

# Хроническая активная Эпштейн-Барр вирусная инфекция. Описание клинического наблюдения.

В.Г.Потапенко <sup>1</sup>, А.В. Климович <sup>1</sup>, Е.Г. Егорова <sup>1</sup>, М.М.Антонов <sup>2</sup>, И.П.Федуняк <sup>2</sup>,  
А.М.Алексеев <sup>2</sup>, Н.В.Медведева <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №31, городской онкогематологический центр, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>2</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

контакт: clest@inbox.ru

## Введение

Хроническая активная Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ЭБВ-инфекция) – это лимфопролиферативный процесс, развивающийся на фоне скрытого иммунодефицита из-за избыточно-го иммунного ответа на вирус Эпштейна-Барра. Одним из тяжелых осложнений ЭБВ-инфекции является патологическая активация системы фагоцитирующих макрофагов (гемофагоцитарный синдром), способная привести к смерти. Пациенты с хронической активной ЭБВ-инфекцией могут погибнуть как непосредственно от печеночной или полиорганной недостаточности, так и в результате развития онкологических ЭБВ-ассоциированных заболеваний.

Для установления диагноза хронической активной ЭБВ-инфекции необходимо сочетание трех критериев:

1. Постоянный или рецидивирующий мононуклеозоподобный синдром (лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).
2. Чрезвычайно высокий титр антител класса G против антигенов EBV-VCA (антикапсидный) и EBV-EA (ранний антиген) и/или повышение количества копий ДНК ЭБВ в периферической крови, биоптатах пораженных органов.
3. Длительное недомогание, которое не может быть объяснено другим установленным заболеванием.

С целью купирования патологической реакции применяют глюкокортикоидные гормоны и цитостатические препараты. При резистентном или рецидивирующем течении у молодых пациентов описан положительный эффект аллогенной трансплантации стволовых клеток крови. Ниже приведено описание клинического наблюдения тяжелого течения хронической активной ЭБВ-инфекции.

## Описание пациента

Мужчина 24 лет, студент, без хронических интоксикаций, сопутствующих болезней и отягощенной наследственности, в январе 2012г. почувствовал общее недомогание, снижение веса, стал отмечать минимальное увеличение лимфатических узлов на шее, ежедневную лихорадку до 40,0С без локализованного очага инфекции и без эффекта от применения антибактериальных препаратов (азитромицин). С диагнозом «лихорадка неясного генеза» через 10 недель от начала заболевания пациент был госпитализирован в инфекционную больницу.

В стационаре проводился широкий поиск инфекционного возбудителя: исключены острые вирусные гепатиты А,В,С; туберкулез, тифы, дизентерия, сальмонеллез, псевдотуберкулез, энтеровирусная инфекция, бруцеллез, орнитоз, гельминтозы, ВИЧ-инфекция, сепсис, малярия, геморрагические лихорадки, бактериальный эндокардит, коллагенозы. Несмотря на эмпирическую противомикробную терапию (ципрофлоксацин, цефтриаксон, флуконазол, кларитромицин, амоксицилин) ежедневные подъемы температуры тела до 39,0С и выше сохранялись.

## Данные инструментального обследования:

- УЗИ: умеренная гепатоспленомегалия: селезенка 132x65 мм, печень размер правой доли – 157x127 мм. Единичные переднешейные л.узлы до 15x7 мм.
- МСКТ грудной клетки и брюшной полости: генерализованной лимфаденопатии до 20 мм грудной клетки и брюшной полости
- Проточная цитометрия периферической крови: снижение CD4\CD8 соотношения до 0.46 (норма 1.5-2).
- Гистологическое исследование лимфатического узла: картины опухолевого роста, злокачественного новообразования не определяется. Фолликулы разного размера, частично размытые, светлые центры мелкие, отмечается набухание эндотелия, подчеркнутость стромально-го рисунка с пролиферацией его элементов. Картина умеренного лимфоидного обеднения.
- Аспирационная биопсия костного мозга: костный мозг нормоклеточный, макрофагальная реакция (3% макрофагов) с явлениями гемофагоцитоза (рисунок 1, 2).
- Антитела класса М к антигенам ЭБВ не обнаружены,
- Антитела класса G к ранним антигенам ЭБВ: превышение верхней границы нормы в 6 раз,
- Антитела к ядерным антигенам: превышение верхней границы нормы в 5 раз.

Во всех измерениях отмечалась умеренная лимфопения, лейкоцитарная формула в пределах нормы до 23 дня госпитализации, когда началась терапия глюкокортикоидами. Атипичные мононуклеары не выявлялись.

На 23 сутки госпитализации стремительное ухудшение состояния:

- Внезапная потеря сознания и судорожный статус, потребовавший ИВЛ.
- ПЦР диагностика ликвора на ЦМВ, энтеровирус, герпес 1и 2 го типа, ЭБВ отрицательны.
- Появилась умеренная гиперпротеинария - 0.41 г/л (норма до 0.33 г/л).
- Увеличение в размерах печени и селезенки (печень + 3см, селезенка +5 см по среднеключичной линии).
- Консультация окулиста: картина заднего увеита.
- Выраженная гиперферритинемия 28810 нг\мл (маркер гемофагоцитарного синдрома).

Таким образом, на основании

- мононуклеозоподобного синдрома (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, лихорадка),
- серологических признаков (резкое повышение уровня антител к ранним антигенам ЭБВ),
- длительного интоксикационно-астенического синдрома в анамнезе (похудание, астения)

**Диагноз основной:** Хроническая активная ЭБВ-Инфекция.

**Осложнения:** Ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барра миокардит, задний увеит, гемофагоцитарный синдром с поражением печени и центральной нервной системы.

В течение 3-х суток после ухудшения больной с иммуносупрессивной и противоотечной целью получал преднизолон 180 мг\сут. В связи с отсутствием эффекта, в соответствии с протоколами лечения гемофагоцитарного синдрома, несмотря на тяжелую полиорганную недостаточность, начата цитостатическая терапия вепезидом. После введения препарата уже через 3 часа отмечено быстрое снижение уровня ферритина (28810→15560 нг\мл), однако на 25 сутки с момента поступления в стационар, на фоне сохраняющейся полиорганной недостаточности, наступила смерть пациента.

## Выводы

- Пациенты с хронической активной ЭБВ-инфекцией нуждаются в совместном ведении инфекциониста и гематолога.
- Хроническая активная ЭБВ-инфекция должна быть исключена у всех пациентов с мононуклеозоподобным синдромом и неясными признаками поражения ЦНС, печени, системы крови.
- Мониторинг ферритина как показателя макрофагальной активации позволяет оценить степень развития и риск декомпенсации гемофагоцитарного синдрома.
- В связи с возможным стремительным течением процесса и развитием фатальных осложнений пациенты с хронической ЭБВ-инфекцией нуждаются в быстром начале цитостатической терапии.

## Источники:

1. Okano M, Kawa K, Kimura H et al. Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. Am. J. Hematol. 80:64–69, 2005.
2. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011; 118(15):4041-4052
3. Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistio-cytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center. Med Pediatr Oncol. 2003; 41(2): 103-109.
4. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. Blood. 2011 Jun 2;117(22):5835-49.

Показатель	Единицы измерения	Норма	Дни госпитализации			
			1	10	21	25
Общий белок	г\л	66-83	57.7		52	43
Билирубин общий	Мкмоль\л	3.4-17	12		58.9	63.8
АлТ	МЕ\л	11-40	87	108	172	119
АсТ	МЕ\л	11-40	79	134	542	573
ЛДГ	МЕ\л	125-235	516	681		1728
С-реактивный белок	Мг\л	0-5	5	12.1		11.7
КФК	Ед\л	25-200	196	335	907	957
ПТИ	%	80-105		93		62
Фибриноген	г\л	2-4				1.78
АЧТВ	Сек	26-36				58.4
Ферритин	нг\мл	20-250	1056			28810

Таблица 1. Биохимический анализ крови

Показатель	Единицы измерения	Норма	Дни госпитализации		
			1	10	25
Гемоглобин	г\л	130-160	125	96	94
Эритроциты	x10 <sup>12</sup> /л	4-5	4.62	3.7	3.7
Тромбоциты	x10 <sup>9</sup> /л	180-320	180	215	114
Лейкоциты	x10 <sup>9</sup> /л	4-9	4.2	3.41	10.1
Лимфоциты	x10 <sup>9</sup> /л	1.2-1.4	1.02	1.14	1.01

Таблица 2. Клинический анализ крови

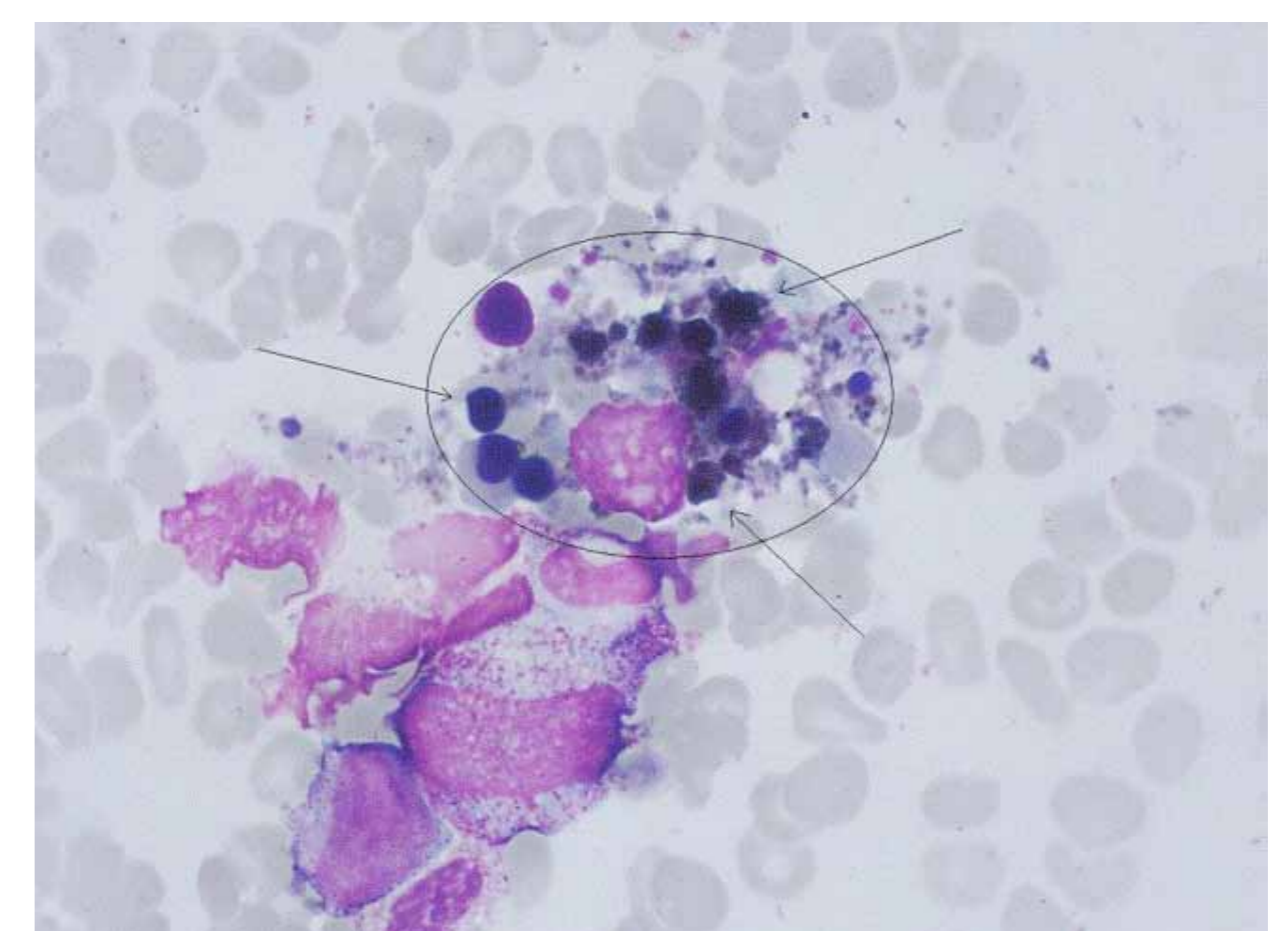


Рисунок 1. Аспират костного мозга, x1000, иммерсия. Фагоцитирующий макрофаг (стрелками показаны фагоцитированные клетки). Окраска гематоксилин-эозин.

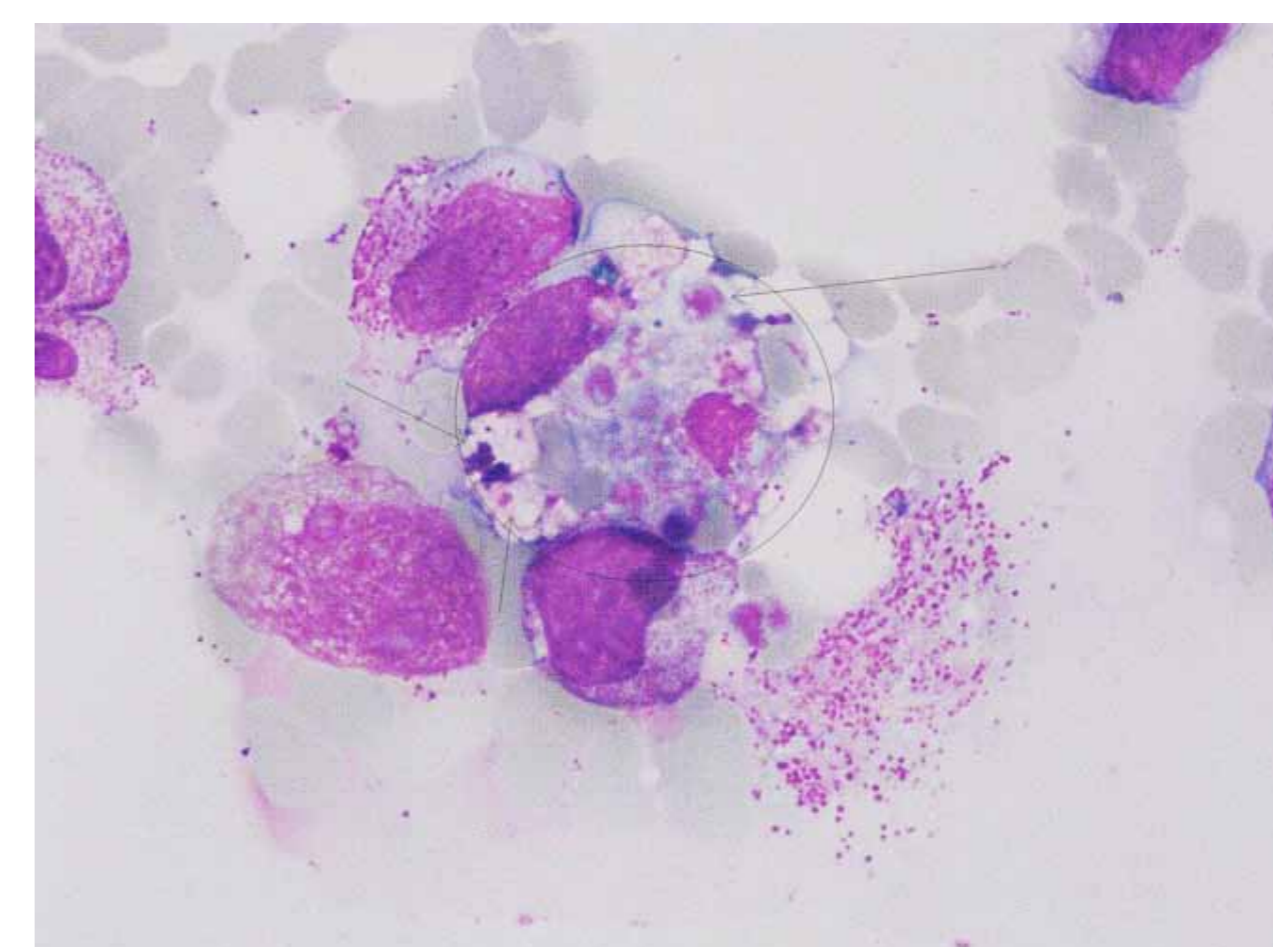


Рисунок 2. Аспират костного мозга, x1000, иммерсия. Макрофаг с клеточным детритом фагоцитированных клеток (стрелками показаны фрагменты ядер). Окраска гематоксилин-эозин.