

## ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ: ТЕЧЕНИЕ, КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА, ИСХОД

Н. В. Климова, А. А. Гаус, А. А. Кузнецов, И. В. Бажухина

**Цель** – представить клинический случай гемофагоцитарного синдрома на фоне Эпштейна – Барр вирусной инфекции с точки зрения клинико-рентгенологической симптоматики. **Материал и методы.** Представлено клиническое наблюдение развития гемофагоцитарного синдрома, осложнившего инфекционный процесс, вызванный вирусом Эпштейна – Барр с нехарактерным развитием клинической картины. **Результаты.** В связи со сложностью верификации синдрома пациент с таким диагнозом зачастую остается без должного уровня терапии, что весьма часто приводит к летальному исходу. Это указывает на необходимость своевременной дифференциальной диагностики, которая в случае подтверждения синдрома дает пациенту шанс на выздоровление.

**Ключевые слова:** гемофагоцитарный синдром, вирус Эпштейна – Барр, многосрезовая компьютерная томография.

### ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС) известен довольно давно и впервые был описан в 1939 г. как «гистиоцитарный медуллярный ретикулоцитоз» [1]. Эта патология связана с нарушением функции иммунной системы и характеризуется гиперактивностью Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне низкой активности NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Затем активность Т-лимфоцитов также угнетается. ГФС – угрожающее жизни состояние, смертность при котором достигает 20 % [2].

До 1979 г. описаны лишь случаи ГФС у детей, которые классифицировали как группу наследственных патологий. Первичный ГФС рассматривался как редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией одного из четырех генов: PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2. Частота заболевания невелика – 1:50 000 новорожденных – и клинически может проявляться в очень раннем возрасте, обычно до 12–18 месяцев.

Начиная с 1979 г. меняется взгляд на ГФС, когда впервые было описано развитие синдрома у пациента

старше 16 лет, который протекал не менее тяжело, чем у детей [3]. С этого момента началось более углубленное изучение ГФС. В зарубежной литературе имеется достаточно много опубликованных материалов по случаям ГФС. Так, в 1995 г. было описано развитие ГФС на фоне кори, в 2000 г. представлены данные педиатрической практики о ГФС, ассоциированном с цитомегаловирусной инфекцией при лимфобластной лейкемии, а в 2010 г. – о ГФС на фоне герпетической инфекции.

Описаны наблюдения случаев ГФС у пациентов с тяжелыми формами гриппа и другими респираторно-вирусными инфекциями [4]. Имеется целый ряд публикаций о ГФС у больных птичьим гриппом и гриппом А/Н5N1 [5]. В большинстве наблюдений развитие ГФС и высокая летальность при этой патологии имеют этиологическую связь с осложнениями Эпштейна – Барр вирусной инфекции [6]. Поскольку вирус является потенциальным стимулятором активности иммуннокомпетентных клеток, в первую очередь моноцитов/макрофагов, то ГФС может осложнить течение любого

## HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME: COURSE, COMPLEX DIAGNOSTICS, OUTPUT

N. V. Klimova, A. A. Gaus, A. A. Kuznetsov, I. V. Bazhukhina

**The aim** of the study is to describe a clinical case of a hemophagocytic syndrome associated with the Epstein-Barr virus infection in view of clinical-radiological symptomatology. **Material and methods.** Presents a clinical observation of the development of haemophagocytic syndrome, which complicated the infectious process caused by the Epstein-Barr virus with an unusual development of the clinical picture. **Results.** Due to the complexity of verifying the syndrome, a patient with such a diagnosis often remains without the proper level of therapy, which very often leads to death. This indicates the need for a timely differential diagnostics, which, if the syndrome is confirmed, gives the patient a chance for recovery.

**Keywords:** haemophagocytic syndrome, Epstein-Barr virus, multislice computed tomography.

вирусного заболевания в любом возрасте. ГФС может также развиваться на фоне лимфопролиферативных и системных аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, первичных иммунодефицитов и наследственной метаболической патологии.

Для постановки диагноза первичного ГФС необходимо наличие пяти пунктов из диагностических критериев, разработанных согласно Рекомендациям международной научной группы изучения гистиоцитозов от 2004 г. (HLH-2004) [7–8]: мутация гена, кодирующего перфорин; лихорадка 38,5 °C и выше в течение 7 суток и более; спленомегалия (печень выступает более 3 см из-под края реберной дуги); цитопения с поражением не менее 2 (из 3) ростков кроветворения; падение гемоглобина ниже 90 г/л; тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ; нейтропения менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ ; гипертриглицеридемия более 3 ммоль/л; гипофибриногенемия менее 1,5 г/л; гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах или ликворе при низком уровне активности NK-клеток; гиперферритинемия более 50 мкг/мл; высокий уровень растворимого CD25; в биоптатах диффузная инфильтрация активированных макрофагов с гемофагоцитозом.

Использование критериев HLH-2004 целесообразно также и в диагностике вторичного ГФС, поскольку, по нашему мнению, они не противоречат клинической верификации заболевания.

Отсутствие в отечественной литературе достаточного количества информации о вторичном ГФС побуждает описать не только клинические проявления этого заболевания, но и данные лучевых методов исследования.

**Цель** – представить клинический случай гемофагоцитарного синдрома на фоне Эпштейна – Барр вирусной инфекции с точки зрения клинико-рентгенологической симптоматики.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентка Н. 25 лет, поступила в Сургутскую окружную клиническую больницу с жалобами на подъем температуры тела до 38–39 °C в течение трех недель, которую самостоятельно купировала жаропонижающими препаратами, ознобы, общую слабость, сухость и горечь во рту, тяжесть и дискомфорт в области живота, боли в околопупочной области. До настоящей госпитализации находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении другого медицинского учреждения, где получала антибактериальную терапию без эффекта.

Объективно при поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, температура тела 37,7 °C, повышенное питание – индекс массы тела (ИМТ) = 36,7 кг/м<sup>2</sup>. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не вздут, равномерно участвует в дыхании, незначительно болезненный в околопупочной и правой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень по нижнему краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул оформленный, без патологических примесей. Система органов дыхания, сердечно-сосудистая система, система мочеотделения без особенностей. Менингеальных знаков и очаговой неврологической симптоматики нет.

С подозрением на мезаденит пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение, где были проведены неинвазивные и малоинвазивные методы обследования.

По данным ультразвукового исследования брюшной полости были выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, проявляющиеся повышением эхогенности ее ткани. После проведения мультисрезовой компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства (МСКТ ОБП и ЗП) с внутривенным болюсным контрастированием были выявлены увеличение размеров поджелудочной железы, нечеткие контуры ее хвоста, картина «туманной брыжейки» вокруг хвоста железы, в воротах селезенки, межпечельно и паранефрально (рис.1).



а



б

Рис.1. Мультисрезовая компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: а – артериальная фаза сканирования, признаки отека панкреатита, парапанкреатита и мезаденита, симптом «туманной брыжейки», б – артериальная фаза сканирования спустя 2 месяца

В дальнейшем при лабораторном обследовании отмечались анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение прямого билирубина и его фракций, трансаминаз и ферритина, а по данным метода полимеразной цепной реакции выявлен ДНК вируса Эпштейна – Барр в крови (до 362 копий на  $10 \times 5$  клеток).

На протяжении динамического наблюдения рентген-картина оставалась достаточно стабильной с небольшим нарастанием отека и инфильтрацией парапанкреатической клетчатки в виде снижения ее денситометрических характеристик, разрастания фиброзных элементов, появления линейной исчерченности и сосудистого полнокровия. Было отмечено увеличение размеров печени и признаки диффузных изменений ее ткани. Отдаленных жидкостных скоплений выявлено не было (рис. 1, б).

По истечении трех месяцев лечения с непродолжительным положительным эффектом стало наблюдаться резкое ухудшение состояния пациентки по всем витальным параметрам. Клинически отмечалась значительная отрицательная динамика. Отечные явления в поджелудочной железе и клетчатке, которые имели место в самом начале, трансформировались в фиброз этой зоны. По мере того, как «уходили» воспалительные явления в поджелудочной железе, нарастали явления гепатоспленомегалии и полисерозита. При МСКТ ОБП с болюсным внутривенным контрастированием отмечалась значительная гепатоспленомегалия, изменения рентгеновской плотности ткани печени (рис. 2), выраженный фиброз парапанкреатической клетчатки.



а



б

Рис. 2. Мультисрезовая компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства:  
а – значительная гепатоспленомегалия,  
б – фибрирование парапанкреатической клетчатки

Для дифференциальной диагностики этиологии гепатита была проведена бесконтрастная магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) (рис. 3), которая не выявила нарушения проходимости и структурных изменений гепатобилиарного тракта, что не подтвердило предположение о вторичном (гепатобилиарном) гепатите.

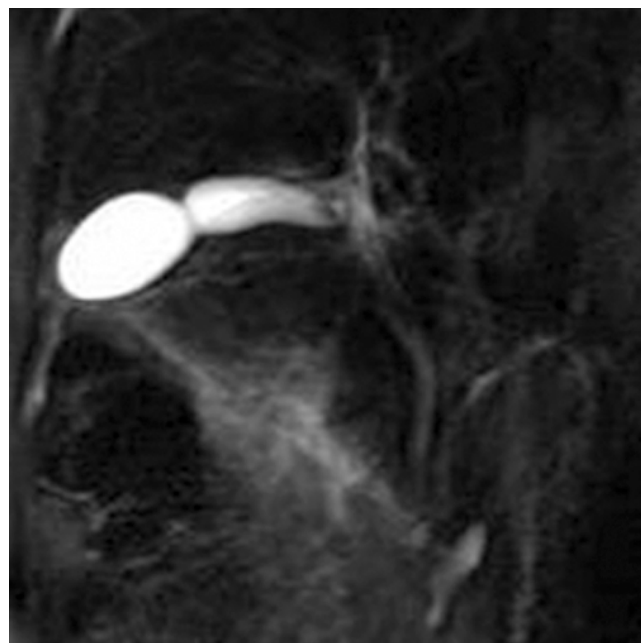
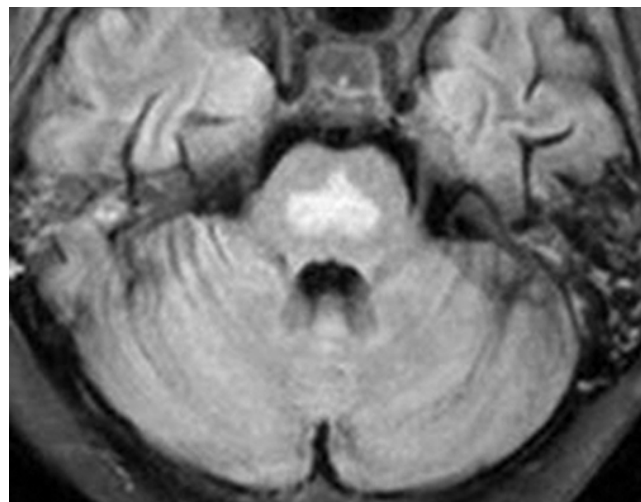
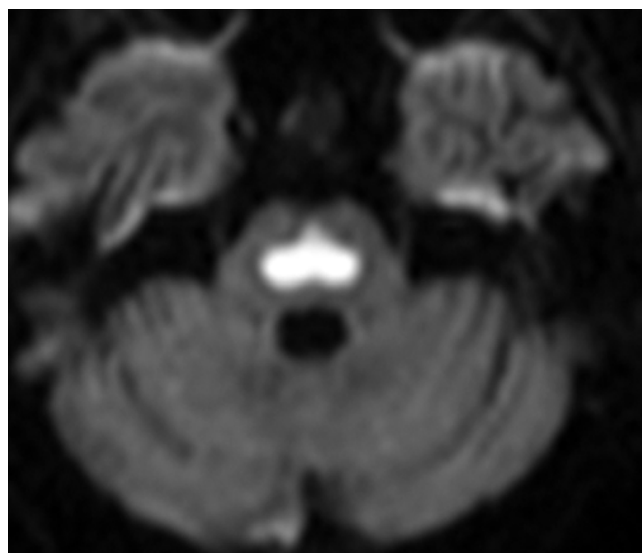


Рис. 3. Бесконтрастная магнитно-резонансная холангиопанкреатография, отсутствие нарушений проходимости желчных путей

Спустя месяц у пациентки диагностированы явления общемозговой и очаговой симптоматики в виде бульбарных нарушений, таких как поперхивания, нарушение глотания, снижение звучности голоса, незначительные симптомы дизартрии, в связи с чем пациентке была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Эти неврологические явления совершенно четко отразились на МР-картине. Визуализировался очаг измененного МР-сигнала с измененной диффузией, который был абсолютно симметричен и совершенно нехарактерен для МР-картины при ишемическом поражении головного мозга, что было расценено врачами рентгенологами как проявление дисметаболических или электролитных нарушений (рис. 4).



а



б

Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга, участок острой демиелинизации в стволе (дисэлектролитные нарушения):  
а – T2ВИ т1rm; б – DWI; в = 1 000

При этом параллельно изменениям в печени и головном мозге нарастали изменения в легких в виде интерстициального отека, который впоследствии перешел в альвеолярный, а затем этот процесс завершился тотальным фиброзированием легочной ткани (рис. 5).

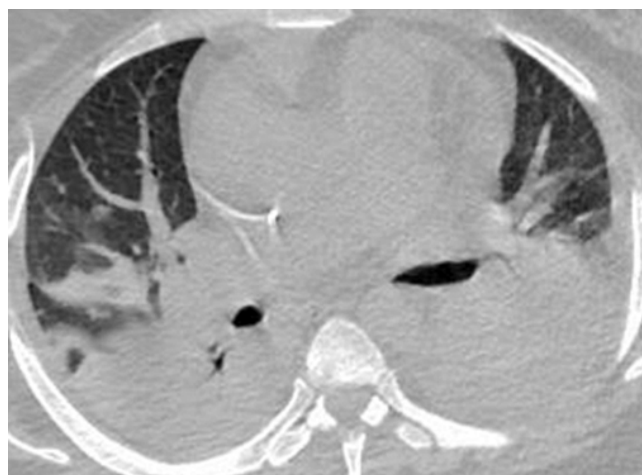


Рис. 5. Мультисрезовая компьютерная томография органов грудной полости, отек легких, явления фиброза, гидроторакс

Кроме того, нарастали явления полисерозита. Жидкость обнаруживалась в полости малого таза, брюшной полости, плевральной полости и в полости перикарда. Стремительно нарастали явления полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении представлено развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с Эпштейн – Барр вирусной инфекцией. Необходимо обратить внимание на то, что проявления Эпштейн – Барр вирусной инфекции, ассоциированной с гемофагоцитарным синдромом, могут значительно различаться: от тяжелых вариантов, при которых требуется трансплантация костного мозга, до системного воспаления, которое можно купировать противовоспалительной и противовирусной терапией.

### ВЫВОДЫ

Подведя итоги анализа данных научной литературы и конкретного клинического случая, необходимо заметить, что у пациентов с эпизодами длительной и некупирующейся лихорадки, цитопенией, высоким уровнем ферритина, прогрессирующим лимфопролиферативным синдромом, а также при коагуляционных нарушениях с явлениями вялотекущего неспецифического мезаденита, вялотекущего панкреатита, гепатита, гепатоспленомегалии (по данным мультисрезовой компьютерной томографии) необходимо исключать гемофагоцитарный синдром, так как раннее начало лечения имеет максимальную эффективность.

Врачам-клиницистам во время диагностического процесса у пациентов с неясным диагнозом необходимо пользоваться критериями HLH-2004, так как рентген-картина при гемофагоцитарном синдроме абсолютно неспецифична.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Scott R., Robb-Smith A. Histiocytic Medullary Reticulosis // Lancet. 1939. Vol. 2. P. 194–198.
2. Мазанкова Л. Н., Родионовская С. Р., Чебуркин А. А., Самитова Э. Р., Ворожбиева Т. Э. Гемофагоцитарный синдром в практике инфекциониста // Педиатрия. 2017. № 96 (4). С. 95–102.
3. Risdall R. J. Virus-associated Hemophagocytic Syndrome. A Benign Histiocytic Proliferation Distinct from Malignant Histiocytosis // Cancer. 1979. Vol. 44. P. 993–1002.

### REFERENCES

1. Scott R., Robb-Smith A. Histiocytic Medullary Reticulosis // Lancet. 1939. Vol. 2. P. 194–198.
2. Mazankova L. N., Rodionovskaya S. R., Cheburkin A. A., Samitova E. R., Vorobjieva T. E. Hemophagocytic Syndrome in Infectionists Practice // Pediatrics. 2017. No. 96 (4). P. 95–102. (In Russian).
3. Risdall R. J. Virus-associated Hemophagocytic Syndrome. A Benign Histiocytic Proliferation Distinct from Malignant Histiocytosis // Cancer. 1979. Vol. 44. P. 993–1002.

4. Шипилов М. В. Гемофагоцитарный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях // Журн. инфектологии. 2011. Т. 3, № 3. С. 12–17.
5. Henter J. I. Cytotoxic Therapy for Severe Avian Influenza A (H5N1) Infection // Lancet. 2006. Vol. 367, No. 9513. P. 870–873.
6. Родионовская С. Р., Алакаева И. Б., Цымбал И. Н. Вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с герпесвирусными инфекциями // Детские инфекции. 2015. № 4. С. 64–67.
7. Масчан М. А., Новичкова Г. А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 3. С. 66–75.
8. Потапенко В. Г., Потихонова Н. А., Байков В. В., Белогурова М. Б., Лисуков И. А., Климович А. В., Лапин С. В., Иванова М. О., Кравцова В. М., Подольцева Э. И., Медведева Н. Е., Афанасьев Б. В. Вторичный гемофагоцитарный синдром в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. 2015. № 8 (2). С. 169–184.
4. Shipilov M. V. Hemophagocytic Syndrome in Acute Respiratory Viral Infections // Journal Infectology. 2011. Vol. 3, No. 3. P. 12–17. (In Russian).
5. Henter J. I. Cytotoxic Therapy for Severe Avian Influenza A (H5N1) Infection // Lancet. 2006. Vol. 367, No. 9513. P. 870–873.
6. Rodionovskaya S.R., Alakaeva I.B., Tsymbal I.N. Secondary Hemophagocytic Syndrome Associated with Herpes Virus Infections // Children Infections. 2015. No. 4. P. 64–67. (In Russian).
7. Maschan M., Novichkova G. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // Current Pediatrics. 2009. Vol. 8, No. 3. P. 66–75. (In Russian).
8. Potapenko V. G., Potikhonova N. A., Baikov V. V., Belogurova M. B., Lisukov I. A., Klimovich A. V., Lapin S. V., Ivanova M. O., Kravtsova V. M., Podol'tseva E. I., Medvedeva N. V., Afanas'ev B. V. Secondary Hemophagocytic Syndrome in the Adult Patients. Literature Review and Authors' Experience // Klin. Onkogematol. 2015. No. 8 (2). P. 169–184. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Климова Наталья Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой многопрофильной клинической подготовки Медицинского института, Сургутский государственный университет; заведующая рентгенологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: knv@mail.ru.

**Гаус Анна Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки Медицинского института, Сургутский государственный университет; врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: gaa\_74\_78@mail.ru.

**Кузнецов Алексей Александрович** – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки Медицинского института, Сургутский государственный университет; врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: alesha1974@inbox.ru.

**Бажухина Ирина Владимировна** – аспирант кафедры хирургических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: biv.x.ray@gmail.com.

## ABOUT THE AUTHORS

**Natalia V. Klimova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Multiprofile Clinic Training Department, Medical Institute, Surgut State University; Head, Radiology Department, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: knv@mail.ru.

**Anna A. Gaus** – PhD (Medicine), Associate Professor, Multiprofile Clinic Training Department, Medical Institute, Surgut State University; Radiologist, Radiology Department, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: gaa\_74\_78@mail.ru.

**Aleksey A. Kuznetsov** – PhD (Medicine), Lecturer, Multiprofile Clinic Training Department, Medical Institute, Surgut State University, Radiologist, Radiology Department, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: alesha1974@inbox.ru.

**Irina V. Bazhukhina** – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: biv.x.ray@gmail.com.