). 30.09.14 в толстой капле крови по-прежнему были обнаружены *Leishmania donovani*. Лабораторные маркеры активации ВЭБИ и ЦМВИ отсутствовали. Лечение заключалось в повторном курсе меглумина антимаганата и интерферона альфа-2b в прежней дозе в течение 10 дней, на фоне приема артишока листьев экстракта и лактобактерий ацидофильных+грибки кефирные, 1 капсула 3 раза в день энтерально. Состояние при выписке удовлетворительное. Печень увеличена на 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка – на 3 см. Прибавка в массе на 500 г.

Даны рекомендации по наблюдению в условиях поликлиники: отвод от прививок до отрицательного результата обследования на лейшманиоз; продолжить прием фолиевой кислоты до 1 месяца; иммунотерапия бронхомуналом по схеме; повторный осмотр в детском отделении инфекционной больницы.

При осмотре через 2 недели состояние удовлетворительное, жалоб нет, размеры печени и селезенки не увеличены. Лейшманиоз не обнаружены. Общий анализ крови в пределах возрастной нормы. Рекомендована интерферонотерапия: 1 свеча 2 раза в день 10 дней, затем по убывающей схеме – 2 раза в неделю еще 2 недели.

Таким образом, в верификации лейшманиоза, протекавшего при дебюте «под маской лейкоза», решающими приемами

явились своевременная лабораторная тактика микроскопии пунктата костного мозга; грамотный подход к оценке вторичной иммунной недостаточности и применение ПЦР для диагностики активации оппортунистических герпесвирусных инфекций, а также анализ географического анамнеза ребенка. Все это позволило провести комплексное курсовое лечение, включающее препарат пентавалентной сурьмы и амфотерицин В на фоне иммуномодулирующей терапии и добиться терапевтического эффекта в течение 2 месяцев с излечением основного заболевания и ремиссией фоновых инфекций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Морозова Л. Ф., Тумольская Н. И.* Завозной лейшманиоз: дифференциальная диагностика и лечение. *Инфекционные болезни* 2014; 6 (1): 47–51.
2. *Тумольская Н. И., Голованова Н. Ю., Мазманиян М. В., Завойкин В. Д.* Клинические маски паразитарных болезней. *Инфекционные болезни* 2014; 6 (1): 27.
3. *Hartley M. A, Kohl K, Ronet C.* *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (2): 119–130.
4. *Jarvis J. N., Lock-wood D. N.* *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013; 26 (1): 1–9.

Материал поступил в редакцию 03.04.2015