

# Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна — Барр

Д.м.н. Ж.Б. Понежева<sup>1</sup>, А.А. Гришаева<sup>1,2</sup>, Т.И. Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

## РЕЗЮМЕ

Важность изучения проблемы Эпштейна — Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней и дифференциальной диагностики, особенностями клинического течения инфекции, отсутствием специфической профилактики и эффективной этиотропной терапии. Разнообразие клинических форм ЭБВИ, высокий риск осложнений, формирование иммунодефицитов различной степени выраженности определяют значение своевременной диагностики и адекватной тактики ведения пациентов, исход заболевания. Необходимо детальное и углубленное изучение иммунопатогенеза ЭБВИ для определения критериев прогноза течения заболевания, выявления иммунологических нарушений и иммуногенетических факторов предрасположенности к ЭБВИ-ассоциированным осложнениям, оптимизации терапии.

Лечение больных с любой формой ЭБВИ должно быть комплексным с учетом клинических проявлений, тяжести течения, периода болезни, что на практике бывает крайне трудно реализовать. Залог успешного лечения — своевременная диагностика, правильный и строго индивидуальный подход к этиотропной и патогенетической терапии с последующим персонализированным ведением конкретного больного. В статье приведены современные представления об особенностях иммунопатогенеза, диагностики и терапии ЭБВИ в зависимости от фазы заболевания и клинических форм. Представлены клинические примеры острой и хронической ЭБВИ.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна — Барр, хроническая Эпштейна — Барр вирусная инфекция, клинические формы, дифференциальная диагностика, этиотропная терапия, патогенетическая терапия, осложнения, клинические примеры.

**Для цитирования:** Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна — Барр. РМЖ. 2019;10:36–41.

## ABSTRACT

Clinical variants of Epstein — Barr virus infection

Zh.B. Ponezheva<sup>1</sup>, A.A. Grishaeva<sup>1,2</sup>, T.I. Popova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

<sup>2</sup>Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

The importance of Epstein — Barr virus (EBV) infection is accounted for by its high occurrence, specific tropism to immune cells, difficulties in early and differential diagnosis, specificities of the clinical course, and the lack of specific preventive measures and effective etiological treatment.

Considering the diversity of clinical variants of EBV infection, high risk of complications, and the development of immunodeficiency of various severity (these factors are responsible for the outcomes), early diagnosis and adequate management strategy are of great importance. Detailed and careful study of EBV immunopathogenesis is required to determine prognostic criteria, to reveal immunological abnormalities and immunogenetic factors of the predisposition to EBV-associated complications, and to optimize the treatment.

Treatment for any EBV variant should be complex and consider clinical manifestations, disease severity and stage. However, it could be difficult to implement these principles in practice. Early diagnosis, correct and individual (and then personalized) etiological and pathogenic treatment approaches are the key to successfully treating EBV infection. This paper addresses current views on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment for EBV infection depending on its stage and clinical variants. Clinical examples of acute and chronic EBV infections are discussed.

**Keywords:** Epstein — Barr virus, chronic Epstein — Barr virus infection, clinical variants, differential diagnosis, etiological treatment, pathogenic treatment, complications, clinical examples.

**For citation:** Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical variants of Epstein — Barr virus infection. RMJ. 2019;10:36–41.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями, которые достаточно широко распространены в человеческой популяции. Сложная по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами структура генома вирусов семейства герпеса обуславливает основные различия в их репликативном цикле. Гены, кодирующие структурные белки, составляют у герпесвирусов всего лишь 15%

ДНК, большую же часть генома составляют участки, ответственные за синтез регуляторных протеинов и ферментов, и именно эта особенность позволяет им реализовывать совершенно уникальную программу, включающую возможность латентного, персистентного и реактивированного состояния в инфицированном организме [1].

Особое место среди герпесвирусов занимает Эпштейна — Барр вирус (ЭБВ), которым инфицировано 95% населения и, как и все герпесвирусы, он способен поражать

практически все органы и системы организма, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции, склонные к реактивации в условиях иммуносупрессии. Активная пролиферация вируса во всех органах и системах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм в целом. Доказана ключевая роль ЭБВ в развитии таких заболеваний, как острый, хронический мононуклеоз, интерстициальный пневмонит, миокардит, гепатит, опухоли лимфоидной и эпителиальной тканей, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лейкоплакия языка и посттрансплантационные лимфопролиферативные осложнения.

## Проявления ЭБВИ

Наиболее известным и изученным проявлением Эпштейна — Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) является инфекционный мононуклеоз (ИМ). В настоящее время неясны иммунопатологические основы индивидуальных различий течения ИМ и его исходов. Клинические проявления, диагностика и лечение ИМ представлены в таблице 1.

Метаанализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний с участием 339 больных показал отсутствие эффекта от ацикловира у больных ИМ ЭБВ этиологии [5].

ЭБВ обладает множественными механизмами иммуносупрессии и ускользания от иммунного ответа в организме человека, что может приводить к формированию хронической ЭБВИ (ХЭБВИ) [6], в ходе которой иммунологические нарушения усугубляются, подавляется про-

дукция интерферонов, блокируются механизмы апоптоза, что формирует вторичный иммунодефицит, способствующий развитию аутоиммунных и опухолевых процессов у генетически предрасположенных лиц.

Клинические формы ХЭБВИ представлены в таблице 2.

Накоплено немало данных об этиологической роли ЭБВ в формировании синдрома хронической усталости, развитии системных васкулитов, специфического колита, имеются данные о триггерной роли ЭБВ в развитии рассеянного склероза и системной красной волчанки [15, 16].

Описаны такие кожные проявления ХЭБВИ, как гиперчувствительность к укусам комаров и световая оспа (Hydroa vacciniforme, HV) (см. табл. 2). Световая оспа — заболевание, характеризующееся развитием поэтапной полиморфной некротической сыпи на участках кожи, подверженных солнечному облучению. Заболевание зачастую носит семейный характер, однако у ряда пациентов при гистохимическом анализе поражений кожи имеет место инфильтрация Т-клетками, экспрессирующими малую РНК, кодируемую ЭБВ. Совпадение наличия ХЭБВИ и световой оспы (HV) может перерасти в развитие злокачественной лимфомы, которая была включена в классификацию ВОЗ 2008 г. как HV-подобная лимфома [14].

Активная ЭБВИ (см. табл. 2) может служить триггером для развития идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [17] — аутоиммунного гематологического заболевания, в основе которого лежит тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома. Характерными признаками данного заболевания являются множественные, полиморфные кровоизлияния в кожный покров и сли-

**Таблица 1.** Клиника, диагностика и лечение ИМ ЭБВ-этиологии

| Симптомы   | Диагностика   | Лечение  |
|--|---|--|
| <p>Острый тонзиллит, полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия, субклинический гепатит (характеризующийся умеренным повышением уровней печеночных трансаминаз), пятнисто-папулезная сыпь после приема препаратов пенициллинового ряда.</p> <p><i>Осложнения:</i><br/> <b>частые (&gt;1%):</b> обструкция дыхательных путей из-за воспаления ротоглотки, менингоэнцефалит, гемолитическая анемия, стрептококковый фарингит, тромбоцитопения;<br/> <b>редкие (&lt;1%):</b> конъюнктивит, гемофагоцитарный синдром, миокардит, нейтропения, панкреатит, перикардит, пневмонит, разрыв селезенки [2]</p> | <p>В общем анализе крови типично обнаружение лимфоцитоза (не менее 50% лимфоцитов) и наличие атипичных мононуклеаров (не менее 10 %) [2].<br/> Последовательное образование вирусспецифических антител классов IgM и IgG к белкам ЭБВ: капсидному антигену (VCA), раннему антигену (EA), ядерному антигену (EBNA).<br/> Обнаружение вирусной ДНК в крови методом ПЦР. Выделение вируса в большом количестве в первые 4–6 нед. после инфицирования [3, 4], которое снижается по мере выздоровления</p> | <p><i>Симптоматическая терапия:</i> нестероидные противовоспалительные препараты при лихорадке; антибактериальные препараты с возможным добавлением местных анестетиков для полоскания горла [2].<br/> Антибактериальная терапия у пациентов с ИМ целесообразна только при наличии вторичных антибактериальных осложнений (острый гнойный тонзиллит, пневмония и т. п.).<br/> Недопустимо назначение антибиотиков пенициллинового ряда (возможно развитие экзантемы).<br/> При ИМ назначение ацикловира [5] и антигистаминных препаратов нецелесообразно</p> |

**Таблица 2.** Формы и клинические проявления ХЭБВИ

| Форма     | Клинические проявления  | Осложнения   |
|-----------|---|--|
| Активная  | <p>Мононуклеозоподобный синдром.<br/> Колит [7].<br/> Системные васкулиты, кожно-некротический васкулит [8], васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [9], гранулематоз с полиангиитом [10], пурпура Шенлейн — Геноха [11].<br/> Поражение нервной системы: острый энцефалит, острая мозжечковая атаксия, острый диссеминированный энцефаломиелит, миелит и менингит [12].<br/> Гепатит [13].<br/> Волосатая лейкоплакия.<br/> Гиперчувствительность к укусам комаров.<br/> Световая оспа [14]</p> | <p>Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.<br/> Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром).<br/> Полиорганная недостаточность.<br/> Язва, перфорация желудочно-кишечного тракта.<br/> Аневризмы коронарной артерии.<br/> Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз</p> |
| Латентная | <p>Лимфопролиферативные заболевания: лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-клеточная и неходжкинские лимфомы.<br/> Назофарингеальная карцинома.<br/> Синдром хронической усталости</p>  |  |

зистые оболочки, а также кровотечения различной локализации (нос, десны и др.).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — одно из наиболее опасных, жизнеугрожающих осложнений ЭБВИ, основными симптомами которого являются: лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, геморрагический и отечный синдромы, желтуха, экзантема, гепатоспленомегалия, симптомы поражения центральной нервной системы (возбудимость, угнетение сознания, судороги, менингеальные знаки) [18]. Развитие ГЛГ сопряжено с расстройством иммунной регуляции в результате бесконтрольной активации и пролиферации макрофагов и Т-клеток, что проявляется избыточной продукцией цитокинов, воспалением и повреждением тканей. Выделяют первичный ГЛГ, характеризующийся наличием семейного анамнеза и определенного генетического дефекта, и вторичный ГЛГ, ассоциированный с инфекцией, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, а также иммунодефицитным состоянием [19].

Доказана ключевая роль ЭБВ в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Одной из ключевых лимфом, ассоциированных с ВЭБ, считается лимфома Беркитта [20]. Клиническими проявлениями лимфом служат увеличение лимфатических узлов, спленомегалия, цитопения, лихорадка. Считается, что наличие латентной ЭБВИ в эпителии носоглотки является ранней стадией патогенеза недифференцированной назофарингеальной карциномы [21].

## КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭБВИ

Диагностика ЭБВИ сложна и не всегда возможна в рутинной практике клинициста. Критериями диагностики ИМ ЭБВ-этиологии являются клинико-лабораторные данные (см. табл. 1). При этом оценка результатов серологического обследования имеет некоторые особенности. Так, не всегда первоначальная продукция IgM к VCA предшествует выработке антител класса IgG к VCA, возможно одновременное появление или полное отсутствие их выработки при иммуносупрессии у пациента с ЭБВИ. Может наблюдаться длительная (более 3–4 мес.) персистенция IgM к VCA (паст-инфекция). Наличие IgG к ранним антигенам (EA) не всегда свидетельствует о ранней стадии инфекции, они могут выявляться у 70% больных острым ИМ и у большинства здоровых доноров, а также при реактивации ЭБВИ [22, 23].

Методом ПЦР определяют ДНК ЭБВ в крови или другом биологическом материале (слюна, мазки из ротоглотки), а при необходимости и в биоптатах печени, лимфоузлов, слизистой кишечника и т. д.), но качественный анализ не позволяет в клинической практике отличить здоровое носительство от активной репликации вируса. В связи с этим некоторые исследователи указывают на необходимость использования количественного варианта ПЦР [3, 22, 23], при этом определение в пробе 10 копий ДНК ЭБВ (1000 ГЭ/мл в 1 мл образца) характеризуется как здоровое носительство, а выявление 100 и более копий (10000 ГЭ/мл в 1 мл образца) указывает на активную фазу ЭБВИ.

Критериями диагностики ХЭБВИ являются признаки инфицирования более 6 мес.: лихорадка, лимфаденопатия и спленомегалия (мононуклеозоподобный синдром), выраженное повышение титров антител к антигену вирусного капсида ЭБВ ( $VCA \geq 1:5120$ ) или ранним антигенам ( $EA \geq 1:640$ ), обнаружение ДНК ЭБВ в крови, ДНК, мРНК или белков вируса в пораженных тканях в отсутствие дру-

гой причины иммуносупрессии [23, 24]. Важно помнить о возможном отсутствии IgM при нарастании титров IgG к вирусным белкам.

Дополнительную информацию о течении инфекции можно получить с помощью иммуноблота. Иммуноблоттинг — это высокоспецифичный и высокочувствительный референтный метод, с помощью которого определяют широкий спектр вирусспецифических белков (p125, p65, p42, p41, p40, p33, p22), характеризующих определенную фазу заболевания. Так, выявление белка VCA 125 указывает на раннюю фазу инфекции; о поздней фазе течения инфекции свидетельствует обнаружение VCA 22, который выявляется одиночно или совместно с EBNA 1 (p-79), он длительно присутствует у перенесших заболевание и убедительно свидетельствует о перенесенной инфекции. Отмечается частое присутствие IgM p-45 и IgM p-79 при активном процессе [3]. Но, к сожалению, эти методы не совсем доступны в амбулаторной практике.

Таким образом, для постановки диагноза ЭБВИ, особенно ХЭБВИ, помимо проведения общеклинического обследования, необходимы серологические исследования специфических противовирусных антител, количественное определение ДНК вируса в различном биологическом материале и определение индекса авидности в динамике.

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭБВИ

Лечение любой формы ЭБВИ, а особенно ХЭБВИ, составляет большую проблему для современной медицины. До настоящего времени нет четких критериев, позволяющих прогнозировать исход первичного инфицирования ЭБВ, также нет патогенетически обоснованной схемы лечения больных ЭБВИ, а данные отечественных исследователей об эффективности терапии не имеют достаточной доказательной базы и все указания носят рекомендательный характер [1, 24–26].

Ведущее место среди этиотропных препаратов в терапии герпесвирусных инфекций занимают ациклические аналоги гуанозина (уровень доказательности А), препараты интерферона и иммуноглобулинов, которые являются важной дополнительной составляющей лечения (уровень доказательности В). Чувствительность различных герпесвирусов к ацикловиру можно расположить в порядке убывания следующим образом: ВПГ-1, ВПГ-2, ВГ-3 > ЭБВ, ЦМВ-5 > ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8.

Доказательная база свидетельствует, что ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных альфа-герпесвирусами (ВПГ-1, 2, ВГ-3), имеет ограниченную эффективность при ЭБВИ и назначается только в случаях тяжелого ИМ с высокой вирусной нагрузкой. Однако он практически неэффективен при инфекциях, вызванных ВГЧ-6, 7, 8. Различная чувствительность к ацикловиру обусловлена разным содержанием вирусной тимидинкиназы у герпесвирусов. В отличие от ацикловира, к валацикловиру чувствительны все вирусы герпеса и наиболее высокая чувствительность — у альфа-подсемейства [26].

Лечение больных ИМ проводят в амбулаторных условиях, госпитализируют лиц с длительной лихорадкой, выраженным синдромом интоксикации, тяжелым тонзиллитом, гепатитом, желтухой, анемией, обструкцией дыхательных путей и при развитии осложнений [24, 26]. Базисная терапия ИМ (см. табл. 1) включает охранительный режим, симптоматическую терапию: адекватную регидратацию (обильное

питье), полоскание горла антисептиками и по необходимости жаропонижающие средства. Применение антибиотиков необходимо только в случаях наложения бактериальной инфекции с явлениями лакунарной или некротической ангины, при этом препаратами выбора будут цефалоспорины 2–3-го поколения, макролиды, карбапенемы [1, 26].

Противовирусные препараты неэффективны при латентном течении ХЭБВИ [25, 26], т. к. они ингибируют ДНК-полимеразу и репликацию литической фазы вируса в инфицированных клетках, которые экспрессируют вирусную ДНК-полимеразу. При ХЭБВИ в инфицированных клетках вирус находится в латентной фазе, экспрессируя латентные белки, для синтеза которых не требуется ДНК-полимераза [2, 23, 27].

По поводу назначения глюкокортикостероидов (ГКС) мнения также расходятся. Они рекомендуются больным с тяжелым течением ИМ, обструкцией дыхательных путей, неврологическими гематологическими осложнениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) [27, 28]. При латентной ЭБВИ ГКС приводят к реактивации инфекции с литической репликацией ЭБВ через индуцирование раннего гена BZLF1 и литического трансактивирующего белка ZEBRA. Интересными представляются исследования по применению моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой [26]. Иммуносупрессивные препараты дают кратковременный положительный эффект в виде уменьшения симптомов ХЭБВИ без долгосрочной ремиссии и могут быть назначены при начальной фазе гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который часто осложняет ХЭБВИ [18, 19]. Положительные результаты в лечении ХЭБВИ достигнуты при применении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Начинать данную терапию рекомендовано в начале заболевания ввиду ее тяжелой переносимости [27, 28].

На основании изучения фармакодинамики и собственного обширного клинического опыта многие исследователи считают препараты  $\alpha$ -интерферонов (уровень доказательности D) средством выбора в лечении тяжелых форм ЭБВИ и при нейроинфекциях как дополнение к специфическим препаратам, особенно показаны детям первых 3 лет жизни и подросткам. Эти препараты тормозят репликацию вирусов за счет разрушения вирусной мРНК, модулируют иммунный ответ, стимулируют выработку цитокинов, повышают функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и стабилизируют клеточные мембраны. Так, в многочисленных работах [28–33] показана эффективность  $\alpha$ -интерферона при инфекционном мононуклеозе у детей по сравнению с контрольной группой, при активации хронического мононуклеоза с интермиттирующей лихорадкой, цитопенией, дисфункцией печени, гепатоспленомегалией, аномальными титрами специфических антител и положительным геномом вируса у больного ХЭБВИ, при посттрансплантационном лимфопролиферативном синдроме, ассоциированном с ВЭБ, а также у больных ХЭБВИ при общем переменном иммунодефиците.

Препараты  $\beta$ -интерферонов снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера и могут иметь определенные преимущества при рассеянном склерозе, ассоциированном с ЭБВ, с ремиттирующим течением, но доказательная база у таких препаратов значительно меньше, чем у  $\alpha$ -интерферонов [32, 33].

Есть несколько исследований, указывающих на эффективность препаратов рекомбинантного  $\gamma$ -интерферона при

ЭБВИ, которые оказывают ограниченное прямое противовирусное воздействие. Их клинический эффект опосредован усилением клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус. Терапевтический эффект этой группы препаратов продемонстрировали при тяжелой активной ХЭБВИ [34–38], рецидивирующей назофарингеальной карциноме, тяжелом лимфопролиферативном синдроме, вызванном ЭБВ. Учитывая синергическое действие, их можно применять как дополнение к терапии  $\alpha$ -интерферонами [35, 37]. Показано, что противовирусный и иммуномодулирующий эффекты  $\alpha$ -интерферонов частично опосредованы вторичной индукцией синтеза  $\gamma$ -интерферона Т-лимфоцитами [23, 36, 37]. Индукторы интерферонов имеют низкую доказательную базу при ЭБВИ, несмотря на широкое применение в клинической практике в странах постсоветского пространства.

Ряд авторов рекомендуют комплексную терапию ЭБВИ с введением препаратов иммуноглобулинов класса G. В отличие от интерферонов препараты иммуноглобулинов действуют преимущественно на внеклеточный вирус в виде вирионов. Этиотропный эффект иммуноглобулинов выражается в вируцидном и вирустатическом действии препарата и развитии антителозависимой комплемент-опосредованной цитотоксичности. Убедительно доказана их эффективность при первичной или вторичной гипоглобулинемии, а также в качестве базисной терапии при аутоиммунных осложнениях (синдром Гийена — Барре, тромбоцитопеническая пурпура, синдром Кавасаки, хроническая демиелинизирующая полинейропатия и системная красная волчанка) [36, 37]. В контролируемом нерандомизированном исследовании продемонстрирована эффективность комбинированной иммунотерапии при ЭБВИ, проявляющейся гипертрофией лимфоидных органов лимфоглоточного кольца, при реактивированной ЭБВИ с различными органными поражениями и при трудно поддающихся лечению формах болезни [37, 39], а также в профилактике виремии при ХЭБВИ. Многие исследователи [26, 38, 39] считают целесообразным применение специфического иммуноглобулина в комплексной терапии для профилактики ЭБВ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома у реципиентов солидных органов, при гемофагоцитарном синдроме, ассоциированном с ЭБВ, указывая на необходимость дальнейших исследований. Некоторым пациентам необходимо хирургическое лечение: удаление селезенки иногда выполняют при ИМ ЭБВ-этиологии при угрозе разрыва или начавшемся внутреннем кровотечении; возможна трахеостомия у больных с тяжелым ИМ при наличии фарингеальной обструкции и асфиксии.

В клинической практике диагностика и ведение пациентов с ЭБВИ всегда сложны и неоднозначны. Приводим два клинических случая.

## Клинические наблюдения

**Случай 1.** Пациентка Ю., 26 лет, доставлена в инфекционную клиническую больницу № 2 (ИКБ № 2) с жалобами на повышение температуры тела, слабость, появление одышки, ощущение сердцебиения при физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что заболела 15 дней назад, когда появились повышение температуры тела до 39,0 °С, боль в горле, слабость, возникновение одышки при физической нагрузке. В последующие дни сохранялась повышенная температура тела, появились тяжесть в правом

подреберье, потемнение мочи. Обследована амбулаторно: в клиническом анализе крови обнаружены лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, снижение уровня гемоглобина до 73 г/л. Была госпитализирована в ИКБ № 2 с диагнозом: «Инфекционный мононуклеоз. Анемия тяжелой степени».

При поступлении состояние пациентки средней тяжести. Температура тела 38,0 °С. Выраженная слабость. Кожные покровы бледные, сыпи, геморрагий, кровоточивости нет. Склеры инъецированы, отмечается краевая иктеричность. Слизистая ротоглотки слабо гиперемирована, миндалины увеличены до II степени, имеются гнойные наложения в лакунах. Пальпируются подчелюстные, шейные до 1–1,5 см лимфатические узлы, плотные, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Выделений из носа нет. В легких дыхание ослабленное. Хрипы не выслушиваются. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. На верхушке сердца выслушивается систолический шум. ЧСС 80 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Перистальтика выслушивается. Перитонеальных знаков нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, плотная, чувствительная при пальпации. Пальпируется увеличенная селезенка, плотная, безболезненная. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены. Очаговых и менингеальных знаков нет. Больной назначена терапия цефтриаксоном 2,0 г × 2 р./сут внутривенно, полоскание ротоглотки раствором фурациллина, внутривенно дезинтоксикационная терапия 5% раствором глюкозы с аскорбиновой кислотой, инъекции диклофенака при повышении температуры.

При обследовании: в общем анализе крови отмечается снижение количества эритроцитов до  $1,96 \times 10^{12}/л$ , гемоглобина до 64 г/л, лейкоцитоз  $17,5 \times 10^9/л$ , лимфоцитоз 82%, среди лимфоцитов обнаружено 18 атипичных мононуклеаров. В биохимическом анализе крови отмечается умеренное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ 106,3 ЕД/л; АСТ 165,4 ЕД/л). Содержание сывороточного железа в норме. При ПЦР-исследовании крови обнаружена ДНК ЭБВ, в реакции ИФА на антитела к VCA — IgM положительные, IgG отрицательные.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости: выявлены диффузные изменения в паренхиме печени и паренхиме поджелудочной железы, значительное увеличение и диффузные изменения в паренхиме селезенки.

Больная консультирована гематологом, заключение: картина крови соответствует лейкомоидной реакции по лимфоцитарному типу на фоне инфекционного мононуклеоза ЭБВ-этиологии. Рекомендована терапия эпоштином бета, фолиевой кислотой, витамином В<sub>12</sub>. Больной выполнена 1 инъекция эпоэтина бета (2 тыс. Ед подкожно), далее ввиду возникновения у пациентки выраженного болевого синдрома и категорического отказа пациентки инъекции прекращены.

На 11-й день пребывания пациентки в стационаре отсутствует положительная динамика от проводимого лечения: в общем анализе крови сохраняется снижение эритроцитов до  $1,84 \times 10^{12}/л$ , гемоглобина до 62 г/л, в биохимическом анализе крови отмечается повышенный уровень печеночных трансаминаз (АЛТ 110,4 ЕД/л; АСТ 160,1 ЕД/л). Больной назначена терапия ганцикловиром по 250 мг 2 р./сут внутривенно.

На 17-й день пребывания в стационаре пациентка пожаловалась на появление болей в животе, в связи с чем выполнено повторное УЗИ органов брюшной полости, выявлена зона инфаркта селезенки небольших размеров в нижнем полюсе. Больная консультирована хирургом, рекомендовано наблюдение в динамике.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде нормализации температуры тела, регресса явлений тонзиллита. В общем анализе крови обращает на себя внимание повышение гемоглобина до 96 г/л, эритроцитов до  $3,01 \times 10^{12}/л$ , нормализация уровня лейкоцитов.

На 21-й день госпитализации больная выписана под наблюдение инфекциониста и гематолога по месту жительства.

**Случай 2.** Пациент Ж., 25 лет, поступил в ИКБ № 2 с жалобами на повышение температуры тела до 37,7 °С, сухой кашель.

Из анамнеза известно, что заболел 10.03.2019: слабость, головокружение, повышение температуры тела до фебрильных цифр. 11.03.2019: повышение температуры тела до 38,5 °С. Лечился самостоятельно: принимал тилорон, азитромицин без эффекта. 14.03.2019: осмотрен терапевтом на дому, выставлен диагноз ОРВИ, назначен осельтамивир. 15.03.2019: симптомы сохранялись, появился однократный жидкий стул без патологических примесей, насморк, сухой кашель. 19.03.2019 обследован амбулаторно: выполнена обзорная рентгенография грудной клетки — без патологических изменений, в общем анализе крови отмечается небольшой лейкоцитоз ( $11 \times 10^9/л$ ), остальные показатели в норме. Назначен левофлоксацин без эффекта. 21.03.2019 госпитализирован в ИКБ № 2 службой скорой помощи с диагнозом «лихорадка неясной этиологии».

При осмотре состояние пациента средней степени тяжести. Температура тела 37,7 °С. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, сыпи нет. Слизистая ротоглотки гиперемирована, фолликулы на задней стенке глотки, миндалины не увеличены, свободны от наложений. При пальпации: периферические лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Дыхание через нос свободное. Выделений из носа нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 78 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Перистальтика активна. Перитонеальных знаков нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не увеличена, безболезненна. Симптом поколачивания по поясничной области сомнителен с обеих сторон. Со слов больного, стул оформлен, обесцвечен. Мочеиспускание не нарушено. Моча темная. Очаговых и менингеальных знаков нет.

При обследовании: в общем анализе крови отмечается лейкоцитоз  $10 \times 10^9/л$ , лимфоцитоз 74%, среди лимфоцитов обнаружено 17 атипичных мононуклеаров, остальные показатели в норме. В биохимическом анализе крови отмечается умеренное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ 61 ЕД/л; АСТ 60,4 ЕД/л). В ПЦР-исследовании крови и мазка из ротоглотки ДНК ВЭБ не обнаружена, при ИФА на антитела к VCA — реакция на IgM и IgG положительная.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек отмечаются увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени, увеличение и диффузные изменения в паренхиме селезенки, умеренные диффузные изменения в паренхиме почек.

Назначен цефотаксим по 2 г 2 р./сут внутримышечно, полоскание ротоглотки раствором хлоргексидина, цетиризин, комплекс лактобактерий ацидофильных и кефирных грибов. На 3-й день пребывания в стационаре в связи с сохраняющейся лихорадкой произведена замена антимикробной терапии на ципрофлоксацин 400 мг 2 р./сут внутривенно.

На 5-й день пребывания больного в стационаре отмечена положительная динамика в виде исчезновения лихорадки, и на 9-й день больной выписан из стационара под наблюдение врача-инфекциониста по месту жительства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность проблемы изучения ЭБВИ обусловлена высокой распространенностью, специфической тропностью возбудителя к иммунокомпетентным клеткам, трудностями ранней и дифференциальной диагностики, особенностями клинического течения инфекции, отсутствием специфической профилактики и эффективной этиотропной терапии.

Учитывая разнообразие клинических форм ЭБВИ, высокий риск онкопатологии, формирование иммунодефицитов различной степени выраженности, в генезе которых ЭБВ играет ключевую роль, особое значение следует придавать своевременной диагностике и адекватной тактике ведения, т. к. они определяют исход заболевания. Необходимо более детальное и углубленное изучение иммунопатогенеза различных стадий ЭБВИ для определения

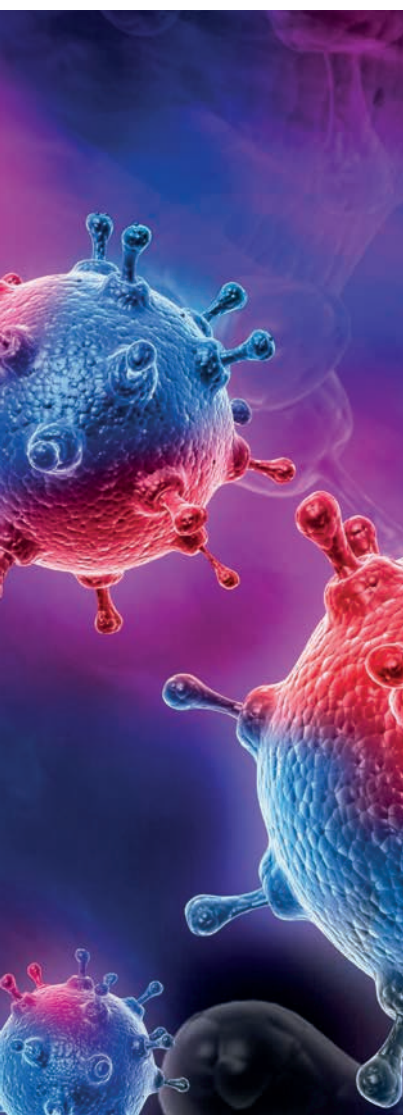
критериев прогноза течения заболевания, выявления иммунологических нарушений и иммуногенетических факторов предрасположенности к ЭБВ-ассоциированным осложнениям, а также для оптимизации терапии.

Лечение больных с любой формой ЭБВИ должно быть комплексным, с учетом клинических проявлений, тяжести течения, периода болезни, что на практике бывает крайне трудно реализовать. Залогом же успешного лечения ХЭБВИ являются своевременная диагностика, правильный и строго индивидуальный подход как к этиотропной, так и к патогенетической терапии с последующим персонализированным ведением конкретного больного на всех этапах (стационар, поликлиника). Необходимо наблюдение у инфекциониста, гематолога, иммунолога.

## Литература

1. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации. М.: Спецкнига; 2012. [Karagac N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N. et al. Modern aspects of herpes infections. Epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention: guidelines. M.: Special book; 2012 (in Russ.).]
2. Samantha K. Dunmire, Kristin A. et al. Infectious Mononucleosis. Curr Top Microbiol Immunol. 2015;390:211–240. DOI:10.1007/978-3-319-22822-8\_9.
3. Покровский В.И., Творогова М.Г., Шипулина Г.А. Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний: справочник. М.: Бином; 2013. [Pokrovsky V.I., Tvorogova M.G., Shipulin G.A. The Laboratory diagnosis of infectious diseases: Handbook. M.: Binom; 2013 (in Russ.).]
4. Dunmire S.K., Grimm J.M., Schmeling D.O. et al. PLoSPathog. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. 2015;11(12):e1005286. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005286.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmji.ru>



АССОЦИАЦИЯ  
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

# XVIII Конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы  
инфекционной патологии  
и вакцинопрофилактики»

12–14 декабря, 2019

Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр  
Москва, Площадь Европы, 2



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МЕДИ Экспо

## Контакты

Руководитель научной программы  
Шамшева Ольга Васильевна  
ch-infection@mail.ru  
+7 (495) 959-88-01 (#2118)

Регистрация участников  
и получение тезисов  
Мария Сизова  
reg@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-88-66 (#111)  
+7 (929) 646 51-66

Отели, авиа и ж/д билеты  
Елена Лазарева  
hotel@medievent.ru  
+7 (495) 721-88-66 (#119)  
+7 (926) 095-29-02

Участие в выставке  
Менеджер проекта  
Анна Романова  
romanova@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-8866 (#109)  
+7 (926) 612-48-79

Менеджер по рекламе и PR  
Ирина Савинская  
pr@mediexpo.ru  
+7 (495) 721-88-66 (#125)  
+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор  
ООО «МЕДИ Экспо»  
+7 (495) 721-88-66  
expo@mediexpo.ru  
mediexpo.ru