

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ЭПШТЕЙНА — БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С СИНДРОМОМ МИКРОПСИИ

В.А. Неверов, Н.И. Кузнецов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IS ASSOCIATED WITH A MICROPSIA SYNDROME

V.A. Neverov, N.I. Kuznetsov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

© В.А. Неверов, Н.И. Кузнецов, 2016 г.

Хроническая активная Эпштейна — Барр вирусная (ЭБВ) инфекция не является редким заболеванием и может встречаться в практике семейного врача. Только полное клиническое обследование с использованием современных методов, включая лайн-блот, полимеразную цепную реакцию в реальном времени, позволяет установить правильный диагноз у пациентов с подозрением на хроническую активную ЭБВ-инфекцию.

Ключевые слова: хроническая активная ЭБВ-инфекция, микропсия.

Chronic active EBV infection is not a rare form of the disease and can occur in the practice of the family doctor. Only a complete clinical examination using modern methods, including Line Blot, polymerase chain reaction in real time, allows you to establish the correct diagnosis in patients with suspected chronic active EBV-infection.

Keywords: chronic active EBV infection, micropsia.

По данным исследований, 80–90 % населения земного шара инфицировано вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). Первичная инфекция чаще возникает в детском или юношеском возрасте. Механизмами заражения являются аспирационный, перкутанный и вертикальный (от матери — плоду). После заражения ВЭБ репликация вируса в организме человека и формирование иммунного ответа могут протекать бессимптомно либо в виде острой респираторной вирусной инфекции. У некоторых пациентов, особенно в подростковом и юношеском возрасте, может развиваться картина инфекционного мононуклеоза. Вариантами исхода острого инфекционного процесса могут быть выздоровление (с латентным присутствием вирусного генома в В-лимфоцитах памяти); персистирующая форма инфекции, при которой, как правило, отсутствуют клинические симптомы заболевания, но обнаруживается по-

стоянное присутствие вируса в эпителии носоглотки и слюне; различные варианты хронической активной ЭБВ-инфекции (от хронического инфекционного мононуклеоза до генерализованной активной ЭБВ-инфекции с поражением центральной нервной системы, миокарда, почек, развитием гемофагоцитарного синдрома и др.) [1–3].

С длительным течением хронической активной ЭБВ-инфекции и, возможно, персистирующей формы этой инфекции связано развитие не только клиники вторичного иммунодефицита (в том числе синдрома хронической усталости) [4], но и лимфопролиферативных и онкологических процессов: лимфом, назофарингеальной карциномы, лейкоплакии языка и слизистых ротовой полости, рака желудка и колоректального рака; а также аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, васкулит) [5–7].

В последние годы пристальное внимание ученых привлекает проблема хронической активной ЭБВ-инфекции в связи с ее не только медицинской, но и социальной значимостью [1–3].

Полиморфная клиника этой формы инфекции включает симптомы, часто встречающиеся при других заболеваниях с непрерывно рецидивирующим течением, что затрудняет диагностику и определение тактики ведения больного.

Наиболее часто при хронической активной ЭБВ-инфекции наблюдаются длительный субфебрилитет, слабость и снижение работоспособности, боли в горле, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, печеночная дисфункция, неврологические нарушения. Среди последних встречается редкий, но яркий по субъективным ощущениям синдром Алисы в Стране чудес (Alice in Wonderland syndrome, AIWS), известный также как синдром Тодда [8–10]. При этом синдроме у больных наблюдаются микропсия или макропсия, пелопсия или телеопсия и другие расстройства визуальной перцепции.

Приводим пример клинического случая хронической активной ЭБВ-инфекции, сопровождавшийся AIWS, который был верифицирован с помощью современных иммунохимических и молекулярно-биологических методов исследования.

Больная Л., 28 лет, в октябре 2014 г. обратилась в поликлиническое отделение СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» с жалобами на длительный субфебрилитет (более 2 лет), быструю утомляемость, общую и мышечную слабость, постоянное ощущение «простуженности» — боли и першение в горле, заложенность носа, а также увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов. В последние 3 недели больная отмечала возникновение приступов головной боли, сопровождающейся зрительно уменьшением размера окружающих ее предметов. При этом возникали затруднения при ходьбе: пол (или тротуар) как бы «плавился под ногами», то есть имело место нарушение дистанционного восприятия (пелопсия/телеопсия). Из анамнеза известно, что 10 лет назад перенесла инфекционный мононуклеоз, когда в начале болезни также наблюдался кратковременный период микропсии. Началу данного заболевания предшествовал длительный дистресс. Обследование у окулиста, проведенное незадолго до обращения в поликлиническое отделение КИБ им. С.П. Боткина, патологии органов зрения не выявило. Черепно-мозговых травм, психических заболеваний, заболеваний нервной системы, мигрени у больной не наблюдалось.

При объективном исследовании выявлены хронический ринофаринготонзиллит с гиперемией и выраженной зернистостью мягкого неба

и грубой зернистостью слизистой ротоглотки вследствие гиперплазии лимфоидных фолликулов, двусторонняя шейная (в том числе позадикивательных мышц) и аксиллярная лимфаденопатия среднего типа (диаметр лимфатических узлов в пределах 1–2 см), умеренная гепатоспленомегалия. Температура тела в момент обследования — 37,6 °С. Клинический анализ крови: лейкоциты — $6,5 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$ /л, Hb — 121 г/л, тромбоциты — 255×10^9 /л; палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 46%, моноциты — 4%, лимфоциты — 45%; СОЭ — 2 мм/ч. В биохимическом анализе крови, выполненном за 1 неделю до обращения, отмечалось умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы до 114 и 65 Ед/л соответственно, активности гамма-глутамилтранспептидазы — до 50 Ед/л и щелочной фосфатазы до 120 Ед/л, нормальное содержание общего билирубина — 14,6 мкмоль/л. Результаты исследования на маркеры вирусных гепатитов (IgM anti-HAV, HBsAg, anti-HBc-total, anti-HCV) были отрицательны.

Все данные позволяли исключить хронические гепатиты В и С и предположить наличие у больной хронической активной ЭБВ-инфекции. Менее вероятным являлось предположение о реактивации других герпесвирусных инфекций: цитомегаловируса, вирусов герпеса человека 6-го или 7-го типа. Клинический анализ крови не свидетельствовал и в пользу генерализованной бактериальной инфекции.

Лабораторное дообследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (RT-PCR-EBV — real-time polymerase chain reaction Epstein-Barr Virus) выявило в анализе крови 600 копий ДНК/ 10^5 клеток крови, в анализе слюны — 10^6 копий ДНК/мл слюны; в анализе крови в лайн-блоте на ЭБВ — ранний антиген D (EA-D) (+++), вирусные капсидные антигены VCAg_{p125} — (+++), VCA p19 — (++), VCA p22 — (+), нуклеарный (ядерный) антиген EBNA-1 — (++)

Таким образом, был установлен клинический диагноз: хроническая активная ЭБВ-инфекция, протекающая в форме хронического ринофаринготонзиллита с длительным субфебрилитетом, шейной и аксиллярной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и синдромом микропсии (и пелопсии/телеопсии), то есть AIWS.

Назначенная терапия включала фамцикло-вир 1500 мг/сут и инозин пранобекс 3000 мг/сут внутрь в течение 30 дней, а также интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный подкожно по 2,0 млн МЕ через день в течение 2,5 мес. На фоне терапии был купирован синдром микропсии, нормализовались температура тела и размеры печени и селезенки, лик-

видированы признаки ринофаринготонзиллита и лимфаденопатии, нормализовались биохимические показатели. Исследование методом ПЦР в реальном времени не выявило присутствия генома вируса в крови, а в слюне было выявлено незначительное присутствие вируса на уровне порога определения — 400 копий ДНК/мл слюны.

Таким образом, хроническая активная ЭБВ-инфекция, которой больная страдала более двух последних лет, с помощью противовирусной терапии была переведена в форму латентной ЭБВ-инфекции. Обследование пациентки через 3 мес., 6 мес. и 1 год после окончания лечения подтвердило наличие латентной формы инфекции.

Заключение

Стабильно высокие показатели инфицированности населения ВЭБ и нередкое развитие хронической активной ЭБВ-инфекции позволяют предположить, что эта сложная в диагностике и лечении форма инфекции может встречаться в практике семейного врача. Приведенный клинический пример демонстрирует необходимость применения современных методов обследования, включая лайн-блот и ПЦР-диагностику. Это дает возможность при подозрении на хроническую активную ЭБВ-инфекцию вовремя ее верифицировать и избежать тяжелых последствий, которые могут возникать при отсутствии своевременного лечения.

Литература

1. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., и др. Клинические формы хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. — 2003. — № 9. — С. 32–38. [Malashenkova IK, Didkovskii NA, Sarsania GSH, et al. Klinicheskie formi hronicheskoi Epstein-Barr virusnoy infektsii: voprosi diagnostiki i lecheniya. *The Practitioner*. 2003;(9):32-38. (In Russ).]
2. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States (PDF). *Blood*. 2011;117(22):5835-5849. doi:10.1182/blood-2010-11-316745.
3. Sonke GS, Ludwig I, van Oosten H, et al. Poor outcomes of chronic active Epstein-Barr virus infection and hemophagocytic lymphohistiocytosis in non-Japanese adult patients. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):105-108.
4. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, et al. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009; Jul124(1):189-193.
5. Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, Ko Y-H, Jaffe ES. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008. *Ann Oncol*. 2009 September; 20(9):1472-1482. doi: 10.1093/annonc/mdp064.
6. De-Thé G. Nasopharyngeal Carcinoma. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum; 1997. P. 935-967. doi: 10.1007/978-1-4899-0036-4_31.
7. Park S, Ko YH. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders. *J Dermatol*. 2014 Jan;41(1):29-39. doi: 10.1111/1346-8138.12322.
8. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Canadian Medical Association Journal*. 1955;73(9):701-704.
9. Cinbis M, Aysun S. Alice in Wonderland syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(5):316. doi:10.1136/bjo.76.5.316. doi: 10.1136/bjo.76.5.316.
10. Lahat E, Berkovitch B. Abnormal visual evoked potentials in children with “Alice in Wonderland” syndrome due to infectious mononucleosis. *Journal of Child Neurology*. 1999;14(11):732–735. doi:10.1177/088307389901401109.

Информация об авторах

Владимир Александрович Неверов — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Николай Ильич Кузнецов — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: meri-kuz@mail.ru.

Information about the authors

Vladimir A. Neverov — PhD, associate professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Nikolay I. Kuznetsov — DSc, professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: meri-kuz@mail.ru.