

УДК 616.98:578.835.17'053.8'091.8

В.С. Тимошенко, О.Г. Полушин

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ КОКСАКИ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: коксаки_инфекция, морфология, диагностика.

Энтеровирусная Коксаки-инфекция (КИ) была впервые описана G. Dalldorf, G. Sickles в 1948 г. Первые клинические наблюдения позволили обозначить 4 формы заболевания: герпангина, эпидемическая миалгия, серозный менингит, энцефаломиокардит. В последнюю очередь были выделены две подгруппы вирусов Коксаки (ВК): А и В, включающие, соответственно, 24 и 6 серотипов, а характеристики инфекции расширились до 20 синдромов. КИ широко распространена. По данным Ю.А. Новикова и М.И. Стуловой [7] антитела к ВК в низких титрах выявляются у 90% здоровых людей. Вместе с тем клинически выраженное заболевание встречается редко, в основном у новорожденных. У взрослых болезнь протекает, как правило, в виде обычной ангины или респираторной инфекции.

Патогномоничным признаком КИ является тропность возбудителя к поперечнополосатым мышцам с развитием ценкеровского некроза, острого или хронического миозита [4]. Одно из распространенных проявлений КИ — серозный менингит, который регистрируется как в виде спорадических случаев, так и эпидемий [2, 11]. Нередко поражение нервной системы сочетается с признаками миокардита. Описаны случаи поражения спинного мозга с развитием паралича Лангдри, вовлечения в патологический процесс спинальных ганглиев и периферических нервов [13, 14].

Зачастую ведущим клиническим синдромом является миокардит. Нередко в процесс вовлекаются эндокард и перикард. Считается, что дилатационная кардиомиопатия во многих случаях является исходом описанных процессов [5, 7, 11, 13, 15]. С действием ВК связывают развитие вторичного панкреатита и сахарного диабета, гепатита, гломерулонефрита и пиелонефрита, артритов [1, 3, 8, 10, 12, 13]. Многообразие клинических проявлений отражает особенности различных групп и серотипов ВК. Так, 1-й серотип вируса подгруппы В часто поражает печень, поджелудочную железу и центральную нервную систему, для 3-го серотипа характерна кардиотропность, 4-й вызывает поражение почек и инсулярного аппарата, а 5-му и 6-му свойственны поражения желудочно-кишечного тракта. Возможно и комбинированное действие разных серотипов [6].

В патогенезе КИ отмечают как прямое цитопатическое действие вируса, так и его персистенцию с развитием вирус-индуцированного иммунного ответа [3, 4,

6, 11, 15]. В отдельных случаях КИ способна вызвать манифестные заболевания и даже генерализованные формы [4, 9, 11]. С момента публикации Н.А. Максимович и Е.А. Суптель [4] фундаментального исследования по патологической анатомии КИ мы не встретили в литературе работ с комплексным анализом этой патологии по данным аутопсий, хотя публикаций, посвященных поражению отдельных органов, в эксперименте и клинике много.

Проанализированы 55 аутопсий взрослых (38 мужчин и 17 женщин), умерших в возрасте от 16 до 75 лет, у которых при патологоанатомическом исследовании обнаруживались характерные признаки поражения поперечнополосатой мускулатуры. Проведены также 5 биопсийных исследований мышц плеча у больных с клиникой миалгии и миокардита. В 18 случаях этиологическое значение КИ подтверждено обнаружением в содержимом кишечника, крови или ликворе маркеров вируса. В остальных наблюдениях вирусологические исследования не проводились, и диагноз ставился по комплексу морфологических признаков.

Заболевание развивалось на фоне общего переутомления, алкоголизма, наркоманий и приема анаболиков. Поражение сердечно-сосудистой системы в виде диффузного альтеративного, реже альтеративно-продуктивного миокардита и лимфоцитарного эпикардита зарегистрировано в 37 случаях. Выраженный эндокардит и панкардит в сочетании с васкулитами встретились у 6 больных. Изменения желудочно-кишечного тракта в виде гастроэнтерита, эрозий или язв наблюдали у 28 пациентов. Вовлечение в процесс центральной нервной системы с картиной энцефалита установлено у 12 и серозного менингита — у 10 умерших. Периферические нервы и вегетативные сплетения вовлекались в процесс у 25 больных, но их изменения были относительно слабо выражены. Признаки поражения печени в виде мягкого хронического гепатита отмечены в 8 случаях, поражение почек чаще с морфологической картиной межпочечного нефрита установлены у 7 и поджелудочной железы — у 11 человек. В 8 наблюдениях диагностирована генерализованная КИ.

В качестве клинических проявлений инфекции на собственном материале можно рассматривать боли в животе и области сердца, головокружения, невралгии и миалгии. В единичных случаях отмечались менингеальные знаки и клиника психоза. При остром начале патологического процесса, как правило, регистрировалось повышение уровня аминотрансфераз в крови, от поражающее прямое цитолитическое действие ВК. Под острые формы сопровождалось повышением СОЭ, умеренным лейкоцитозом с относительным лимфоцитозом. Часто причиной госпитализации была клиника, имитирующая инфаркт миокарда, при этом на ЭКГ регистрировались диффузные или мелкоочаговые изменения. Генерализованные формы сопровождалась интоксикацией и полиорганными поражениями. Продолжительность заболевания колебалась от двух суток до нескольких месяцев.

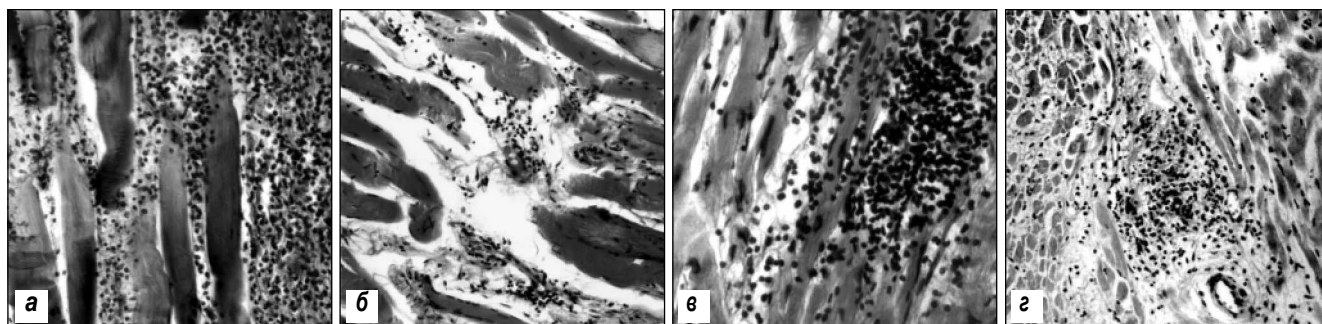


Рис. 1. Поражение скелетной мускулатуры и сердца при энтеровирусной КИ:

а — острый миозит с фуксинофильной дегенерацией и некрозом мышечных волокон, $\times 200$; б — альтеративно продуктивный миозит (биопсия), $\times 200$; в — очаговый альтеративно_продуктивный миокардит, $\times 200$; г — гранулематозный миокардит на фоне периваскулярного кардиосклероза, $\times 100$. а — окраска по Селье, б_г — окраска гематоксилином и эозином.

При аутопсии стереотипным было изменение вида скелетных мышц, достигавшее максимума в диафрагме, пояснично-крестцовых и шейных пучках. Мышцы приобретали серовато-сиреневый или коричневатый тусклый вид. Гистологически изменения характеризовались дистрофией с исчезновением поперечной исчерченности, коагуляционными некрозами, фрагментацией и миолизом. Отмечались отек стромы, эндотелиоз мелких сосудов, очаговые лимфогистиоцитарные реакции. В тяжелых случаях развивался острый некротический миозит с лизисом ядер, фрагментацией и «фуксинофильной дегенерацией» мышечных волокон (рис. 1, а). Коллагеновые волокна подвергались фибриноидному набуханию и некрозу, строма была резко отекающей, инфильтрирована полинуклеарами, лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками.

Изменения сосудов в зонах острого миозита укладывались в картину деструктивных васкулитов с фибриноидом, плазморрагией и полиморфноклеточной инфильтрацией стенок. При подостром или хроническом миозите мышечные волокна были различной толщины с очаговым исчезновением поперечной исчерченности, умеренным отеком и очаговой мононуклеарной инфильтрацией стромы (рис. 1, б). Поражение сердца во многих случаях было заметно еще на аутопсии и выражалось в увеличении размеров, налете фибрина на эпикарде, изменении цвета миокарда до желтовато-коричневого, деформации клапанов с вегетациями на створках. Микроскопически, помимо дистрофических и некротических процессов с фрагментацией кардиомиоцитов, обнаруживалось воспаление на иммунной основе во всех оболочках с вовлечением сосудов (рис. 1, в). В двух случаях в миокарде найдены гранулемы, напоминавшие ревматические (рис. 1, г).

Желудочно-кишечный тракт поражался на всем протяжении, однако в языке, пищеводе и толстом кишечнике изменения были видны только при гистологическом исследовании и выражались в дистрофических процессах гладких мышц, нервных сплетений, сосудов. В желудке и тонком кишечнике нередко макроскопически регистрировались эрозии и язвы, иногда поражение становилось диффузным, и слизистая оболочка приобретала красноватый или тускло-бордовый оттенок. Гистологически определялись десквамация покров

ного эпителия, очаговые некрозы, диапедезные кровоизлияния, васкулиты, невриты, отек стромы и дистрофические изменения гладкомышечных элементов.

Не менее часто в патологический процесс вовлекалась нервная система. В мягких мозговых оболочках серозный отек дополнялся рассеянными лимфоидно-макрофагальными инфильтратами с примесью плазматических клеток. Отмечались явления энцефаломиелита, когда диффузная вакуолизация нервной ткани сочеталась с периваскулярным отеком, диапедезными кровоизлияниями, тигролизом нейронов, глиозом и нейронофагией. Выявлялись набухание стенок капилляров, эндотелиоз и периваскулиты (рис. 2, а). Периферические и вегетативные нервные проводники наиболее часто поражались в районе скелетных мышечных пучков и стенок органов желудочно-кишечного тракта. В нервных ганглиях и волокнах выявлялись очаговые периневриты, дистрофические изменения в виде вакуолизации и глыбчатого распада миелина, сателлитоз.

Патоморфология печени в нескольких случаях подострого течения заболевания укладывалась в картину вторичного мягкого гепатита (рис. 2, б). При непродолжительном течении изменения ограничивались признаками серозного гепатита с зернистой и жировой дистрофией гепатоцитов, некрозами в центрах долек. В почках в отдельных случаях обнаружены интенсивные фокусы полиморфноклеточной инфильтрации стромы с поражением канальцев с исходом в поля атрофии и склероза. В клубочках процессы дезорганизации стенок капиллярных петлей могли доходить до образования очагов фибриноида, сопровождалась диапедезом эритроцитов. В поджелудочной железе чаще выявлялась картина хронического склерозирующего панкреатита с признаками обострения и поражением как экзокринной, так и эндокринной паренхимы. В надпочечниках обнаруживались дистрофия и некрозы паренхимы, очажки склероза, капилляриты и невриты. Поражение дыхательных путей характеризовалось катарально-десквамативными процессами с очаговым воспалением в толще слизистой оболочки трахеи и бронхов, с дистрофическими и некротическими изменениями гладкомышечных клеток. Рассеянные очажки воспаления отмечены при исследовании слюнных и щитовидной желез, яичек и их придатков.

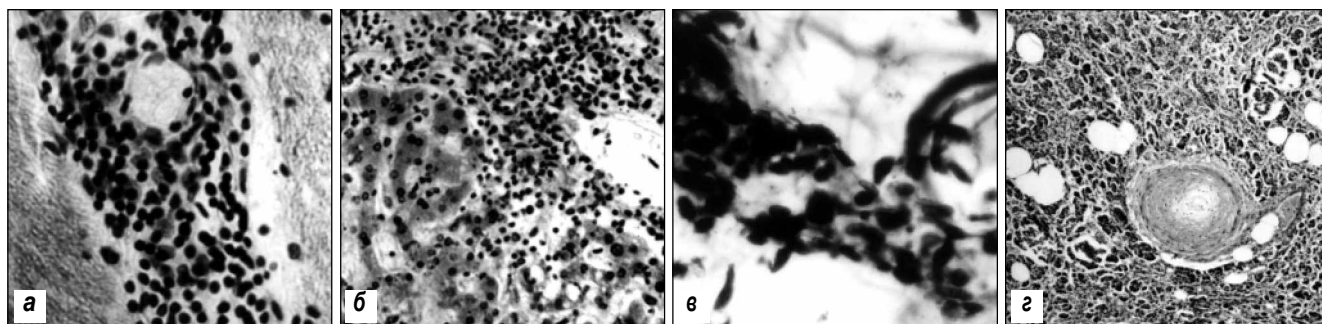


Рис. 2. Поражение нервной системы и внутренних органов при энтеровирусной КИ:

а — продуктивный периваскулит в ткани головного мозга, $\times 200$; б — хронический мягкий гепатит, $\times 100$; в — деструктивно-продуктивный артериолит (пленчатый препарат), $\times 400$; г — хронический панкреатит с облитерирующим эндартериитом, $\times 40$.
а, б, г — окраска гематоксилином и эозином, в — серебрение по Куприянову.

Изменения кровеносных сосудов, связанные с генерализованным характером поражений, захватывали преимущественно микроциркуляторное русло и выражались в мукоидном и фибриноидном набухании стенок, пролиферации и десквамации эндотелия, эндо- и периваскулитах. В пленчатых препаратах межмышечных фасций, оболочек мозга, перикарда, импрегнированных нитратом серебра по Куприянову, выявлены распространенные нарушения реологических свойств крови с агрегацией форменных элементов, стазами, сладжем, микротромбами и выключением из кровотока сосудистых терминалей. Обнаружены и деструктивные изменения микрососудов с воспалительной периваскулярной инфильтрацией (рис. 2, в). При подостром течении выявлялись изменения органных артерий с развитием продуктивных облитерирующих васкулитов (рис. 2, г). Лимфатические узлы реагировали преимущественно при генерализованных формах в зонах альтеративного миозита и отвечали диффузной гиперплазией с признаками бласттрансформации и плазматизации.

Таким образом, энтеровирусная КИ способна вызывать у взрослого населения разнообразную тяжелую органопатологию и даже генерализованные формы заболевания. Наши наблюдения показали, что для взрослых более вирулентны серотипы Коксаки группы В, которые обладают определенной органотропностью. При этом во всех случаях обязательно поражается скелетная мускулатура. Ранняя диагностика КИ необходима для предотвращения развития осложнений и генерализованных форм. Наиболее простыми и убедительными методами прижизненной диагностики КИ являются исследование методом прямой и непрямой флюоресценции клеток эпителия осадка мочи, выделение вируса из крови или ликвора. В качестве достаточно простого и быстрого метода диагностики целесообразно использовать биопсию скелетных мышц.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Жуков Н.А., Трухан Д.Н., Соколова Т.Ф.// Развитие идей академика В.Х. Василенко в современной гастроэнтерологии. — ММА, 1993. — С. 139–141.
2. Лецинская Е.В., Мартыненко И.Н.// Острые вирусные энцефалиты у детей. — М., 1990. — С. 156–177.
3. Лозовская Л.С., Ермакова М.К., Менемчиадис Г.И. и др. // Вопросы вирусологии. — 1999 — № 6. — С. 268–272.
4. Максимович Н.А., Суптель Е.А.// Архив патологии. — 1973. — № 3. — С. 3–13.
5. Насонов Е.Л.// Клиническая медицина. — 1990. — № 7. — С. 3–8.
6. Наговицина Е.Б. Значение внутриутробной вирусной инфекции в этиологии врожденных пороков сердца и других кардиопатий у новорожденных детей. — Автореферат дисс... канд. мед. наук. — Владивосток, 2001.
7. Новиков Ю.И., Стулова М.А.// Терапевтический архив. — 1985. — № 9. — С. 49–56.
8. Саломатина И.И.// Акт. проблемы медицинской вирусологии. — М., 1985. — С. 28–29.
9. Тимошенко В.С., Колесников В.И., Полушин О.Г.// Архив патологии. — 1993. — № 1. — С. 73–76.
10. Трухан Д.И.// Вопросы вирусологии. — 2001. — № 2. — С. 323–336.
11. Carthy C.M., Anderson D.R., Wilson J.E., McManus B.M. // FASEB Journal. — 1997. — Vol. 11, No. 3. — P. 508.
12. Conaldi P.G., Biancone L., Bottelli A. et al.// J. Virol. — 1997. — Vol. 71, No. 12. — P. 9180–9187.
13. Constantin A., Bouttiller G.// Rev. rhum. Ed. fr. — 1998. — Vol. 65, No. 4. — P. 308–309.
14. Hantzel U., Baier J., Hubner D., Voigt W.// Z. Klin. Med. — 1985. — Vol. 40, No. 7. — P. 537–539.
15. Rose N.// Nature Med. — 2000. — Vol. 6, No. 6. — P. 631–632.

Поступила в редакцию 17.06.03.

CLINICOPATHOLOGIC MANIFESTATIONS OF ENTEROVIRUS COXSACKIE INFECTION OF ADULTS

V.S. Timoshenko, O.G. Polushin

Vladivostok State Medical University

Summary — On the ground of the analysis of literary information, 55 autopsies and 5 biopsies, the authors describe the morphology of Coxsackie infection of the adult patients. The diagnosis has been confirmed with virological study and morphologic markers. It is pointed to the tropism of the pathogen to the transversely striated musculature including the cardiac muscle. Furthermore, it is analyzed the dynamics of the acute and chronic involvement of the internals, endocrine glands and central nervous system. The authors come to a conclusion about a considerable role of Coxsackie viruses of the B-group of the adults in the internal diseases clinic, and emphasize the necessity of well-timed diagnostics of the infection where the biopsy examination can be of positive importance. *Pacific Medical Journal*, 2003, No. 2, p. 61–63.