

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ И ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

В.А. Анохин¹, Г.Р. Фаткуллина¹, Л.Б. Акчурина²

¹ Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Казань

² Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан, Казань

Hemophagocytic syndrome and herpes virus infections

V.A. Anokhin¹, G.R. Fatkullina¹, L.B. Akchurina²

¹ Kazan State Medical University of Health Ministry of Russia, Kazan

² Kazan Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan

Резюме. Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией — состояние, опасное для жизни, характеризующееся длительной лихорадкой, гепатоспленомегалией, цитопенией (преимущественно эритроцито- и тромбоцитопенией). Процесс связан с пролиферацией и активацией гистиоцитов, приводящей к патологическому фагоцитозу клеток периферической крови. Системная воспалительная реакция проявляется развитием недостаточности вовлеченных в процесс органов. Описываются два случая гемофагоцитарного синдрома, связанных с цитомегаловирусной и Эпштейна — Барр-вирусной инфекцией.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр.

Введение

Динамично развивающаяся полиорганная недостаточность у пациентов с выраженными гематологическими изменениями представляет серьезные диагностические трудности для врача-инфекциониста. Нередко первичная оценка объективного материала не позволяет в какой-либо мере объяснить остро возникшую в организме катастрофу. В подобного рода ситуациях всегда целесообразно оценивать процесс с точки зрения возможного развития гемофагоцитарного синдрома.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (НЛН), или гемофагоцитарный синдром (ГФС), проявляется лихорадкой, полиорганной патологией с развитием недостаточности вовлеченных в процесс органов (чаще печени и почек), возможным отечно-асцитическим синдромом и обязательным патологическим гемофагоцитозом (поглощением собственных форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и их предшественников). Традиционно считается, что морфологической основой формирования этого синдрома (как и любого другого гистиоцитоза) является характерный пролиферативный процесс в моноцитарно-макрофагальной системе. Харак-

Abstract. Infection-associated hemophagocytic syndrome is a life-threatening condition characterized by prolonged fever, hepatosplenomegaly, and cytopenia—most commonly, thrombocytopenia and anemia. It is characterized by proliferation and activation of benign histiocytes, causing dysfunction of various organs. Herein, we report about two clinical cases of hemophagocytic syndrome, associated with cytomegalovirus and Epstein — Barr virus.

Key words: hemophagocytic syndrome, cytomegalovirus, Epstein — Barr virus.

терная патолого-анатомическая картина определяется преимущественным вовлечением в реакцию того или иного клеточного элемента, гено- и фенотипическими особенностями организма и доминированием либо процессов пролиферации, либо массивной альтерации пораженных тканей [1 — 4]. Связано это с тем, что моноциты и макрофаги в рамках кровяной системы формируют клеточную линию — систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Именно СМФ (важная составляющая врожденного иммунитета) является своеобразным биологическим фильтром крови и лимфы, удаляющим нерастворимые, генетически чужеродные, токсичные соединения, а также микроорганизмы, опухолевые и инфицированные вирусами клетки, бактериальные токсины, метаболиты, циркулирующие иммунные комплексы. Способность клеток лимфогистиоцитарного ряда активно участвовать в процессах фагоцитоза проявляется и в патологических реакциях, в том числе гемофагоцитоза [3, 5]. Второй фактор, в определенной мере объясняющий возникшую катастрофу, — участие элементов СМФ в продукции биологически активных соединений — цитокинов. Именно гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неконтро-

лируемой системной воспалительной реакции с некрозом тканей, геморрагическим синдромом и динамично нарастающей цитопенией.

Известно, что НЛН ассоциирован с отдельными опухолевыми и семейно-наследственными заболеваниями. В связи с последней особенностью принято выделять лимфогистиоцитоз первичный, связанный с генетическим, наследуемым дефектом функции макрофагов, и вторичный, ассоциированный с необычной реакцией организма на вирусную или бактериальную инфекцию [6]. Диагноз первичного ГФС устанавливается на основании учета случаев заболевания в семейном анамнезе, у близких родственников и родителей больного [7].

«Вторичный лимфогистиоцитоз», или «гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией», как показали наблюдения, часто сочетается как с хронической Эпштейна – Барр-вирусной (ЭБВ, EBV) инфекцией с рядом лимфопролиферативных заболеваний, так и с ее острым вариантом течения – инфекционным мононуклеозом [1, 8, 9]. В основе ЭБВ-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома – активация моноцитов и тканевых макрофагов, вызванная гиперпродукцией лимфоцитами, инфицированными ЭБВ, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) – «цитокиновый шторм». Хроническая инфекция проявляется широким спектром патологических явлений, в том числе и не рассматриваемых в отечественной практике как инфекционные.

В клинической картине болезни преобладают такие симптомы, как интермиттирующая лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, панцитопения или выраженная анемия, печеночная дисфункция, коагулопатия и т.д. Для постановки диагноза достаточно наличие 5 из 8 нижеперечисленных симптомов [3]: лихорадка выше 38,5°C продолжительностью более 7 дней; спленомегалия; цитопения более чем в 2 линиях: гемоглобин ниже 90 г/л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы меньше 1×10^9 /л; гипертриглицеридемия (свыше 2 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л); ферритин сыворотки выше 500 мкг/л; sCD25 более 2500 Ед/л; снижение активности НК-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах и ликворе.

Приводим пример двух клинических случаев гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с возбудителями семейства герпес-вирусов.

Клинический случай 1

Ребенок 7 лет поступает в детский инфекционный стационар на 13-й день болезни с жалобами на стойкую длительную лихорадку (в пределах

фебрильных цифр), боли в горле, повторную рвоту и желтуху. Диагноз направления – «Острый вирусный гепатит А?». При поступлении больного состояние его расценивается как тяжелое за счет проявлений общей интоксикации и признаков печеночной недостаточности. Также обращал на себя внимание выраженный лимфопролиферативный синдром, который постепенно нарастал в динамике заболевания. Выявлялась полиадения шейной группы лимфоузлов, увеличение множественных подчелюстных, над- и подключичных, локтевых, паховых лимфатических узлов, гепатоспленомегалия (печень выступала из-под реберного края до + 10 см, селезенка + 4 см).

За время госпитализации в течение 27 дней состояние больного ухудшалось за счет развившейся полиорганной недостаточности (ПОН), стойкой гипертермии (до 39°C). Появился геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, петехий на коже и слизистых.

Основные лабораторные показатели: эритроциты $1,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 83 г/л, тромбоциты 90×10^9 /л, лейкоциты $1,4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $0,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 54 мм/ч, фибриноген 0,88 г/л, ПТИ 48%, ферритин сыворотки 650 мкг/л. Антитела к цитомегаловирусу и вирусам простого герпеса не обнаружены. Не обнаружены маркеры инфекций вирусов гепатитов А, В и С.

Маркеры хронической ЭБВ-инфекции: на 17-й день болезни ПЦР крови EBV (+), IgM VCA (+), IgG EBNA (+), IgG EAEB (-).

Проводилось лечение: цефазолин, цефтазидим, свежезамороженная плазма (СЗП), иммуноглобулин в/в, глюкозо-солевые растворы, гипотиазид, верошпирон, виферон, преднизолон 1 мг/кг/сут. Однако состояние больного ухудшалось. Изменение терапевтической тактики (20-й день болезни) дало положительный эффект: была увеличена доза преднизолона в 3 раза (3 мг/кг/сут), отменены антибиотик и виферон, назначен ганцикловир.

Прогноз при вторичном ГФС, ассоциированном с ЭБВ-инфекцией, всегда сложен. Достаточно часто процесс заканчивается фатально (в 35% случаев). Сходство клиники ГФС с первичными, генетически детерминированными заболеваниями (синдромы Дункана, Пуртильо, Грисцелли) определяет, как правило, и сходную терапевтическую тактику (в частности, использование глюкокортикоидов, цитостатиков, ритуксимаба и этопозида).

В приведенном клиническом примере ситуацию удалось взять под контроль. После смены терапевтической тактики на второй же день максимальный уровень суточной температуры не превысил 38°C. В течение последующих 3 недель состояние больного постепенно улучшалось: к 35-

му дню болезни нормализовалась температура, исчезли проявления геморрагического синдрома, практически купировался отечно-асцитический синдром, нормализовались лабораторные показатели. На 43-й день болезни выписан с удовлетворительным самочувствием, на фоне двукратного увеличения уровня АЛТ. Серологический профиль через месяц наблюдения показал реверсию по ЭБВИ; биохимический анализ крови пришел в норму. В течение года обострений процесса не наблюдалось.

Клинический случай 2

Девочка 12 лет обратилась на 3-й день болезни с жалобами на слабость и повторную рвоту. В день поступления родители ребенка заметили желтушность кожи и склер, усилилась боль в животе. Госпитализирована с диагнозом «вирусный гепатит А?». На 4-й день болезни в клиническом анализе крови эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 124 г/л, лейкоциты — $4,3 \times 10^9/л$, СОЭ 4 мм/ч. В биохимическом анализе крови: билирубин — 301,0 мкмоль/л (прямой 209,2, непрямой 91,8), АЛТ 1111,9 нмоль/л, амилаза крови 14,9 МЕ/л.

Через 10 дней пребывания в стационаре после кратковременного улучшения состояние вновь ухудшилось: возобновились боли в животе, усилилась головная боль, стала нарастать желтуха (цвет кожи приобрел зеленоватый оттенок). В биохимическом анализе крови: билирубин общий 390 мкмоль/л (прямой — 275, непрямой — 115), АЛТ — 1486 нмоль/л, АСТ — 495 нмоль/л, фибриноген 0,9 г/л. ОАК: эритроциты — $4,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $8,2 \times 10^9/л$, гемоглобин — 144 г/л, СОЭ — 2 мм/ч. Маркеры гепатитов А, В, С, D не обнаружены. Резкое ухудшение произошло на 22-й день болезни: сформировалась клинически выраженная полиорганная недостаточность, отмечались геморрагический синдром, нарушение белкового обмена (гипопротеинемия и отечный синдром), экзикоз I–II степени. На 24-й день болезни проведена пункция костного мозга: костный мозг беден клеточными элементами и представлен преимущественно зрелыми лимфоцитами и клетками эритроцитарного ряда. При обзорном просмотре встречаются макрофаги с фагоцитированными эритроцитами и нормобластами; увеличено количество стромальных элементов (ретикулярных клеток, фибробластов). Увеличено количество плазматических клеток до 8%. Миелоидный росток резко сужен, представлен единичными гранулоцитами. Свободно лежащие тромбоциты в малом количестве, расположены единично. Эритроидный росток раздражен, с признаками дизэритропоэза. На 28-й день болезни в клиническом анализе крови: эритроциты — $2,1 \times 10^{12}/л$, гемо-

глобин — 64 г/л, гематокрит — 19%, тромбоциты $100 \times 10^9/л$, лейкоциты — $1,3 \times 10^9/л$, СОЭ — 3 мм/ч. В сыворотке выявлены антитела к антигенам вируса простого герпеса (IgG); цитомегаловируса IgM и IgG, антитела к вирусу краснухи IgM сомнительны, IgG — положительны. Исследование на ВЭБ-инфекцию не проводилось. На 32-й день болезни: состояние девочки очень тяжелое, с явным ухудшением. Переведена на ИВЛ. Отмечается выраженное нарастание количества свободной жидкости в брюшной полости. В общем анализе крови: эритроциты — $1,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 62 г/л, гематокрит — 18%, тромбоциты — $90 \times 10^9/л$. На 33-й день болезни летальный исход.

Заключение

Следует отметить, что ГФС, не являясь частым патологическим состоянием, может иметь место при различных инфекционных заболеваниях, неопластических процессах, аутоиммунных нарушениях. Наиболее изученным в настоящий момент является ГФС, ассоциированный с ЭБВ-инфекцией, являющийся результатом моноклональной пролиферации Т-лимфоцитов и чрезмерной активации макрофагов. Распознавание ГФС, ассоциированного с другими патогенами, такими как туберкулез, лейшманиоз, сепсис, тиф, особенно важно, поскольку вероятен феномен мимикрии под злокачественный процесс. Дальнейшее изучение этого реактивного синдрома и успешная его коррекция связаны, прежде всего, с изучением биологии активации макрофагов.

Литература

1. Малашенкова, Н.К. Клинические формы хронической Эпштейна — Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / Н.К. Малашенкова [и др.] // *Лечащий врач*. — 2003. — № 9. — С. 32–38.
2. Охотникова, Е.Н. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике / Е.Н. Охотникова [и др.] // *Здоровье ребенка*. — 2008. — № 4 (13). — С. 131–138.
3. Brusa, S. Haemophagocytosis proposal of diagnostic algorithm based on perforin excretion / S. Brusa [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2002. — V. 119 (1). — P. 180–188.
4. Favara, B.E. Contemporary classification of histiocytic disorders. / B.E. Favara [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — V. 29. — P. 157–166.
5. Fisman, D.N. Hemophagocytic syndromes and infection. / D.N. Fisman // *Emerging Infectious Disease*. — 2000. — V. 6 (6). — P. 601–608.
6. Масчан, М.А. Гемофагоцитарный синдром в клинике инфекционных болезней. / М.А. Масчан // *Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сборник аннотированных докладов*. — 2010. — С. 85–88.
7. Henter, J.I. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. / J. Henter I. [et al.] // *Hematol. Oncol. clin.* — 1998. — V. 12. — N.6. — P. 417–433.
8. Okuda, T. Reactive hemophagocytic syndromes responded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy / T. Okuda, Y. Yumoto // *Rinsho Ketsueki*. — 1997. — V. 38 (8). — P. 657–662.

9. Yamashita, S. Severe chronic active Epstein- Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis. / S.Yamashita, C. Murakami, Y. Izumi // Psychiatry Clin. Neurosci. — 1998. — V. 52 (4). — P. — 449 — 452.

10. Одинец, Ю.В. О клинко-морфологической сущности гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. / Ю.В. Одинец, А.Ф. Ручко // Одеський медичий журнал. — 2009. — № 4 (114). — С. 37 — 40.

Авторский коллектив:

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор; тел.: 267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru;

Фаткулина Гузель Роальдовна — ассистент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России, к.м.н.; тел.: 267-80-06, e-mail: ftkguzel@mail.ru;

Акчурина Лилия Булатовна — врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан, тел.: 236-84-47, e-mail: chulpan190885@mail.ru.