

Вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с герпесвирусными инфекциями

С. Р. Родионовская^{1,2}, И. Б. Алакаева¹, И. Н. Цымбал¹

ФГБУЗ Центральная детская клиническая больница
Федерального медико-биологического агентства России¹,
ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В. А. Насоновой²,
Москва, Российская Федерация

Гемофагоцитарный синдром — одно из редких осложнений герпесвирусных инфекций. Представлено клиническое наблюдение развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациента 8 лет. Диагноз был поставлен на ранних сроках. Терапия дексаметазоном и внутривенным иммуноглобулином эффективно контролировала активность воспаления и привела к быстрому купированию всех проявлений заболевания.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, инфекционный мононуклеоз, дети

Secondary Hemophagocytic Syndrome Associated with Herpes Virus Infections

S. R. Rodionovskaya^{1,2}, I. B. Alakaeva¹, I. N. Tsymlal¹

Central Children's Clinical Hospital of the Federal Medical-Biological Agency of Russia¹,
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology², Moscow, Russian Federation

Hemophagocytic syndrome is one of the complications of herpes virus infections. Here, we describe the case of a 8-year-old male with secondary hemophagocytic syndrome. The disease was diagnosed in the early stages. The patient received treatment with dexamethasone, intravenous immunoglobulin, which has led to a weakening of the inflammation and the suppression of the disease with rapid treatment.

Keywords: hemophagocytic syndrome, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, infectious mononucleosis, children

Контактная информация: Родионовская Светлана Рафаиловна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ревматологии ЦДКБ ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой Научно-исследовательского института ревматологии им В.А. Насоновой; 115409, Москва, ул. Москворечье, 20; (499) 324-96-58; Rodionovskaya@mail.ru
Rodionovskaya Svetlana — CMS, Head of the Department of Rheumatology, of Central Children's Clinical Hospital of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Senior Researcher, the Laboratory of Rheumatic Diseases of Childhood with the Rehabilitation Group, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; Russian Federation, 115409, 20, Moskvorechye, st., Moscow; tel. (499) 324-96-58; Rodionovskaya@mail.ru

УДК 616.022:578.825.11-07

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — потенциально фатальное осложнение, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа вследствие мутаций в генах, контролирующих цитолитическую функцию, приводящих к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и развитию системного воспалительного ответа [1—4]. ГФС относится к гистиоцитарным заболеваниям, развивающимся из клеток макрофагального ряда — гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ). ГЛГ объединяет редкие первичные иммунодефицитные заболевания, с наиболее частым дебютом в начальные месяцы жизни, неблагоприятным прогнозом, и требующими помимо химио/иммуносупрессивной терапии, трансплантации костного мозга. Вторичный ГФС развивается у пациентов с инфекциями, ревматическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями и онкогематологической группой болезней. По данным Fisman D., доказана ассоциация вторичного ГФС с целым рядом патогенов, включающим как вирусы (герпесвирусы, ВИЧ, парвовирус В19, грипп А, аденовирус), бактерии (сальмонеллы, микобактерии, микоплазмы, пневмококк, риккетсии), так и грибы, и простейшие. Среди вирусных инфекций, наиболее часто ассоциированных с ГФС, на первом месте стоят герпесвирусы [3—5]. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного ГФС является актуальной и сложной задачей, влияющей на выбор терапевтической тактики каждого конкретного пациента. Особое значение данная проблема приобретает с учетом ассоциации между первичным ГФС и

инфекциями, выступающими триггерными факторами в инициации спорадических или семейных случаев ГЛГ [4]. Вместе с тем, гемофагоцитарный синдром может имитировать ряд инфекционных заболеваний, таких как висцеральный лейшманиоз, лептоспироз, а также сепсис. Симптомокомплекс ГФС включает лихорадку, спленомегалию, поражение нервной системы, гепатит, цитопению, коагуляционные нарушения, ряд биохимических маркеров. Вышеперечисленные признаки неспецифичны, что осложняет диагностику данного состояния, особенно на ранних стадиях, приводя к неоднозначному жизненному прогнозу особенно у иммунокомпрометированных лиц. Приводим пример ранней постановки диагноза ГФС из собственного клинического практики.

Клиническое наблюдение. Пациент К., 8 лет был госпитализирован в ФГБУЗ ЦДКБ ФМБА России с жалобами на длительную лихорадку, боли в горле, затрудненное носовое дыхание, кашель, артралгии, слабость. Из анамнеза: болен 4-ю неделю, с 3.03.14 г. подъемы температуры до 38,0°C. Педиатром поставлен диагноз ОРВИ, назначен амиксин, учитывая сохраняющуюся фебрильную лихорадку и заложенность носа, на 3 сутки добавлен азитромицин. На 2 неделе консультирован инфекционистом; диагностирован Инфекционный мононуклеоз, рекомендована терапия вифероном и изопринозином. Не смотря на проводимое лечение, отмечена отрицательная динамика в виде стойкой лихорадки, артралгий, миалгий, кашля, болей в животе, жидкого стула. Поступил в состоянии средней тяжести, вялый, температура

39,4°C. Пастозность лица, периорбитальный цианоз. Зев гиперемирован, на миндалинах белые налеты. Лимфаденопатия с увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов до 2,0 см. Заложенность носа, дыхание в легких ослаблено в нижних отделах, больше справа. Гепатоспленомегалия: печень + 5 см, селезенка + 4—5 см. Стул кашицеобразный, 3 раза в день, без примесей. При обследовании: Нб 106 г/л, PLT 202 x 10⁹/л, WBC 15,1 x 10⁹/л, п/я 6%, с/я 10%, л 75%, из них широкоплазменных 23%, м 9%, СОЭ 18 мм/час. В биохимическом анализе крови АЛТ 108 Ед/л (норма 5—30), АСТ 197 Ед/л (норма 8—40), ЛДГ 1618 Ед/л (норма до 600), ферритин 432 мкг/л (норма 8—150). В иммунологическом анализе крови: СРБ 6,5 мг/л (норма 0—5,0), уровень IgA, IgG, IgM в пределах нормы. Общий анализ мочи без патологии. Бактериологическое исследование (мазок из зева и носа) — патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не выделено.

Учитывая синдромокомплекс, представленный интоксикацией, фебрильной лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, лабораторными маркерами цитоллиза, дифференциальный диагноз проводился с герпесвирусными инфекциями: ЭБВ, цитомегаловирусной (ЦМВ), герпесвирусами I, II, VI типа; вирусными гепатитами (B, C, D); ВИЧ; кишечными инфекциями (ротавирус, астровирус, норовирус, энтеровирус), гельминтозами. Выявлены маркеры активной ЭБВ-инфекции: АТ IgM VCA (+), IgG EA (+), IgG NA (-), ПЦР крови EBV (+); ЦМВ инфекции: АТ IgM (+), IgG (+), ПЦР крови (-), ПЦР плазмы (-). Диагностирован: Инфекционный мононуклеоз, смешанной этиологии (ЭБВ, ЦМВ инфекции), тяжелая форма. Назначена терапия: ацикловир, цефтриаксон в возрастных дозах, дезинтоксикационная и симптоматическая терапии.

В течение первых 5 дней наблюдения (5 неделя болезни) отмечалось ухудшение состояния: гектическая лихорадка до 40,2°, не отвечающая на антипиретики, выраженная интоксикация, вялость, заторможенность, нарастание гепатоспленомегалии (печень +7 см, селезенка +6—7 см). При инструментальном обследовании выявля-

ны признаки миоперикардита, плеврита, перитонита, инфильтративных изменений легочной ткани. ЭКГ: предсердный ритм, ЧСС до 100 уд. в мин; нарушение внутрижелудочковой проводимости и процессов реполяризации. ЭхоКГ: Нарушение диастолической функции обоих желудочков, дилатация левого желудочка (ЛЖ). Перикардальный выпот: диастаз листков перикарда по задней стенке ЛЖ в диастолу 4—6 мм, по задней стенке правого желудочка до 8 мм, в области верхушки сердца до 13 мм. В плевральной полости с обеих сторон в синусах свободная жидкость до 10 мл. УЗИ органов брюшной полости: признаки выраженной гепатоспленомегалии; диффузные изменения селезенки; реактивные изменения стенок желчного пузыря и общего желчного протока; реактивная гиперплазия лимфатических узлов ворот печени, косвенные признаки дисфункции желудка и кишечника; свободная жидкость в брюшной полости. На рентгенограмме грудной клетки усиление легочного рисунка максимально в нижних медиальных отделах, инфильтрат за тенью сердца (рис. 1, 2).

В динамике отмечено нарастание анемии Нб 89 г/л, снижение уровня PLT 177 x 10⁹/л, WBC 5,3 x 10⁹/л, п/я 3%, с/я 8%, (нейтрофилы 0,583 x 10⁹), л 74%, м 15%, СОЭ 9 мм/час; АЛТ 276 Ед/л, АСТ 430 Ед/л, ЛДГ 1683 Ед/л, ферритин 504 мкг/л, триглицериды 3,09 ммоль/л (норма до 1,15), Д-димер 3387 нг/мл (норма до 250), фибриноген 1,6 г/л.

По совокупности клинических и лабораторных данных у пациента диагностирован: Вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекциями. При морфологическом исследовании костного мозга подтвержден гемофагоцитоз.

В течение 3-х недель проводилась терапия дексаметазоном в начальной дозе 10 мг/м² и постепенным снижением расчетной дозы каждые 7 дней 10—5—2,5 мг/м² в/в, инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) Октагам 0,5 г/кг дважды, продолжен ацикловир 30 мг/кг/сутки в/в, цефтриаксон, дезинтоксикационная терапия. На



Рисунок 1. Пациент К., 8 лет. Диагноз: Вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с ЭБВ- и ЦМВ-инфекциями. Гепатоспленомегалия



Рисунок 2. Рентгенограмма легких: усиление легочного рисунка, преимущественно в нижних медиальных отделах, инфильтрат за тенью сердца

Таблица 1. Диагностические критерии гемофагоцитарного синдрома (НЛН — 2004 г.)

Подтвержденная молекулярной диагностикой мутация PRF1 или MUNC13-4
Лихорадка $\geq 38,5 > 7$ дней
Спленомегалия, гепатомегалия
Цитопении в 2-х и более линиях <ul style="list-style-type: none"> Гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$/л Нейтрофилы $< 1 \times 10^9$/л
Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия <ul style="list-style-type: none"> Триглицериды $\geq 2,0$ ммоль/л Фибриноген $\leq 1,5$ г/л
Ферритин ≥ 500 мкг/л
Растворимый CD25 (растворимый рецептор IL-2) ≥ 2500 ед/мл
Снижение активности НК-клеток
Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

5 сутки лечения купирована фебрильная лихорадка, к 10 дню — явления цитолиза, на 14 день — гематологические нарушения (Hb 111 г/л, PLT 414×10^9 /л, WBC $7,7 \times 10^9$ /л, п/я 2%, с/я 29, (нейтрофилы $2,387 \times 10^9$), л 57%, м 12%, СОЭ 20 мм/час). Через 3 недели на ЭХО-КГ, УЗИ внутренних органов — данных за полисерозиты не выявлено, отсутствие инфильтратов на рентгенограмме легких. На 30 сутки в удовлетворительном состоянии пациент выписан на амбулаторное наблюдение. В течение последующих 6 месяцев реактивации ЭБВ и ЦМВ не отмечено, маркеров ГФС не выявлялось.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие вторичного ГФС, ассоциированного с ЭБВ и ЦМВ. Следует отметить, что проявления ЭБВ-ассоциированного ГФС могут варьировать от системного воспаления, купирующегося на фоне адекватной противовирусной и противовоспалительной терапии, до тяжелых вариантов гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, требующих трансплантации костного мозга. В литературе представлен ряд публикаций, демонстрирующих роль ЭБВ в развитии X-связанного лимфопролиферативного синдрома [6]. Столь широкий спектр вариантов течения наиболее вероятно объясняется особенностями патогенеза: персистенцией не только в В-лимфоцитах (где ЭБВ взаимодействует со специфическим рецептором CD21), но и, в первую очередь, персистенцией в Т-лимфоцитах и естественных киллерах (НК-клетках). Это приводит к выработке ряда цитокинов: интерлейкина 1 бета (ИЛ-1 β), интерферона — гамма (ИФН- γ), фактора некроза опухоли — альфа (ФНО- α), растворимого ИЛ-2-рецептора (CD25 +), ИЛ 12, опосредованно ведущих к активации тканевых макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ — 1, 6, 10, 18. Гиперпродукцией последних объясняется большинство клинических и ла-

бораторных проявлений ГФС: лихорадка, гипофибриногенемия, гипертриглицеридемия, гиперферритинемия, гемофагоцитоз, отечный синдром, поражение центральной нервной системы [2, 3]. Одним из лабораторных методов, позволяющих дифференцировать тяжелое течение ИМ и дебют ГЛГ, является ПЦР диагностика с количественным определением ДНК ЭБВ в Т-лимфоцитах и НК-клетках [7].

Отрицательная динамика течения болезни наблюдавшегося нами пациента К., с изменением характера лихорадки, нарастанием спленомегалии, гепатита, вовлечением внутренних органов, увеличением уровня ферритина, триглицеридов, гипофибриногенемия, дали основание к пересмотру диагноза в пользу развития вторичного ГФС. Сочетание сходных клинических и лабораторных проявлений ИМ и гемофагоцитарного синдрома создает трудности в диагностике последнего, это усугубляется и отсутствием критериев ЭБВ-ассоциированного ГФС. Для верификации используются диагностические критерии НЛН-2004 г. (табл. 1), опирающиеся на молекулярную генетику и патоморфологическую диагностику гемофагоцитоза [8].

Для постановки диагноза требуется наличие пяти из восьми критериев. В реальной клинической практике, врач нередко ориентируется на наличие феномена гемофагоцитоза в костном мозге, тогда как многие тяжелые случаи ГФС могут протекать и без данного патоморфологического проявления [2]. Разработанные для диагностики ГЛГ критерии НЛН-2004 г. объединяют лабораторные и клинические проявления, характерные для конкретной выборки пациентов с первичным ГФС, что лимитирует верификацию диагноза вторичного ГФС, затрудняя его раннюю диагностику.

Терапия ЭБВ-ассоциированного ГФС основана на сочетании применении противовирусных и иммуносупрессивных препаратов, направленных на подавление гиперцитокинемии и включающих, согласно протоколу НЛН-2004, дексаметазон, циклоспорин А, этопозид [9, 10]. В публикациях последних 10 лет представлен опыт успешного использования биологической терапии ритуксимабом, вызывающего деплецию В-лимфоцитов, обладающих тропностью к ЭБВ [11–13]. Chellapandian D. с соав. наблюдали 42 пациента с Эпштейна-Барр-ассоциированным ГЛГ, получавших комплексную терапию согласно протоколу НЛН — 2004 г. и инфузии ритуксимаба (в среднем 3 инфузии в дозе 375 мг/м²/инфузию). Через 2–4 недели от введения ритуксимаба у 43% больных определялось снижение вирусной нагрузки (от 114 200 копий до 225) и уровня ферритина (с 4260 до 1149 мкг/л), отражающего активность воспаления [12].

Достигнутый в нашем наблюдении к 10 дню лечения дексаметазоном и ВВИГ клинический и лабораторный ответ, позволил избежать применения этопозида и циклоспорина А. Вопрос об обоснованности терапии ВВИГ при ГФС остается дискуссионным. Продемонстрированный клинический случай является подтверждением возможности купирования ГФС на фоне применения дексаметазона.

зона и ВВИГ на ранних этапах заболевания, а также у пациентов с уровнем ферритина < 10 000 мкг/л, как показателя более легкого течения [14].

Таким образом, у пациентов с герпесвирусными инфекциями при наличии симптомокомплекса в виде длительной фебрильной лихорадки, прогрессирующего лимфопролиферативного синдрома, цитопениях, высоком уровне ферритина, коагуляционных нарушениях, необходимо исключить гемофагоцитарный синдром. В терапевтической тактике следует руководствоваться рекомендациями HLH 2004, однако на ранних этапах возможно успешное применение адекватной ГК-терапии в сочетании с инфузиями внутривенного иммуноглобулина. В случаях развития ГФС у иммунокомпрометированных пациентов и тяжелого варианта течения, целесообразна совместная курация с гематологом.

Литература/References:

1. Масчан М.А., Полтавец Н.В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной педиатрии // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8 № 2. С. 15–21.
Maschan M.A., Poltavets N.V. [Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics] // *Pediatric Pharmacology*. 2011. T. 8, № 2. S. 15–21. (In Russ).
2. Jordan M.B., Allen C.E., Weitzman S., Filipovich A.H., McClain K.L. [How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis] // *Blood*. 2011. 13, № 118(15). P. 4041–52.
3. Fisman D.N. [Hemophagocytic syndromes and infection] // *Emerg Infect Dis*. 2000. № 6(6). P. 601–8.
4. Fox C.P., Shannon-Lowe C., Gothard P., Kishore B., Neilson J., O'Connor N., Rowe M. [Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults characterized by high viral genome load within circulating natural killer cells] // *Clin Infect Dis*. 2010. 1, № 51. P. 66–9.
5. Анохин В.А., Фаткуллина Р.Г., Акчурина Л.Б. Гемофагоцитарный синдром и герпесвирусные инфекции // Инфектология. 2012. Т. 4, № 1. с. 81–84.
Anohin V.A., Fatkulina R.G., Akchurina L.B. [Hemophagocytic syndrome and herpes virus infections] // *Jurnal Infektologii*. 2012. T. 4, № 1. S. 81–84. (In Russ).
6. Marsh R., Madden L., Kitchen B., Mody R., McClimon B., Jordan M. B., et al. [XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease] // *Blood*. 2010. 116(7). P. 1079–1082.
7. Kasahara Y., Yachie A., Takei K., Kanegane C., Okada K., Ohta K., et al. [Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection] // *Blood*. 2001. 15, 98(6). P. 1882–8.
8. Henter J.I., Horne A., Aricó M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S., et al. [HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis] // *Pediatr Blood Cancer*. 2007. №48(2). P. 124–31.
9. Imashuku S., Tabata Y., Teramura T., et al. [Treatment strategies for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH)] // *Leuk Lymphoma*. 2000. №39. P. 37–49.
10. Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T., Kinugawa N., Kato M., Sako M., et al. [Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis] // *J Clin Oncol*. 2001. №19. P. 2665–73.
11. Balamuth N.J., Nichols K.E., Paessler M., Teachey D.T. [Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy for EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2007. № 29(8). P. 569–73.
12. Chellapandian D., Das R., Zelly K., Wiener S.J., Zhao H., Teachey D.T., et al. [Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens] // *Br. J. Haematol*. 2013. №8,162(3). P. 376–82.
13. Goudarzipour K., Kajiyazdi M., Mahdaviyani A. [Epstein-Barr Virus-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis] // *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2013. № 7(1). P. 42–45.
14. Emmenegger U., Frey U, Reimers A. [Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes] // *Am J Hematol*. 2001. № 68. P. 4–10.

Клиническое наблюдение течения энцефалита при ветряной оспе у детей

О. Г. КИМИРЛОВА¹, Г. А. ХАРЧЕНКО¹, А. А. КИМИРЛОВ²

ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет¹,
ГБУЗ Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги², Астрахань,
Российская Федерация

В статье представлены клиника, особенности течения и исходы энцефалитов, вызванных вирусом ветряной оспы. Показано, что включение в комплексную терапию аномальных нуклеозидов Ацикловир и его производных, иммуноглобулина для внутривенного введения способствует выходу больных из критических состояний с обратным развитием патологического процесса.

Ключевые слова: ветряная оспа, энцефалит, клиника, лечение

Clinical Observation Current Varicella Encephalitis in Children

O. G. Kimirilova¹, G. A. Harchenko¹, A. A. Kimirilov²

Astrakhan State University Russian Ministry of Health¹,
Regional Infectious Clinical Hospital², Astrakhan, Russian Federation

The article presents the clinical picture, the course and outcome of encephalitis caused by the varicella-zoster virus. It is shown that the inclusion in the complex therapy of abnormal nucleoside (Acyclovir and its derivatives), intravenous immunoglobulin, promotes the release of patients from critical conditions to reverse the development of the pathological process.

Keywords: varicella-zoster, encephalitis, clinic, treatment