

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269

# Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией

Г.С. Карпович<sup>1,2</sup>, А.Е. Шестаков<sup>1</sup>, Е.И. Краснова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3», Новосибирск, Россия

## РЕЗЮМЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа вследствие мутаций в генах, контролирующих цитолитическую функцию, что приводит к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и развитию системного воспалительного ответа. ГЛГ является крайне тяжелой патологией, протекающей с поражением многих органов и систем. В ряде случаев пациентам с ГЛГ требуется неотложная помощь в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В статье обсуждаются вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения ГЛГ. Выявлена связь вторичного ГЛГ с герпесвирусными инфекциями. ГЛГ характеризуется рядом неспецифических признаков, что осложняет диагностику данного состояния, особенно на ранних стадиях, приводя к неоднозначному прогнозу. Представлены собственные клинические наблюдения развития вторичного ГЛГ, индуцированного герпесвирусной микст-инфекцией у двух пациенток детского возраста. Приведенные клинические наблюдения характеризуются одновременно и как проявления острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр и цитомегаловирусом, и как симптомы ГЛГ, удовлетворяющие диагностическим критериям заболевания, представленным в статье. Для выбора адекватной терапии необходимо провести качественную комплексную диагностику с привлечением гематологов, ревматологов, онкологов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, инфекционные болезни, герпесвирус, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, гематология, микст-инфекция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карпович Г.С., Шестаков А.Е., Краснова Е.И. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):262–269. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269.

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with herpes infection

G.S. Karpovich<sup>1,2</sup>, A.E. Shestakov<sup>1</sup>, E.I. Krasnova<sup>1</sup><sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a potentially fatal disease affecting multiple organs and systems which is induced by the dysregulation of the immune response due to mutations in the genes controlling cytolytic function. This leads to the abnormal activation of cytotoxic T cells, monocytes/macrophages, and the development of a systemic inflammatory response. In some cases, patients with HLH require emergency therapy in intensive care or resuscitation units. The article highlights the issues of HLH etiopathogenesis, its clinical, diagnostic and treatment aspects. As association was found between secondary HLH and infections caused by the herpesvirus group. The diagnosis of this condition is challenging because of its nonspecific symptoms, especially in early stages of the disease, which leads to an uncertain prognosis. The authors present case reports of two pediatric patients with secondary HLH induced by herpesvirus mixed infection. The clinical cases were characterized by the manifestations of acute dual infection with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, and HLH symptoms that were consistent with the diagnostic criteria of the disease described in the article. For selecting an adequate therapy, it is necessary to conduct high-quality comprehensive diagnostic testing with the involvement of hematologists, rheumatologists, and oncologists.

**KEYWORDS:** hemophagocytic lymphohistiocytosis, infectious diseases, herpes virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, hematology, mixed infection.

**FOR CITATION:** Karpovich G.S., Shestakov A.E., Krasnova E.I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with herpes infection. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):262–269 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269.

## ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — это заболевание, обусловленное дисфункцией иммунной системы, сопровождающееся неконтролируемой активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, аккумуляцией их в пораженных органах и развитием системного воспалительного ответа [1]. ГЛГ впервые был описан

в 1939 г. Scott и Robb-Smith [2]. На протяжении практически 80 лет данное заболевание считалось исключительно наследственным и характерным только для детей. На данный момент с уверенностью можно утверждать, что ГЛГ может развиваться в любом возрасте, а реализация процесса зависит как от наличия генетических аномалий, так и от триггерных факторов [3].

## ГЛГ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА

Распространенность ГЛГ широко варьирует в зависимости от географического региона. При этом, по данным литературы, в Техасе выявляется 1 случай на 100 000 детей до 18 лет, в Швеции — 1 случай на 50 000 новорожденных [4], в Японии — 3,42 на 1 000 000 [5]. В Турции встречаемость ГЛГ составляет 7,5 на 10 000 ввиду высокой вероятности близкородственных браков, что ведет к увеличению частоты генетических поломок, проявляющихся дефектом белка перфорина [6]. Данных о заболеваемости ГЛГ в России недостаточно [1].

Основной причиной ГЛГ является дефект адекватного контроля воспалительных сигналов, что ведет к неконтролируемой гиперцитокинемии, клинически манифестирующей развитием гепатита, коагулопатии, цитопении, поражением ЦНС, деструкцией костной ткани, лимфопролиферацией и другими проявлениями вплоть до развития синдрома полиорганной недостаточности. ГЛГ характеризуется высокой летальностью, которая в отсутствие своевременного лечения достигает 95% [7–8].

Традиционно принято выделять две основные формы ГЛГ: первичную, которая имеет место в результате документально установленного генетического дефекта цитотоксической функции Т-клеточного звена иммунитета; вторичную, характеризующуюся нарушением регуляции иммунного ответа вследствие приобретенных дефектов или на фоне инфекционного, аутоиммунного либо онкологического процесса без распознаваемой генетической аномалии [1, 7].

Непосредственно к первичной форме относятся: семейный ГЛГ; пигментные заболевания, связанные с ГЛГ; X-сцепленные лимфопролиферативные синдромы (1-го и 2-го типов), а также группа первичных иммунодефицитов с наличием высокой восприимчивости к тяжелому течению инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). В таблице 1 приведены основные гены, дефект которых обуславливает появление той или иной формы ГЛГ [8].

В свою очередь, к причинам вторичной формы относятся: инфекционные агенты, в частности: ДНК-вирусы (ВЭБ, цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирус); внутриклеточные патогены (лейшманиоз, клещевые инфекции); сезонные инфекции (грипп) и социально значимые заболевания (туберкулез); онкологические заболевания, среди которых наибольшее значение имеют гемобластозы; аутоиммунные патологии, например ювенильный ревматоидный артрит. Однако среди перечисленных триггеров ГЛГ одним из ключевых является группа герпетических инфекций [1–8].

Герпетические инфекции относятся к самым распространенным вирусным заболеваниям. Так, по данным ВОЗ, ВЭБ инфицировано примерно 55–60% детей раннего возраста. К периоду совершеннолетия данный показатель до-

стигает 80–90% [9]. Если говорить о ЦМВ-инфекции, то показатели серопозитивности населения составляют от 20% до 95% в разных странах мира. При этом внутриутробное инфицирование плода у женщин с первичной ЦМВ-инфекцией во время беременности достигает 30–50%, но только у 5–18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВ-инфекция. Серологические маркеры ЦМВ, перенесенной внутриутробно или постнатально, выявляются у 40–60% детей в первые 5 лет жизни [10].

Наличие ВЭБ- и ЦМВ-инфекции, а также их сочетанное течение могут приводить к сложным иммунологическим взаимодействиям, в результате которых возможны формирование как селективного иммунодефицита, так и гиперергической иммунной реакции. ВЭБ-инфекция выступает одним из основных этиологических факторов развития вторичного ГЛГ. По данным E. Ishii et al. [11], 40% всех вторичных ГЛГ относятся к ВЭБ-индуцированным. В основе ГЛГ лежит специфическое связывание ВЭБ с CD21-рецептором на поверхности CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, НК-клеток, в результате чего возможен неконтролируемый выброс цитокинов и, как следствие, развитие феномена «цитокинового шторма» [12]. Еще один механизм развития вторичного ГЛГ связан с дефектом цитотоксической активности Т-лимфоцитов и НК-клеток, участвующих в негативной регуляции иммунного ответа посредством экзоцитоза специфических гранул, осуществляющих индукцию апоптоза [13]. Указанные механизмы ведут к генерализованной активации иммунокомпетентных клеток, в частности к активации системы мононуклеаров, что впоследствии приводит к их диссеминированному неконтролируемому распространению и аккумуляции в органах и тканях с дальнейшим развитием органной дисфункции.

На фоне вышеперечисленных изменений развивается гемофагоцитарный синдром, характеризующийся наличием лихорадки, рефрактерной к НПВП и антибактериальной терапии (АБТ), лимфопролиферативного синдрома, угнетения как минимум двух ростков кроветворения с возможным развитием геморрагического синдрома (нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза), а также метаболических нарушений [14, 15]. При этом по данным биопсии костного мозга и/или лимфатических узлов выявляется главный патоморфологический признак заболевания — гемофагоцитоз зрелых клеточных элементов.

Заболевание ГЛГ встречается довольно редко, отличается выраженной тяжестью и высоким уровнем летальности. Развитие подобного состояния зачастую требует серьезного диагностического поиска, с применением широкого спектра лабораторно-инструментальных методов обследования, а также междисциплинарного подхода, с привлечением специалистов в области гематологии, онкологии, ревматологии. Кроме того, до настоящего времени насто-

**Таблица 1.** Основные гены, дефект которых обуславливает появление различных форм ГЛГ

**Table 1.** Abnormal variants in the genes identified as main causes of different HLH forms

Форма ГЛГ / HLH form	Гены / Genes
Семейный ГЛГ / Familial HLH	<i>PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2</i>
Пигментные заболевания, связанные с ГЛГ / Pigmentary disorders associated with HLH	<i>RAB27A, LYST, AP3B1</i>
X-сцепленные лимфопролиферативные синдромы (1-го и 2-го типов) / X-linked lymphoproliferative diseases (XLP-1 and XLP-2)	<i>SH2D1A, XIAP, NLRG4, CDC42</i>
Первичный иммунодефицит с наличием высокой восприимчивости к тяжелому течению ВЭБ-инфекции Primary immunodeficiency with severe EBV susceptibility disorders	<i>MAGT1, ITK, CD27, CD70, CTPS1, RASGRP1</i>

рожденность врачей практического здравоохранения относительно возможности развития инфекционно обусловленного ГЛГ остается недостаточной, что часто приводит к поздней диагностике и несвоевременному назначению адекватной терапии. В связи с этим мы приводим описание двух клинических случаев развития ГЛГ, ассоциированного с герпетической инфекцией, у детей.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка К., 1 год. *Эпидемиологический анамнез* не отягощен.

*Анамнез заболевания.* Заболела остро 02.10.2019, когда впервые поднялась температура до 38,1 °С, появился сухой кашель. Осмотрена участковым педиатром, назначена бронхолитическая терапия. Хронология наблюдения: 07.10.2019 отмечается появление отделяемого из наружного слухового прохода, лихорадка сохраняется; 08.10.2019 осмотрена оториноларингологом, назначена АБТ — амоксициллин, а местно в наружный слуховой проход — ципрофлоксацин; 10.10.2019 появился жидкий стул до 15 раз, температура тела до 39 °С; 13.10.2019 в связи с некупируемой длительной лихорадкой, а также отсутствием положительной динамики на фоне АБТ бригадой скорой медицинской помощи ребенок был госпитализиро-

ван в ГБУЗ НСО «ГДКБСМП». В условиях стационара было проведено клиничко-лабораторное исследование, по результатам которого выявлены лимфопролиферативный синдром, повышенный уровень трансаминаз, выраженная гуморальная активность. Отмечалось повышение температуры тела до 39,6 °С. Была исключена острая хирургическая патология. Для дальнейшей диагностики и лечения 17.10.2019 пациентка переведена в ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3».

*Объективно при поступлении.* ЧДД 28 в минуту; ЧСС 128 в минуту; температура 37,4 °С. Состояние тяжелое. Кожный покров бледного цвета. В зеве — умеренная гиперемия, гипертрофия небных миндалин 2-й степени, гнойные налеты с двух сторон, снимаются легко. Лимфатические узлы: увеличение подчелюстных, передних шейных до 1,0 см, тугоэластической консистенции, подвижность сохранена. Аускультативно в легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца тоны звучные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, правильной формы. Печень увеличена + 4 см из-под края реберной дуги, селезенка увеличена + 4 см из-под края реберной дуги. Дизурических явлений не отмечается, диурез адекватен. Неврологический статус без особенностей.

Динамика лабораторных показателей пациентки К. представлена в таблице 2. С учетом данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных исследований был

**Таблица 2.** Лабораторные показатели пациентки К., 1 год

**Table 2.** Laboratory test results of patient K., 1 year old

Исследование / Test	Дата / Date												
	17.10	22.10	28.10	01.11	11.11	21.11	29.11	02.12	06.12	12.12	17.12	18.12	
Клинический анализ крови Complete blood count													
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л / Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	3,9	4,1	4,1	4,2	4,7	4,8	3,6	3,8	3,7	3,3	2,7	4,3	
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	96	96	98	101	110	109	87 гипо-хромия / hypochromia	95	89	78	62	104	
Гематокрит, % / Hematocrit, %	27	28	28	30	35	34	25	27	25	21	18	29	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /l	16,4	10,1	7,3	6,5	11,6	19,6	5,5	5,5	7,6	14,2	15,5	25	
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	34	27	13	37	61	65	67	71 ТЗН+ TGN+	62 ТЗН+ TGN++	69 ТЗН+ TGN+	72 ТЗН+ TGN+	86 ТЗН+ TGN+	
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	43	54	71	50	35	22	14	27	32	27	11	6	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Thrombocytes, 10 <sup>9</sup> /l	197	205	287	302	523	181	283	370	360	527	349	201	
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	15	14	14	12	12	15	23	20	18	24	27	27	
Атипичные мононуклеары Atypical mononuclear cells	16	10	8	5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Биохимия крови / Blood biochemistry	Дата / Date												
	18.10	23.10	05.11	11.11	18.11	26.11	02.12	10.12	12.12			17.12	
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	178	109	22	22	12	-	6	6	-	-	-	4	
АСТ, Ед/л / AST, U/l	188	174	30	16	10	-	18	22	-	-	-	12	
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	12,7	2	12,2	2	-	64,4	17	60	79	-	-	125	
ГГТП, Ед/л / GGTP, U/l	216	-	-	95	62	-	47	-	-	-	-	-	
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ТЗН — токсическая зернистость нейтрофилов.

**Note.** Here and in table 2: BSR, blood sedimentation rate, ALT, alanine aminotransferase, AST, aspartate aminotransferase, CRP, C-reactive protein, GGTP, gamma glutamyl transpeptidase; TGN, toxic granulated neutrophils.



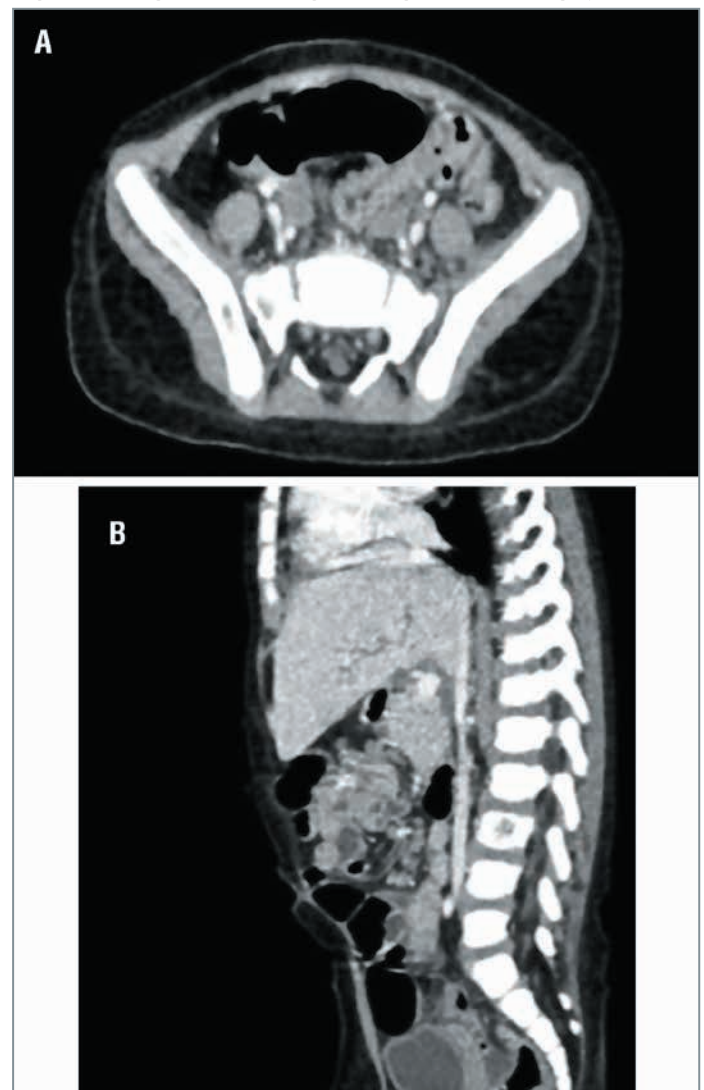
сформулирован предварительный диагноз: «Инфекционный мононуклеоз неуточненный типичный тяжелой степени тяжести. Двусторонний гнойный отит». В связи с наличием характерных клинических проявлений заболевания ребенок был обследован на наличие ВЭБ- и ЦМВ-инфекции с помощью серологических и молекулярно-генетических методов. Были обнаружены ВЭБ VCA IgM, IgG, EA IgG, ЦМВ IgM, IgG, ПЦР крови, мочи на ДНК ЦМВ (+). Указанные показатели ранней ассоциации ВЭБ- и ЦМВ-инфекции продолжали регистрироваться вплоть до 26.11.2019.

С учетом выраженного интоксикационного синдрома с резистентной к НПВП лихорадкой, лимфопролиферативного синдрома, признаков гуморальной активности по данным лабораторных методов обследования была назначена АБТ препаратом широкого спектра (цефепим), а 18.10.2019, 21–22.10.2019 — терапия глюкокортикоидами (ГКС) в дозировке 2 мг/кг по преднизолону. 25.10.2019 на фоне терапии отмечено снижение интенсивности клинических проявлений интоксикации, лимфопролиферативный синдром без динамики, в связи с чем была отменена АБТ. В качестве профилактики возникновения вторичной грибковой инфекции назначен флуконазол в возрастной дозировке. 04.11.2019 в связи с наличием сочетанной ВЭБ- и ЦМВ-инфекции принято решение о назначении специфической противовирусной (ацикловир) и иммунозаместительной (иммуноглобулин антицитомегаловирусный) терапии. 05.11.2019 в связи с нарастанием интоксикационного синдрома и уровня острофазовых белков сыворотки крови вновь назначена терапия ГКС. К 18.11.2019 на фоне проводимой терапии отмечена отрицательная динамика, характеризующаяся прогрессированием лимфопролиферативного синдрома с диффузными изменениями печени и селезенки по данным УЗИ; по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) выявлен полисерозит. Терапия продолжена без изменений. В связи с длительной ГКС-терапией было принято решение о назначении антибактериальных препаратов широкого спектра действия в целях профилактики вторичного инфицирования. 25.11.2019 ввиду отсутствия эффекта от терапии противовирусный препарат заменен на ганцикловир, отменена терапия ГКС.

По результатам инструментальных методов исследований выявили следующие изменения. УЗИ ОБП от 13.10.2019: признаки гепатоспленомегалии, деформации желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы и селезенки, реактивная гиперплазия портальных лимфоузлов, указанные изменения сохранялись без существенной динамики вплоть до 16.12.2019. МСКТ ОБП от 18.11.2019: КТ-признаки умеренной спленомегалии, умеренного расширения толстой кишки, долихосигмы, незначительного количества выпота в полости перикарда и плевральных полостях, небольшой пупочной грыжи. МСКТ ОБП от 08.12.2019: КТ-признаки остеолитической деструкции тел позвонков, крестца, подвздошной кости, перипортальной инфильтрации, гепатоспленомегалии, умеренное расширение толстой кишки, долихосигмы. МСКТ головного мозга: без патологии. МСКТ ОГК: диффузное снижение пневматизации задних отделов и верхушек легких, единичные небольшие участки уплотнения легочной ткани в заднебазальных отделах правого легкого. МСКТ ОГК от 18.12.2019: диффузное снижение пневматизации задних отделов и верхушек легких, единичные небольшие участки уплотнения легочной ткани в заднебазальных от-

делах правого легкого. Незначительное количество выпота в полости перикарда и плевральных полостях. Лимфаденопатия надключичных, яремных, околоушных лимфоузлов с двух сторон, увеличение размеров тимуса, разрежение костной ткани грудных позвонков. МСКТ ОБП: гепатоспленомегалия, добавочная доля селезенки, перегиб желчного пузыря, лимфаденопатия паракавадных, аортокавадных и парааортальных лимфоузлов, очаги остеолитической деструкции в телах поясничных позвонков L1–L5, крестца, подвздошной кости, отмечается отрицательная динамика (см. рисунок).

Поскольку данные изменения можно рассматривать в качестве септического процесса, был назначен антибактериальный препарат меропенем. 10.12.2019 проведена пункция костного мозга. Тяжесть клинической картины и явные признаки гуморальной активности потребовали назначения комбинированной антибактериальной (цефтаролина фосамил), противогрибковой (флуконазол)



**Рисунок.** Данные МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости пациентки К., 1 год.

A — признаки остеолитической деструкции крестца и подвздошных костей; B — признаки остеолитической деструкции тел поясничных позвонков

**Fig.** Images of multi-spiral CT of the chest and abdominal organs of patient K., 1 year old.

A, signs of osteolytic destruction of the sacrum and ilium; B, signs of osteolytic destruction of the lumbar vertebral bodies

и иммунозаместительной (иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA]) терапии. 17.12.2019 выраженное ухудшение состояния: анемия тяжелой степени. Было принято решение о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проводилась трансфузия эритроцитарной массы, повторная инфузия иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA]. На фоне терапии положительная динамика не отмечалась. Результаты пункции костного мозга от 10.12.2019: наличие гемофагоцитирующих макрофагов, гипертрофия эритрона и гранулоцитарного ростка, токсическая зернистость нейтрофилов ++. Сформулирован окончательный диагноз: «Инфекционный мононуклеоз типичный ВЭБ и ЦМВ-этиологии (ИФА на ВЭБ: обнаружены ВЭБ VCA IgM+, ВЭБ VCA IgG+; ИФА на ЦМВ: обнаружены IgM+, в крови — ДНК ЦМВ) тяжелой степени тяжести, период реконвалесценции. Осложненный: вторичный гемофагоцитарный лимфоцитоз. Остеолитическая деструкция тел Th7, L1, L3, L5, боковой массы S1 крестца справа, а также сопоставленного отдела правой подвздошной кости. Полисерозит. Пупочная грыжа. Долихосигма».

Ребенок для дальнейшего лечения переведен в гематологический стационар, начата полихимиотерапия по протоколам лечения ГЛЛ. Индукция ремиссии достигнута. Проводится динамическое наблюдение с целью определения необходимости проведения трансплантации костного мозга.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 2 года. *Эпидемиологический анамнез.* У отца ребенка левосторонняя пневмония, не исключена COVID-19 этиология.

*Анамнез настоящего заболевания.* Заболела остро 22.06.2020, отмечалось повышение температуры до 38 °С. Лечение симптоматическое — без эффекта. 25.06.2019 осмотрена участковым педиатром. Назначен клинический анализ крови, по данным которого обнаружен нейтро-

фильный лейкоцитоз, гемоглобин 80 г/л (анемия средней степени тяжести). Назначен умифеновир, амоксициллин. С 26.06.2019 по 29.06.2019 отмечались нарастание лихорадки до 39,5 °С, слабость, сонливость, недомогание. 29.06.2019 на приеме у педиатра был произведен повторный ОАК — результаты без динамики, в связи с чем 30.06.2019 ребенок госпитализирован в ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3».

*Объективно при поступлении.* ЧДД 29 в минуту; ЧСС 130 в минуту. Температура 38,0 °С. Состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледного цвета, на коже спины определяется гемангиома (на учете у онколога с 2019 г.). В зеве умеренная гиперемия, гипертрофия небных миндалин 1-й степени, налетов нет. При пальпации лимфоузлов обнаруживается увеличение подчелюстных, передних шейных до 1,0 см, тугоэластической консистенции, подвижность сохранена. Аускультативно в легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца отмечаются приглушение I тона, систолический шум на верхушке. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена + 2 см из-под края реберной дуги, селезенка увеличена + 4 см из-под края реберной дуги. Дизурических явлений не отмечается, диурез адекватен. Неврологический статус без особенностей. Учитывая данные эпидемиологического анамнеза, клинических и лабораторных исследований, сформулирован предварительный диагноз: «Острая инфекция верхних дыхательных путей, фарингит средней степени тяжести. Анемия средней степени тяжести. Инфекционный мононуклеоз? Контакт по COVID-19?». Учитывая эпидемиологическую обстановку на момент поступления, принято решение о госпитализации пациентки в отделение COVID-19 с последующим проведением специфического обследования.

Данные лабораторных методов исследования пациентки Б. при поступлении, а также их последующая динамика представлены в таблице 3. С учетом клинических проявлений заболевания ребенок был обследован

**Таблица 3.** Лабораторные показатели пациентки Б., 2 года  
**Table 3.** Laboratory test results of patient B., 2 years old

Показатель / Parameter	Дата / Date				
	01.07.2020	06.07.2020	11.07.2020	14.07.2020	16.07.2020
Клинический анализ крови / Complete blood count	01.07.2020	06.07.2020	11.07.2020	14.07.2020	16.07.2020
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л / Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	3,5	3,0	3,9	3,5	3,2
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	78	69	90	81	76
Гематокрит, % / Hematocrit, %	23	22	27	24	22
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /l	15	23	19	19,4	25
Нейтрофилы, % / Neutrophiles, %	81	<b>82 ТЗН ++ / TGN+</b>	80	85	<b>76 ТЗН + / TGN+</b>
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	17	7	10	9	20
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Thrombocytes, 10 <sup>9</sup> /l	310	211	206	284	300
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	55	45	39	25	33
Биохимия крови / Blood biochemistry	Дата / Date				
	02.07.2020	06.07.2020	08.07.2020	11.07.2020	15.07.2020
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	16	15	8	-	60
АСТ, Ед/л / AST, U/l	21	25	22	-	42
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	125	206	203	125	61
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	-	-	-	1,76	-
Прокальцитониновый тест, нг/мл / Procalcitonin test, ng/ml	-	-	-	0,53	-

на наличие ВЭБ- и ЦМВ-инфекции при помощи выявления серологических маркеров, а также геномов возбудителей в крови методом ПЦР. По результатам серологических методов в сыворотке обнаружены специфические антитела (IgM VCA, IgG VEA) к ВЭБ и ЦМВ, а также ДНК ВЭБ и ЦМВ в крови методом ПЦР, что позволило верифицировать микст-герпесвирусную этиологию заболевания. Впоследствии трехкратно получена отрицательная ПЦР мазков из носо-/ротоглотки на РНК SARS-CoV-2, что позволило исключить COVID-19.

Ввиду интоксикационного синдрома, признаков гуморальной активности по данным биохимического анализа крови начата АБТ препаратом широкого спектра действия (цефотаксим). К 06.07.2020 в динамике отмечено нарастание анемического синдрома с прогрессированием вплоть до тяжелой степени тяжести, что потребовало коррекции трансфузией отмытой эритроцитной массы. Также по результатам лабораторных исследований сохраняется гуморальная активность, отмечается нарастание концентрации белков острой фазы в сыворотке крови, в клиническом анализе крови — нарастание лейкоцитоза, нейтрофилии. Помимо этого, клинически отмечается нарастание интоксикационного синдрома: температура тела до 39,5 °С, к НПВП рефрактерна. Ввиду вышеперечисленных изменений было принято решение о смене АБТ и переходе на резервную группу антибактериальных препаратов, 07.07.2020 назначен меропенем.

Учитывая выраженность лимфопролиферативного синдрома, проведено *инструментальное обследование*: УЗИ ОБП, МСКТ ОГК и ОБП. По данным УЗИ регистрировались эхопризнаки гепатоспленомегалии, реактивных изменений структуры печени, почек, лимфаденопатии, добавочной дольки селезенки, умеренного двустороннего гидрокаликоза. МСКТ ОГК: отсутствие очаговых и инфильтративных изменений легких и увеличения внутригрудных лимфатических узлов. МСКТ ОБП: выраженная спленомегалия, умеренное увеличение высоты правой доли печени, дополнительных образований в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено, лимфаденопатия парааортальных и аортокавадных лимфатических узлов.

С учетом ВЭБ- и ЦМВ-этиологии заболевания с 07.07.2020 была назначена этиотропная терапия валганцикловиром. На 11.07.2020 состояние без динамики на фоне проводимой терапии. Ввиду выраженного лимфопролиферативного синдрома, а также сохраняющегося интоксикационного синдрома 11.07.2020 принято решение о назначении системных ГКС в дозировке 2 мг/кг по преднизолону. На фоне ГКС-терапии отмечалась краткосрочная положительная динамика в виде снижения воспалительной активности и интоксикационного синдрома. Несмотря на положительную динамику, к 14.07.2020 наблюдалось повторное появление лихорадочной реакции, нарастание гуморальной активности, сохранение лимфопролиферативного синдрома без существенной динамики, а также серологических маркеров ранней фазы течения ВЭБ-инфекции.

Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне проводимой комплексной терапии, 16.07.2020 проведена пункция периферического лимфатического узла с последующим гистологическим и иммунохимическим исследованием — обнаружено замещение ткани лимфоузлов макрофагальными клетками с наличием гемофагоцитов. С учетом

данных биопсии сформулирован окончательный клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз типичный (ВЭБ- и ЦМВ-этиологии (ИФА на ВЭБ: обнаружены ВЭБ VCA IgM+, в крови — ДНК ВЭБ и ЦМВ) тяжелой степени, период реконвалесценции. Осложненный: вторичный ГЛГ».

Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в гематологический стационар для проведения полихимиотерапии по протоколам лечения ГЛГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше клинические наблюдения демонстрируют высокую сложность диагностики, а также крайне обширный спектр нозологий, с которыми приходится дифференцировать данную патологию. Ввиду относительно невысокой распространенности [5–7], а также отсутствия эпидемиологических данных о ГЛГ в России это заболевание редко выявляется своевременно, особенно если речь идет о постинфекционном варианте течения. В приведенных клинических наблюдениях рассматриваются варианты ГЛГ, индуцированные герпесвирусами, характеризующиеся одновременно как явления острой ВЭБ и ЦМВ-инфекции и как симптомы ГЛГ. Удовлетворяют диагностическим критериям ГЛГ следующие симптомы [16]:

- ♦ лихорадка 38,5 °С >7 дней;
- ♦ спленомегалия (печень выступает более чем на 3 см из-под края реберной дуги);
- ♦ цитопения в двух и более клеточных линиях периферической крови (гемоглобин <90 г/л, тромбоциты <100×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы <1×10<sup>9</sup>/л);
- ♦ гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: триглицериды >2,0 ммоль/л или >3SD, фибриноген <1,5 г/л;
- ♦ ферритин >500 мкг/л;
- ♦ сывороточное содержание CD25-молекул >2500 Ед/л;
- ♦ снижение активности NK-клеток крови;
- ♦ гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе.

Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие как минимум четырех критериев из перечисленных.

В продемонстрированных клинических наблюдениях в условиях приемного отделения инфекционного стационара у пациенток отмечались явные признаки ВЭБ-инфекции в виде интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов, а также различные варианты гематологических сдвигов по данным ОАК, непосредственно анемический синдром, а также лимфопения (клиническое наблюдение 2), что дает основание врачу установить диагноз ВЭБ-инфекции без расширения диагностического поиска.

При госпитализации, ввиду наличия признаков бактериальной инфекции по данным ОАК в первом случае и явных клинических критериев инфекционного мононуклеоза с наличием атипичных мононуклеаров во втором случае, было принято решение о назначении АБТ, на фоне которой не отмечалось положительной динамики, нарастала гуморальная активность (по данным лабораторных методов обследования), а также активность интоксикационного и лихорадочного синдромов. В связи с подозрением на генерализованный воспалительный процесс и отсутствием эффекта от АБТ было решено на-



значить терапию системными ГКС в виде дексаметазона в иммуносупрессивной дозе. На фоне терапии отмечалось снижение маркеров гуморальной активности, положительная динамика по интоксикационному синдрому, а также замедление прогрессирования анемического синдрома. В обоих случаях по данным серологических и молекулярно-генетических методов исследования была верифицирована микст-инфекция (ВЭБ и ЦМВ).

Из-за особенностей патогенеза ВЭБ является одним из основных триггеров развития вторичного ГЛГ, при инфицировании осуществляющим специфическое связывание с CD21-рецепторами NK-, T-, B-клеток, что ведет к гиперактивации иммунокомпетентных клеток с развитием феномена «цитокинового шторма». Гиперцитокинемия обуславливает неконтролируемую пролиферацию и избыточную функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального звена с развитием гемофагоцитарного синдрома и признаков органной дисфункции. Стоит отметить, что реализация данных нарушений возможна, вероятно, у генетически предрасположенных лиц, имеющих наследственный дефект цитотоксических гранул, отвечающих за негативную иммунную регуляцию.

Вышеперечисленные особенности объясняют адекватность применения ГКС, а также снижение активности воспалительного процесса как клинически, так и по данным лабораторных методов обследования на фоне терапии препаратами данного ряда. Этот факт можно объяснить непосредственно супрессивным действием ГКС на иммунокомпетентные клетки с подавлением их цитокинпродуцирующей функции. То есть при использовании ГКС в качестве патогенетической терапии происходит выключение одного из важнейших патогенетических механизмов ГЛГ — «цитокинового шторма».

Сложным вопросом дифференциального диагноза у первой пациентки являлось наличие признаков остеолитической деструкции в виде нескольких очагов, в частности тел Th7, L1, L3, L5, боковой массы S1 крестца справа, а также сонаправленного отдела правой подвздошной кости, что было расценено как очаги септического процесса, в связи с чем принято решение о назначении комбинированной АБТ препаратами из группы резерва (цефтаролина фосамил, меропенем) в возрастной дозировке. При этом на фоне проводимой терапии значимого положительного эффекта обнаружено не было. Также фактором, ставящим под сомнение течение септического процесса, является наличие уровня прокальцитонина 0,5 нг/мл.

Учитывая перечисленные особенности течения заболевания, консилиум врачей принял решение о проведении пункционной биопсии костного мозга и лимфоузлов с последующим гистологическим исследованием мазка в обоих случаях. Данное обследование стало ключевым моментом дифференциальной диагностики. В результате было обнаружено наличие феномена гемофагоцитоза, инфильтрация макрофагами с вытеснением других ростков кроветворения.

Пациентка К. в связи с ухудшением состояния, развитием анемии тяжелой степени и признаками гипоксии была переведена в ОРИТ для проведения интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии. После установления окончательного диагноза и стабилизации состояния пациентки было принято решение о переводе ее в гематологическое отделение для дальнейшей терапии. В результате лечения по протоколу HLH-2004 достигнута ремиссия.

Пациентка Б. после проведения пункционной биопсии и установления окончательного диагноза была госпитализирована в гематологическое отделение для начала полихимиотерапии по протоколам ГЛГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют пример того, что постинфекционный ГЛГ — это крайне тяжелая патология, ведущая к поражению многих органов и систем, в некоторых случаях требующая неотложной терапии в условиях ОРИТ. Сложность диагностики, обусловленная наличием первичного патологического процесса, представленного в первую очередь ВЭБ- и ЦМВ-инфекцией, является серьезной проблемой, требующей обсуждения и разработки рациональных стандартизированных подходов к диагностике данного состояния с целью своевременного выявления и начала соответствующей терапии. Еще один важный вопрос, который необходимо рассмотреть, — это возможность применения ГКС в терапии герпесвирусных инфекций, в частности ВЭБ- и ЦМВ-инфекции. Учитывая особенности патогенеза герпетических инфекций, их выраженную иммунотропность, важно использовать ГКС в иммуносупрессивной дозе при тяжелых и/или осложненных вариантах течения ВЭБ- и ЦМВ-инфекции как элемент патогенетической терапии. Данный фактор может осложнить диагностику ГЛГ, так как на фоне терапии ГКС при данном состоянии будет получен положительный ответ. При этом ГЛГ необходимо подозревать, когда имеются явные признаки ВЭБ-, ЦМВ- или микст-инфекции с тяжелым течением. Также важно с практической точки зрения критически относиться к нерациональному назначению АБТ, так как это может вести к неблагоприятным последствиям. Таким образом, для выбора адекватной терапии необходимо провести качественную комплексную диагностику с привлечением специалистов в области гематологии, ревматологии, онкологии.

## Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. М.; 2015.
2. Hardmeier T., Hedinger C., Thalmann H. Zur sogenannten histiozytären medullären Retikulose von Scott und Robb-Smith [On so-called Scott-Robb Smith histiocytic medullary reticulosis]. Schweiz Med Wochenschr. 1969;99(22):806–812 (in German.).
3. Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Annu Rev Pathol. 2018;13:27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
4. Henter J.I., Elinder G., Söder O., Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand. 1991;80(4):428–435. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x.
5. Ishii E., Ohga S., Tanimura M. et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. Med Pediatr Oncol. 1998;30(5):276–283. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199805)30:5<276::aid-mpo3>3.0.co;2-c.
6. Gürgey A., Göğüş S., Ozyürek E. et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. Pediatr Hematol Oncol. 2003;20(5):367–371. PMID: 12775534.
7. Rosado F.G., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. Am J Clin Pathol. 2013;139(6):713–727. DOI: 10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT.
8. Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2020;135(16):1332–1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.

9. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Карцева Т.В. и др. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей: клиническая характеристика, современные аспекты диагностики, дифференцированный подход к лечению. *Лечащий врач*. 2019;11:24–28.
10. Язык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. ГУ Научный центр здоровья детей РАМН. Цитомегаловирусная инфекция. *Практика педиатра*. 2009;10:5–12.
11. Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007;86(1):58–65. DOI: 10.1532/IJH97.07012.
12. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):283–294. DOI: 10.1016/s1040-8428(02)00119-1.
13. Li Z., Liu J., Man Y. et al. Analysis of cytokine risk factors in the early death of patients with secondary phagocytic lymphocytic histiocytosis. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2388–2398. PMID: 34017397.
14. Ramachandran S., Zaidi F., Aggarwal A., Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;64:53–57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
15. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:47. DOI: 10.3389/fped.2016.00047.

## References

1. Remyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A., Novichkova G.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. M.; 2015 (in Russ.).
2. Hardmeier T., Hedinger C., Thalmann H. Zur sogenannten histiozytären medullären Retikulose von Scott und Robb-Smith [On so-called Scott-Robb Smith histiocytic medullary reticulosis]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1969;99(22):806–812 (in German.).
3. Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
4. Henter J.I., Elinder G., Söder O., Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(4):428–435. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x.
5. Ishii E., Ohga S., Tanimura M. et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30(5):276–283. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199805)30:5<276::aid-mpo3>3.0.co;2-c.
6. Gürgey A., Göğüş S., Ozyürek E. et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(5):367–371. PMID: 12775534.
7. Rosado F.G., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(6):713–727. DOI: 10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT.
8. Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332–1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
9. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Kartseva T.V. et al. Epstein — Barr viral infection in children: clinical characteristic, modern aspects of diagnostics, differentiated approach to treatment. *Lechashchiy vrach*. 2019;11:24–28 (in Russ.).
10. Yatsyk G.V., Odinaeva N.D., Belyayeva I.A. GU Nauchnyy tsentr zdorov'ya detey RAMN. Cytomegalovirus infection. *Paediatrician practice*. 2009;10:5–12 (in Russ.).
11. Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007;86(1):58–65. DOI: 10.1532/IJH97.07012.
12. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):283–294. DOI: 10.1016/s1040-8428(02)00119-1.
13. Li Z., Liu J., Man Y. et al. Analysis of cytokine risk factors in the early death of patients with secondary phagocytic lymphocytic histiocytosis. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2388–2398. PMID: 34017397.

14. Ramachandran S., Zaidi F., Aggarwal A., Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;64:53–57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
15. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:47. DOI: 10.3389/fped.2016.00047.
16. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Карпович Глеб Сергеевич** — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-инфекционист ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3»; 630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81; ORCID iD 0000-0003-0982-6952.

**Шестаков Александр Евгеньевич** — ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-6402-6611.

**Краснова Елена Игоревна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-3168-9309.

**Контактная информация:** Карпович Глеб Сергеевич, e-mail: karpovich.gleb@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 14.07.2022.**

**Поступила после рецензирования 08.08.2022.**

**Принята в печать 31.08.2022.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Gleb S. Karpovich** — assistant of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; infectious disease physician of Children's City Clinical Hospital No. 3; 81, Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0982-6952.

**Aleksandr E. Shestakov** — resident of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6402-6611.

**Elena I. Krasnova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3168-9309.

**Contact information:** Gleb S. Karpovich, e-mail: karpovich.gleb@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 14.07.2022.**

**Revised 08.08.2022.**

**Accepted 31.08.2022.**