

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

RARE HEMATOLOGIC TUMORS AND SYNDROMES

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-4-355-371>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-4-355-371>

Возможности терапии хронической активной болезни и вторичного гемофагоцитарного синдрома, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр (серия клинических наблюдений)

Treatment Opportunities in Epstein-Barr Virus-Associated Chronic Active Disease and Secondary Hemophagocytic Syndrome: A Case Series

В.Г. Потапенко¹, М.М. Антонов², Д.Д. Авдошина², М.М. Аксенова¹, В.В. Байков³, М.Б. Белогурова⁴, И.А. Бехтерева⁵, Л.В. Глыжина², Э.Н. Дулаева¹, Ю.В. Забурова¹, В.Е. Карев⁶, Н.А. Котова¹, В.В. Козыро¹, Ю.А. Криволапов⁵, Т.Г. Кулибаба⁷, С.В. Лапин³, Е.Е. Леенман⁵, Н.Б. Михайлова³, С.И. Моисеев⁸, А.А. Молчан¹, М.Ю. Первакова³, М.С. Петрова⁹, О.П. Петрова¹, Н.А. Потихонова¹⁰, В.В. Рябчикова¹, Д.Р. Рахимзянова¹, И.А. Самородова¹, А.В. Серков¹, И.А. Скороход¹, К.В. Скорюкова¹, Н.В. Скоробогатова¹, И.М. Слащева⁸, Е.А. Суркова³, Д.Р. Смирнов¹, М.Н. Смирнова¹, О.П. Миронова¹, О.В. Небелицкая¹, Ю.А. Нестеров⁹, И.П. Федуняк^{2,3}, А.Н. Холодная^{1,2}, Н.Ю. Чернооккая¹, Д.А. Чагинская¹, Н.В. Медведева¹

V.G. Potapenko¹, M.M. Antonov², D.D. Avdoshina², M.M. Aksenova¹, V.V. Baykov³, M.B. Belogurova⁴, I.A. Bekhtereva⁵, L.V. Glyzhina², E.N. Dulaeva¹, Yu.V. Zabutova¹, V.E. Karev⁶, N.A. Kotova¹, V.V. Kozyro¹, Yu.A. Krivolapov⁵, T.G. Kulibaba⁷, S.V. Lapin³, E.E. Leenman⁵, N.B. Mikhailova³, S.I. Moiseev⁸, A.A. Molchan¹, M.Yu. Pervakova³, M.S. Petrova⁹, O.P. Petrova¹, N.A. Potikhonova¹⁰, V.V. Ryabchikova¹, D.R. Rakhimzyanova¹, I.A. Samorodova¹, A.V. Serkov¹, I.A. Skorokhod¹, K.V. Skoriukova¹, N.V. Skorobogatova¹, I.M. Slashcheva⁸, E.A. Surkova³, D.R. Smirnov¹, M.N. Smirnova¹, O.P. Mironova¹, O.V. Nebelitskaia¹, Yu.A. Nesterov⁹, I.P. Fedunyak^{2,3}, A.N. Kholodnaia^{1,2}, N.Yu. Chernookaya¹, D.A. Chaginskaya¹, N.V. Medvedeva¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

¹ City Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

² ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», ул. Миргородская, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191167

² SP Botkin Clinical Hospital for Infectious Diseases, 3 Mirgorodskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191167

³ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

³ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

⁴ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», ул. Ленинградская, д. 68А, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

⁴ NP Napalkov Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), 68A Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

⁵ II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

⁶ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», ул. Профессора Попова, д. 9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

⁶ Pediatric Research Clinical Center for Infectious Diseases, 9 Professora Popova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

⁷ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁸ AM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 4/2 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁸ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», ул. Академика Лебедева, д. 4/2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

⁹ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница», ул. Большая Подъяческая, д. 30, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 190068

¹⁰ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁹ Clinical Rheumatology Hospital, 30 Bolshaya Pod'yacheskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 190068

¹⁰ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), протекает благоприятно, за исключением редких форм, к которым относятся хроническая активная болезнь (ВЭБ-ХАБ) и вторичный гемофагоцитарный синдром (ВЭБ-ВГФС). ВГФС — это угрожающее жизни состояние, связанное с тяжелым нарушением регуляции иммунного ответа. В основе патогенеза лежит активация цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием неэффективного системного воспалительного ответа. Типичные проявления — устойчивая фебрильная лихорадка, умеренная цитопения, цитолитический и холестатический синдромы, полиорганная недостаточность. К наиболее эффективным средствам купирования гиперергической реакции относится этопозид. В работе представлены результаты лечения 5 пациентов с ВЭБ-ВГФС и 1 — с ВЭБ-ХАБ. У всех больных отмечалась лихорадка, печеночная дисфункция, гипофибриногенемия и цитопения. При ВГФС присутствовала также выраженная гиперферритинемия. Ко времени подготовки публикации 3 пациента оставались под наблюдением без признаков болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус Эпштейна—Барр, вторичный гемофагоцитарный синдром, хроническая активная болезнь, ферритин, этопозид.

Получено: 13 февраля 2025 г.

Принято в печать: 25 августа 2025 г.

Для переписки: Всеволод Геннадьевич Потапенко, канд. мед. наук, пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Для цитирования: Потапенко В.Г., Антонов М.М., Авдошина Д.Д. и др. Возможности терапии хронической активной болезни и вторичного гемофагоцитарного синдрома, ассоциированных с вирусом Эпштейна—Барр (серия клинических наблюдений). Клиническая онкогематология. 2025;18(4):355–71. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-355-371.

ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) infection is characterized by a benign course except for the rare variants which include chronic active disease (EBV-CAD) and secondary hemophagocytic syndrome (EBV-sHPS). sHPS is a life-threatening disorder associated with severely impaired immune response regulation. The pathogenesis is based on the activation of cytotoxic T-lymphocytes, NK-cells and macrophages with overproduction of proinflammatory cytokines and ineffective systemic inflammatory response. The most common manifestations are persistent febrile fever, moderate cytopenia, cytolytic and cholestatic syndromes, and multiple organ failure. One of the most effective agents for the control of hyperergic reaction is etoposide. The present paper reports the outcomes of treating 5 EBV-sHPS patients and 1 EBV-CAD patient. All of them showed fever, liver dysfunction, hypofibrinogenemia, and cytopenia. In sHPS patients, pronounced hyperferritinemia was identified. At the time of submitting the present paper, 3 patients with no evident disease were still followed up.

KEYWORDS: Epstein-Barr virus, secondary hemophagocytic syndrome, chronic active disease, ferritin, etoposide.

Received: February 13, 2025

Accepted: August 25, 2025

For correspondence: Vsevolod Gennadevich Potapenko, MD, PhD, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

For citation: Potapenko V.G., Antonov M.M., Avdoshina D.D., et al. Treatment Opportunities in Epstein-Barr Virus-Associated Chronic Active Disease and Secondary Hemophagocytic Syndrome: A Case Series. Clinical oncohematology. 2025;18(4):355–71. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-4-355-371.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) относится к вирусам герпеса 4-го типа, подсемейству ДНК-содержащих гаммагерпесвирусов, распространенных повсеместно [1]. Подавляющее большинство населения планеты

переносит острую ВЭБ-инфекцию к зрелому возрасту в манифестной или субклинической форме с последующим пожизненным персистированием вируса в клетках хозяина в виде эписом. В некоторых случаях в силу особенностей иммунной системы дебют ВЭБ-инфекции или реактивация вируса протекают тяжело и требуют проведения патогенетической терапии.

К редким осложнениям ВЭБ-инфекции относятся вторичный гемофагоцитарный синдром (ВЭБ-ВГФС) и хроническая активная болезнь (ВЭБ-ХАБ). Настоящая публикация является частью исследования ВГФС (син.: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) и похожих патологических состояний у взрослых, которое ведется в Городской клинической больнице № 31 Санкт-Петербурга с 2009 г. Ранее был представлен ряд статей, посвященных вопросам дифференциального диагноза и лечения ВГФС [2–10]. В предыдущем номере журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» опубликован литературный обзор, посвященный данной проблеме (<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-286-292>). В настоящей работе подробно освещены 6 клинических наблюдений пациентов с тяжелой формой ВЭБ-инфекции.

ХРОНИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВЭБ

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К., 33 года, без значимых сопутствующих заболеваний, обратилась к врачу в 2011 г. с жалобами на отеки нижних конечностей, регулярные (1–2 раза в неделю) подъемы температуры тела до фебрильных цифр, недомогание, эпизоды носовых и кишечных кровотечений, дискомфорт в правом подреберье и умеренную желтушность кожи и склер. Последние 5 лет регулярно употребляла алкоголь.

В течение 1 года отмечались волнообразные цитолитический и холестатический синдромы, гипокоагуляция, азотемия, трехростковая цитопения без признаков гемолиза и дефицита факторов кроветворения. Максимальные отклонения в результатах биохимического и клинического анализов крови представлены в табл. 1.

Концентрация меди и церулоплазмينا в крови была в норме, антинуклеарный фактор не выявлен; антител к митохондриям, гладким мышцам, париетальным клеткам желудка, микросомам печени и почек не обнаружено; общая концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G в норме. Данных в пользу болезни Вильсона—Коновалова и аутоиммунного поражения печени не получено.

По результатам УЗИ, МРТ и КТ органов шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза обнаружены увеличение печени до 23 см (КВРПД — косой вертикальный размер правой доли печени) и спленомегалия (18,5 × 7,5 см) без расширения воротной вены. Заподозрена гематологическая опухоль, но по данным гистологического и цитологического исследований костного мозга специфических изменений не обнаружено. В биоптате печени (рис. 1) определяется картина хронического гепатита с высокой гистологической активностью (13 баллов по R.G. Knodell, A3 по шкале METAVIR) и тяжелым прогрессирующим фиброзом с формированием цирроза (4 балла по R.G. Knodell, F4 по шкале METAVIR). При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия LMP-1 в клетках реактивного инфильтрата.

По результатам анализа крови выявлена персистенция IgM к капсидному антигену и IgG к раннему

Таблица 1. Максимальные отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови пациентки К. в течение 1-го года наблюдения

Показатель	Результат	Норма
Гемоглобин, г/л	58	≥ 120
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	84	180–320
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	2,3	4–9
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,48	1,2–3,0
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	1,2	1,8–6,3
СОЭ, мм/ч	75	2–10
АСТ, МЕ/л	269	4,2–42,0
АЛТ, МЕ/л	30	4,2–45,0
ЩФ, МЕ/л	186,9	≤ 120
ГГТП, МЕ/л	959	≤ 40
Билирубин общий, мкмоль/л	455,9	≤ 20
Билирубин прямой, мкмоль/л	170	≤ 5
ЛДГ, МЕ/л	929	230–450
МНО	2,55	0,9–1,15
Фибриноген, г/л	1	2–4
Креатинин, мкмоль/л	269	44–110
Мочевина, ммоль/л	3,5	1,7–8,3
Ферритин, мкг/л	1438	10–120
Трансферрин, г/л	1,2	2,0–3,6
Витамин В ₁₂ , пг/мг	1273	141–1218

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — γ-глутамилтрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение; ЩФ — щелочная фосфатаза.

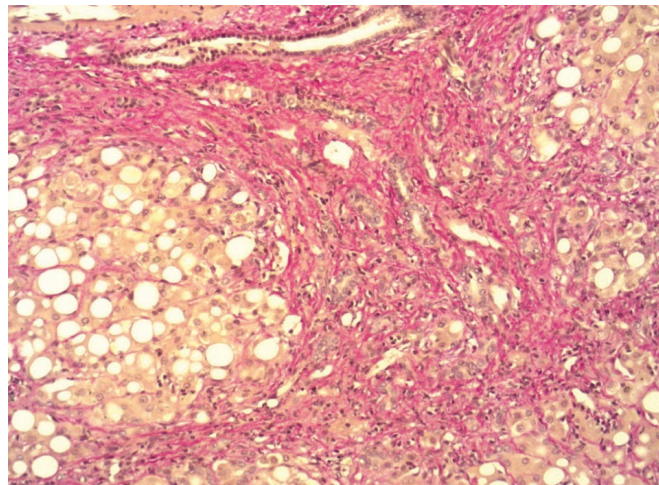


Рис. 1. Биоптат печени пациентки К. Коллагенизированные септы с воспалительной инфильтрацией и ложные дольки печени с жировой дистрофией гепатоцитов. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ×100 (микрофотография любезно предоставлена В.Е. Каревым)

Fig. 1. Liver biopsy of female patient K. Collagenized septa with inflammatory infiltration and liver pseudolobules with fatty dystrophy of hepatocytes. Van Gieson picrofuchsin, ×100 (microphotograph courtesy of V.E. Karev)

капсидному и ядерному антигенам ВЭБ. При полимеразной цепной реакции (ПЦР) копий ДНК ВЭБ в крови не обнаружено. Таким образом, у пациентки по данным анамнеза и полного обследования диагностирована ХАБ-ВЭБ со вторичным циррозом печени на фоне хронической алкогольной интоксикации,

с развитием печеночной недостаточности (класс В по Чайлду—Пью), панцитопении токсического и воспалительного генеза.

В течение наблюдения были периоды (≤ 6 мес.), когда пациентка не употребляла алкоголь и получала короткие курсы лечения преднизолоном (1 мг/кг/сут со снижением дозы в течение 1 мес. или 7–10 дней по 30–60 мг/сут). Однако регулярные подъемы температуры тела до 38–39 °С сохранялись. В течение 2013 г. состояние ухудшалось в виде нарастания слабости и отечно-асцитического синдрома. По данным повторных УЗИ, фиброэзофагогастродуоденоскопии, ректороманоскопии признаков портальной гипертензии не выявлено, размер селезенки без динамики (19,8 × 8,6 см). Характер лихорадки, размеры печени и лабораторные данные без изменений. Пациентка продолжала злоупотреблять алкоголем и регулярно госпитализировалась для гемотрансфузий. В 2015 г. на фоне цирроза печени и прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности развился сепсис с летальным исходом.

Таким образом, в течение 4 лет отмечалось постепенное ухудшение состояния пациентки. Ведущими синдромами были печеночная недостаточность, постоянная системная воспалительная реакция со вторичной панцитопенией и коагулопатией. Диагноз ВЭБ-ХАБ подтвержден наличием IgM к капсидному антигену, спленомегалией и экспрессией LMP-1 в биоптате печени.

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВЭБ

Клиническое наблюдение 2

Здоровый мужчина К., 41 год, в апреле 2022 г. отметил увеличение паховых лимфатических узлов,

ежедневную фебрильную лихорадку и нарастающую тошноту с эпизодами рвоты. При скрининге инфекции в крови обнаружена ДНК ВЭБ, IgM к антигенам бруцелл, иерсиний, а также к капсидному антигену ВЭБ. Результаты были расценены как неспецифические, антимикробная терапия была неэффективной.

В течение 2 нед. участились подъемы температуры тела до фебрильных значений, усилились слабость, цитолитический синдром, азотемия, гипокоагуляция и панцитопения, увеличились шейные лимфатические узлы и присоединилась постоянная одышка. Проведено лечение преднизолоном (20 мг/сут, 5 дней), без эффекта.

По данным повторной КТ органов грудной клетки и брюшной полости, выполненной с интервалом в 2 нед., обнаружен нарастающий интерстициальный прикорневой отек легких, гидроперикард с толщиной слоя жидкости до 8 мм и двусторонний гидроторакс: слева до 27 мм и справа до 8 мм. Отмечено дальнейшее увеличение печени (КВРПД с 20,4 до 24,6 см) и селезенки (с 1065,1 до 1827,2 мм³) с единичными субкапсулярными клиновидными инфарктами. Определялись увеличенные шейные, внутригрудные, аксиллярные, абдоминальные, подвздошные и паховые лимфатические узлы до 34 мм. По результатам морфологического исследования биоптата лимфатического узла высказано предположение о наличии В-клеточной крупноклеточной лимфомы (рис. 2).

В течение последующих 2 нед. отмечалось увеличение количества плазматических клеток в периферической крови до 62 %. В аспирате костного мозга выявлены единичные макрофаги с эритрофагией, включениями гемосидерина и резкое расширение популяции плазматических клеток (≤ 81 %) с фенотипом CD45dim+, CD19dim+, CD38+, CD138+, CD56+, CD117–. Наблюдались формы разной степени зрелости, пламенеющие и двоядерные. Приблизительный объем

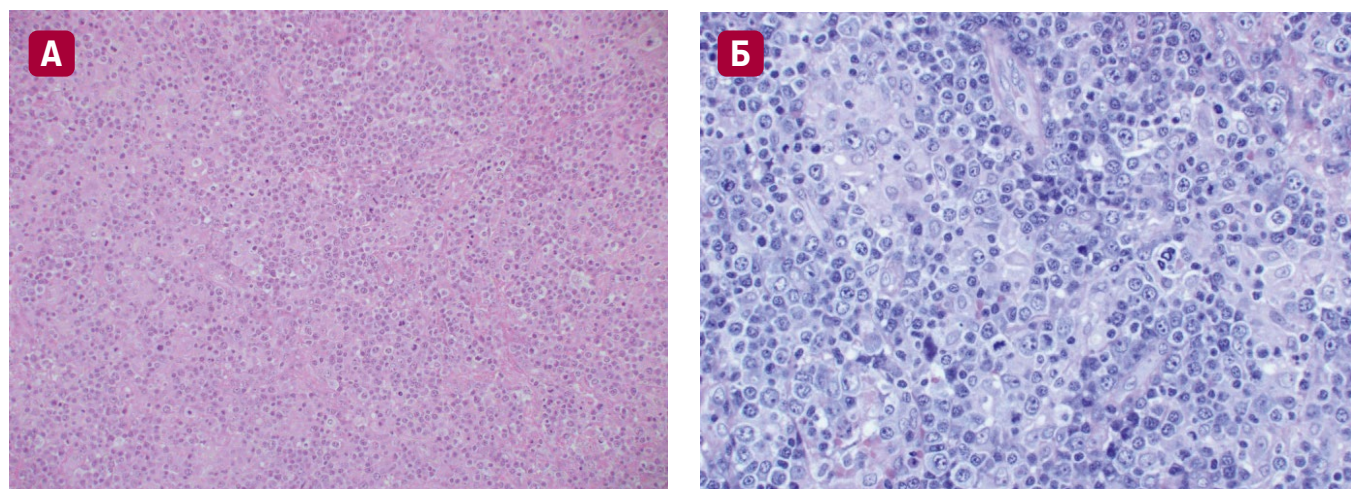


Рис. 2. Биоптат лимфатического узла пациента К. Лимфатический узел с измененным рисунком: нормальные лимфоидные структуры вытеснены диффузным лимфоидным инфильтратом, состоящим из мелких и среднего размера лимфоцитов; встречаются многочисленные крупные лимфоидные клетки (содержат крупное ядро с 2–3 ядрышками или 1 крупное ядрышко), многочисленные плазматические клетки и гистиоциты. (А) Окраска гематоксилином и эозином, ×200. (Б) Окраска азуром II и эозином, ×400 (микрофотографии любезно предоставлены И.А. Бехтеревой)

Fig. 2. Lymph node biopsy of patient K. The lymph node with altered architecture: normal lymphoid structures displaced by the diffuse lymphoid infiltrate consisting of small and medium-sized lymphocytes. Numerous large lymphoid cells containing a large nuclei with 2–3 nucleoli or 1 large nucleolus. Numerous plasma cells and histiocytes. (A) H&E stain, ×200. (B) Azure II - eosin stain, ×400 (microphotographs courtesy of I.A. Bekhtereva)

инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, по данным гистологического анализа, был около 50–60 %.

Больной полностью обследован для исключения множественной миеломы: остеолитического процесса, парапротеина в крови и моче не обнаружено. Однако у пациента была гиперкальциемия (2,76 ммоль/л), гиперпротеинемия (121,5 г/л), в разовых порциях мочи обнаружен белок в концентрации 0,15–0,3 г/л. Было высказано предположение о развитии плазмноклеточного лейкоза. Концентрация ферритина в крови не исследовалась, но на основании устойчивой лихорадки, панцитопении, увеличения печени и селезенки, гипокоагуляции, морфологического феномена гемофагоцитоза и цитолитического синдрома (249 баллов по H-Score, вероятность > 99 %; 5 баллов по HLH-2004,) диагностирован ВГФС, предположительно связанный с гематологической опухолью. Проведена пульс-терапия дексаметазоном по 40 мг в сутки в течение 4 дней, однако состояние пациента продолжало ухудшаться: развились некардиогенный отек легких, дыхательная недостаточность с необходимостью искусственной вентиляции легких. С целью патогенетического лечения ВГФС введено в/в 100 мг этопозида.

В течение 3 дней после введения химиопрепарата состояние пациента оставалось крайне тяжелым, но отмечалось снижение концентрации С-реактивного белка и билирубина, уровень фибриногена и натрия нормализовался, цитолитический синдром уменьшился. На 4-й день на фоне сохраняющейся лихорадки зарегистрировано быстрое увеличение

концентрации С-реактивного белка до 265 мг/л и появление артериальной гипотензии. По результатам обследования диагностирована пневмония, выявлена положительная гемокультура (*Klebsiella pneumoniae*), констатирован сепсис и инфекционно-токсический шок. Несмотря на проводимую антибактериальную и сопроводительную терапию, отмечено дальнейшее прогрессирование полиорганной недостаточности с летальным исходом. Показатели биохимического и клинического анализов крови пациента в течение 2 нед., предшествовавших летальному исходу, приведены в табл. 2.

Как уже отмечалось ранее, по результатам прижизненного исследования биоптата лимфатического узла была заподозрена лимфома, в костном мозге — плазмноклеточный лейкоз. Однако, согласно данным аутопсии лимфатического узла с иммуногистохимическим исследованием, у пациента выявлена диффузная инфильтрация атипичными крупными CD20-положительными лимфоцитами и плазмочитами (рис. 3, А, Б). Экспрессия легких цепей иммуноглобулинов в плазматических клетках имела политипический характер. В связи с отсутствием монотипии диагноз множественной миеломы исключен (рис. 3, В, Г). При гибридизации *in situ* ВЭБ обнаружен в единичных клетках (рис. 3, Д).

Результаты аутопсии позволили сформулировать окончательный диагноз: полиморфно-клеточное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с ВЭБ-инфекцией, с гиперплазией медиастинальных, парааортальных и мезентериальных лимфатических узлов, печени и селезенки. Осложнения: ВГФС, поли-

Таблица 2. Показатели биохимического и клинического анализов крови пациента К. в течение 2 нед., предшествовавших летальному исходу

Показатель	04.05	25.05	27.05		28.05	30.05	Норма
Гемоглобин, г/л	110	58*	65*	Этопозид 27.05.23	56*	46*	≥ 120
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	164	26*	14*		10*	8*	180–320
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,36	1,76	0,92		0,24	0,11	4–9
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,2	1,0	0,45		—	0,09	1,2–3,0
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	3,2	0,7	0,08		—	0,01	1,8–6,3
СОЭ, мм/ч	120	—	—		—	84	2–10
АСТ, МЕ/л	42,0	111,1	142,1		220,0	154,7	4,2–42,0
АЛТ, МЕ/л	43,9	42,5	46,0		49,0	37,3	4,2–45,0
Билирубин общий, мкмоль/л	10,7	46,6	58,5		119,0	90,0	≤ 20
Билирубин прямой, мкмоль/л	—	28,6	39,0		71,6	48,3	≤ 5
ЛДГ, МЕ/л	626	—	—		—	588	230–450
МНО	1,2	1,59*	1,53*		1,77	1,21	0,9–1,15
Фибриноген, г/л	1,8	0,56	0,75		0,66	3,6	2–4
D-димер	—	3	—		—	—	2–4
Креатинин, мкмоль/л	141	155	148		138	189	44–110
СРБ, мг/л	45,9	80,6	84,8		67,0	265,0	1,7–8,3
Общий белок, г/л	—	121,5	119,0		—	88,0	65–85
Кальций, ммоль/л	—	2,76	2,66		2,15	2,03	2,2–2,65
Альбумин, г/л	—	19,1	23,8		—	25,2	35–52
Натрий, ммоль/л	128	119	128		129	146	136–145
Триглицериды, ммоль/л	—	1,53	—		—	—	0,45–2,67

СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение.

* Проводились неоднократные трансфузии эритроцитной массы, криопреципитата и свежезамороженной плазмы.

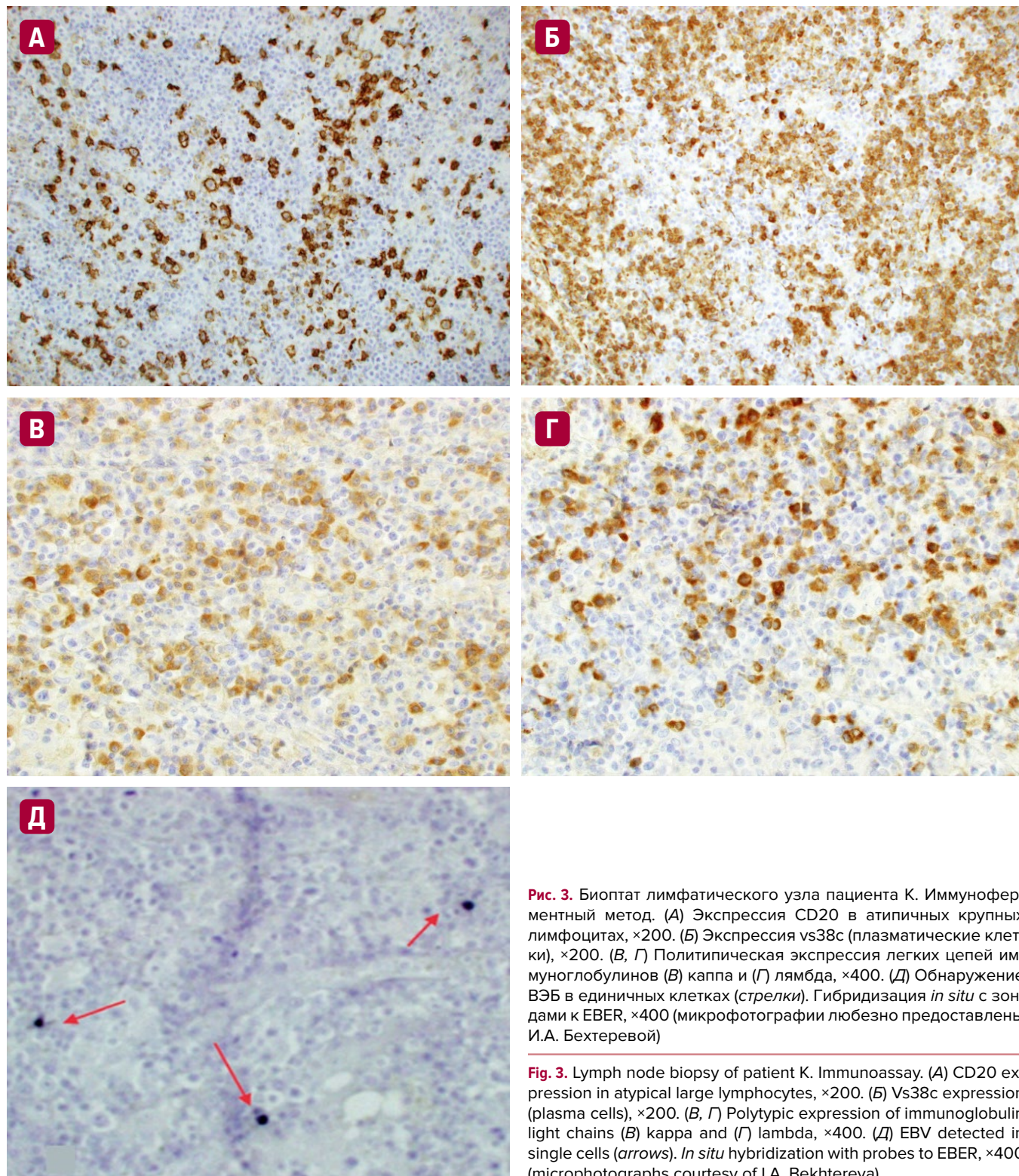


Рис. 3. Биоптат лимфатического узла пациента К. Иммуноферментный метод. (А) Экспрессия CD20 в атипичных крупных лимфоцитах, $\times 200$. (Б) Экспрессия vs38c (плазматические клетки), $\times 200$. (В, Г) Политипическая экспрессия легких цепей иммуноглобулинов (В) каппа и (Г) лямбда, $\times 400$. (Д) Обнаружение ВЭБ в единичных клетках (стрелки). Гибридизация *in situ* с зондами к EBER, $\times 400$ (микрофотографии любезно предоставлены И.А. Бехтеревой)

Fig. 3. Lymph node biopsy of patient K. Immunoassay. (A) CD20 expression in atypical large lymphocytes, $\times 200$. (B) Vs38c expression (plasma cells), $\times 200$. (C, D) Polytypic expression of immunoglobulin light chains (C) kappa and (D) lambda, $\times 400$. (E) EBV detected in single cells (arrows). *In situ* hybridization with probes to EBER, $\times 400$ (microphotographs courtesy of I.A. Bekhtereva)

клональная плазмоклеточная активация, аплазия миелоидной ткани, истощение Т- и В-клеточной популяции, двусторонняя пневмония, сепсис и инфекционно-токсический шок.

Таким образом, у данного пациента заболевание дебютировало увеличением лимфатических узлов, тяжелой системной воспалительной реакцией с выраженным реактивным плазмоцитозом. ВГФС заподозрен на основании лихорадки в отсутствие очага инфекции и подтвержден критериями HLH-2004 и H-Score. Начало патогенетической терапии привело к уменьшению цитокинового шторма, однако смерть

наступила вследствие инфекционных осложнений на фоне тяжелой нейтропении. ВЭБ-ВГФС подтвержден после аутопсии на основании исключения гематологической опухоли и обнаружения транскриптов РНК ВЭБ в биоптате лимфатического узла.

Клиническое наблюдение 3

Пациент С., 76 лет, обратился к врачу в ноябре 2021 г. с жалобами на болезненные язвы в ротовой полости, затруднение дыхания, гнойное отделяемое из носовых ходов и ежедневные фебрильные подъемы температуры тела до 39°C . Диагностирован афтозный

стоматит и гнойный риносинусит, проведена антибактериальная и противовирусная терапия, без эффекта. Два или три аналогичных эпизода со спонтанным разрешением отмечались в течение предшествующих 5 лет.

Через 1 мес., в декабре 2021 г., появились нарастающая слабость, кашель и похудение на 5 кг. По данным КТ органов грудной клетки выявлены интерстициальные изменения с поражением легких до 16 % объема. В крови обнаружена ДНК ВЭБ (992 копии/мл). ПЦР-тесты мокроты на хламидию, микоплазму, легионеллу, коронавирус и цитомегаловирус отрицательные. Проведена эмпирическая терапия цефоперазоном/сульбактамом. Эффекта от лечения не было, лихорадка сохранялась.

Ранее у пациента диагностированы ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и гиперплазия предстательной железы. Постоянно проводилась терапия индапамидом/периндоприлом, бисопрололом, клопидогрелом, аторвастатином и комбинацией дутастерида с тамсулозином, что позволяло поддерживать удовлетворительное самочувствие. В 2016 г. выполнена секторальная нефрэктомия в связи со злокачественным новообразованием почки, достигнута стойкая ремиссия.

Учитывая предшествующий анамнез, проведен онкологический скрининг. По данным повторных УЗИ и КТ органов брюшной полости обнаружены множественные гиподенсные (28–38 единиц Хаунсфилда [HU]), частично сливающиеся между собой, гиповаскулярные объемные образования печени с нечеткими бугристыми контурами, без гиперваскулярного ободка в артериальную фазу, умеренно неравномерно накапливающие контраст до 68–70 HU. В области ворот печени определялись увеличенные лимфатические узлы до 24 × 11 мм. Вокруг печени и селезенки обнаружено небольшое количество жидкости. Высказано подозрение о рецидиве рака почки с метастазами в перечисленные органы и ткани.

В период обследования в течение 10 дней отмечались нарастающие панцитопения (лейкоциты $0,43 \times 10^3$ /мкл, нейтрофилы $0,24 \times 10^3$ /мкл, тромбоциты 14×10^3 /мкл, гемоглобин 79 г/л), гиперазотемия (креатинин 166 мкмоль/л), цитолитический синдром (аланинаминотрансфераза [АЛТ] 677 МЕ/л, аспаратаминотрансфераза [АСТ] 1582 МЕ/л), холестаз (щелочная фосфатаза [ЩФ] 630 МЕ/л), гипербилирубинемия ($\leq 182,9$ мкмоль/л) и гипокоагуляция (фибриноген 0,5 г/л, международное нормализованное отношение [МНО] 5,5, D-димер 2,44 мкг/мл). Обращала на себя внимание выраженная гиперферритинемия с увеличением концентрации с 8700 до 154 120 нг/мл.

По данным цитологического анализа костного мозга обнаружена значительная гистиоцитарно-макрофагальная реакция с признаками гемофагоцитоза (14,2 %) и инфильтрация клетками (61 %), расцененными как метастаз негемопоэтической опухоли. Уточнение тканевой принадлежности планировалось по результатам гистологического анализа костного мозга. На основании критериев HLH-2004 (5 баллов) и H-Score (245 баллов, вероятность > 99 %) диагностирован ВГФС, возможно ассоциированный со злокачественным процессом.



Рис. 4. Правая доля печени пациента С. Макропрепарат. Крупноочаговые некрозы ткани, тромб воротной вены (обведен белым кругом) (фотография любезно предоставлена Д.Р. Смирновым)

Fig. 4. The right liver lobe of patient S. Gross specimen. Large-focal tissue necroses, portal vein thrombus (circled in white) (photograph courtesy of D.R. Smirnov)

Через 6 нед. от появления лихорадки в целях сдерживания избыточной воспалительной реакции до получения результатов гистологического исследования костного мозга начата химиотерапия. Однократно (23.12.21 г.) введено в/в 100 мг этопозида, с 25.12.21 г. добавлен дексаметазон в дозе 40 мг ежедневно. Достигнуто кратковременное частичное улучшение в виде апирексии, снижения концентрации С-реактивного белка с 85 до 30,9 мг/л, уровня АЛТ — с 677,5 до 149,7 МЕ/л и АСТ — с 1582 до 636,7 МЕ/л. Однако общее состояние больного продолжало ухудшаться, развились глубокая панцитопения, гипокоагуляция, угнетение сознания до сопора. Несмотря на проводимую терапию, 28.12.21 г. констатирована смерть больного.

При аутопсии определялась гепатомегалия, на разрезе в ткани печени обнаружены обтурирующие тромбы в воротной вене и печеночных артериях, множественные «географические» крупно- и мелкоочаговые некрозы с геморрагическим пропитыванием левой и правой долей печени (рис. 4).

При микроскопическом исследовании в ткани печени выявлены некротический холангит внутрипеченочных протоков, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация порталных трактов, невриты, продуктивные лейкоцитокластические венулиты ветвей воротной вены, гемофагоцитоз, гиперхроматоз ядер в лимфоидных клетках и кариорексис (рис. 5).

На аутопсийном материале в препаратах печени при гибридизации *in situ* с зондами к EBER в большинстве лимфоцитов воспалительного инфильтрата обнаружен ВЭБ (рис. 6).

В ткани легких обнаружены признаки респираторного дистресс-синдрома взрослых. Выявляемые ранее в аспирате костного мозга «атипичные клетки», расцененные как «метастаз негемопоэтической опухоли», трактованы как лимфоидные клетки, инфицированные ВЭБ. По результатам посмертного исследования поставлен заключительный диагноз: ВЭБ-ХАБ, осложненная ВГФС, с поражением печени, легких и костного мозга.

Таким образом, у данного пациента до госпитализации присутствовали признаки, не позволяющие

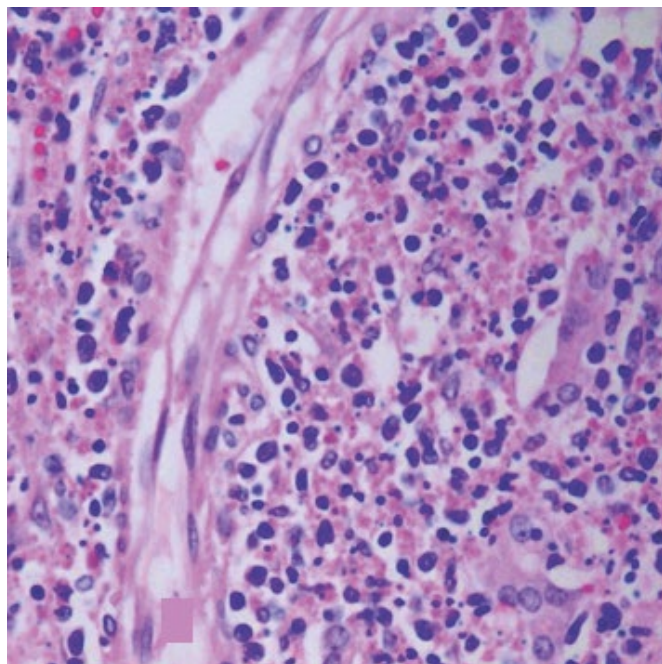


Рис. 5. Секционный материал печени пациента С. Воспалительная инфильтрация портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$ (микрофотография любезно предоставлена Д.Р. Смирновым)

Fig. 5. Liver autopsy of patient S. Inflammatory infiltration of portal tract. H&E stain, $\times 400$ (microphotograph courtesy of D.R. Smirnov)

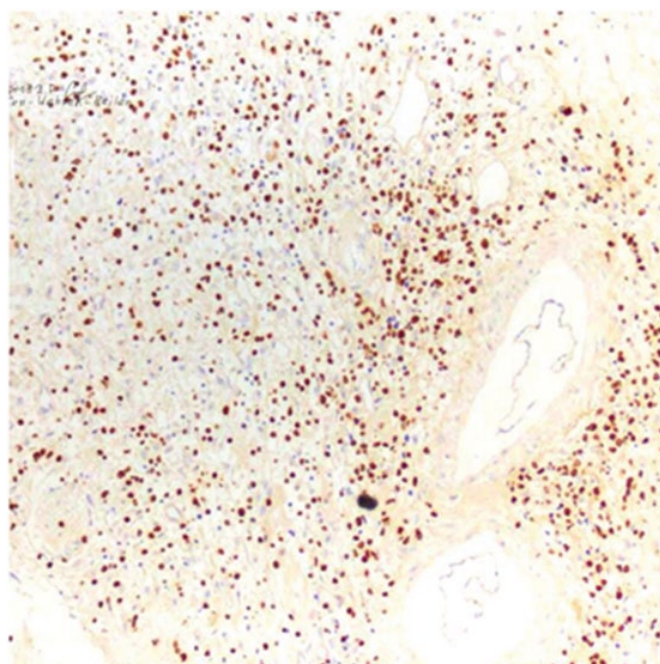


Рис. 6. Секционный материал печени пациента С. ВЭБ обнаружен в большинстве лимфоидных клеток. Гибридизация *in situ* с зондами к EBER, $\times 100$ (микрофотография любезно предоставлена В.В. Байковым)

Fig. 6. Liver autopsy of patient S. EBV detected in most lymphoid cells. EBER *in situ* hybridization, $\times 100$ (microphotograph courtesy of V.V. Baykov)

исключить ВЭБ-ХАБ. Диагноз был подтвержден после аутопсии при обнаружении транскриптов РНК ВЭБ в ткани печени. Именно развитие ВЭБ-ВГФС привело к ухудшению общего состояния больного. Лечение этопозином несколько уменьшило воспалительную реакцию, однако из-за позднего начала терапии развились необратимые органые изменения, которые послужили непосредственной причиной смерти пациента.

Клиническое наблюдение 4

Пациент П., 19 лет, отметил потерю массы тела до 28 кг в течение последних 5 мес. В сентябре 2019 г. диагностирован илеофemorальный тромбоз, в декабре появились алопеция, покраснение щек и спинки носа. В январе 2020 г. больной госпитализирован с кашлем, фебрильной лихорадкой и болью в груди. При обследовании в крови определялись аутоантитела к двуспиральной ДНК, антитела классов М и G к кардиолипину, протеинурия до 3 г/сут и минимальный левосторонний гидроторакс. Диагностирована системная красная волчанка (СКВ) с поражением кожи, почек, легких и вторичным антифосфолипидным синдромом. С января 2020 г. инициирована иммуносупрессивная терапия преднизолоном и циклофосфамидом. Достигнуто разрешение протеинурии, уменьшение эритемы и снижение лабораторных показателей активности заболевания.

Однако в первых числах марта 2020 г. появились нарастающая панцитопения и цитолитический синдром, присоединилась лихорадка до 40 °С с ознобом 2–3 раза в сутки, без локализованного очага инфекции и без эффекта от проводимой антимикробной терапии. В течение 1 мес. состояние больного продол-

жало ухудшаться, появились мелкоточечные субконъюнктивальные кровоизлияния, увеличение слезных желез с гиперемией видимой части, гиперемия склер и отек век вплоть до невозможности открыть глаза. Отмечались кровоточивость из мест пункции, умеренная гиперплазия миндалин, гнусавость и заложенность носа. В клинической картине доминировали немотивированная сонливость, головокружение, невозможность находиться в вертикальном положении, слабость и светобоязнь вплоть до эпизода потери сознания. На коже груди и живота появились акнеподобные высыпания.

По данным МРТ головного мозга признаков опухолевого процесса, отека и нарушения кровообращения не выявлено. По результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза обнаружено увеличение печени (КВРПД 15,4 см) и селезенки ($\leq 13,2 \times 5,45$ см). Обращали на себя внимание гиперферритинемия ($\leq 33\,390$ нг/мл) и гипертриглицеридемия ($\leq 4,61$ ммоль/л). При цитологическом и гистологическом исследовании костного мозга обнаружены макрофаги с явлениями гемофагоцитоза. Молекулярно-генетические анализы крови на вирусы гриппа А и В, герпетическую группу отрицательны. В крови определялись антитела класса М к капсидному антигену, класса G к раннему и ядерному антигенам ВЭБ. На основании лихорадки, цитопении, морфологического феномена гемофагоцитоза в костном мозге, нарастающего цитолиза (5 баллов по HLH-2004; 307 баллов по H-Score, вероятность > 99 %) диагностирован ВЭБ-ВГФС.

После подтверждения диагноза на фоне нарастания печеночной и церебральной недостаточности, цито-

пении и гипокоагуляции с 25.03.20 г. начата терапия этопозидом в дозе 150 мг в/в еженедельно. Продолжена терапия СКВ преднизолоном (1 мг/кг/сут ежедневно с постепенным снижением дозы). Уже в течение первых 12 ч были достигнуты апирексия, уменьшение гиперемии и отека век, прекращение кровоточивости. Через 1 день возобновилась лихорадка, но без озноба и пациент отмечал некоторое улучшение общего состояния. Наблюдалось уменьшение цитолиза и гиперферритинемии, но сохранялась выраженная слабость и сонливость.

Далее каждые 7 дней отмечалось резкое ухудшение состояния в виде крупнопятнистых высыпаний, дизартрии, артериальной гипотензии, гримасничанья, дезориентации во времени и пространстве. После повторного введения этопозиды эти жалобы регрессировали в течение нескольких часов. Всего выполнено 3 инфузии по 150 мг. В связи с нейтропенией 4-е введение было в сниженной дозе 50 мг. Для потенцирования эффекта однократно введен ритуксимаб в дозе 300 мг, но изменений не последовало. После 5-го введения 50 мг этопозиды отмечались увеличение длительности дневного бодрствования, апирексия, разрешение тромбоцитопении, гипофибриногенемии, холестаза и снижение концентрации ферритина. На фоне стабилизации общего состояния пациента и улучшения показателей крови 30.04.20 и 07.05.20 гг. повторно введен этопозид в дозе 100 мг в/в.

С 08.05.20 г. пациент отметил нормализацию носового дыхания и полное разрешение периорбитального отека. Слабость стала быстро уменьшаться, пациент смог вставать, ходить по палате с опорой. Продолжала снижаться концентрация ферритина, нормализовались показатели триглицеридов в крови. Динамика клинически и лабораторных показателей в течение последних 2 мес. представлена на рис. 7.

Пациент выписан 19.05.20 г. в стабильном состоянии. В дальнейшем был завершён курс лечения СКВ с достижением стойкой ремиссии. В течение 5 лет последующего наблюдения самочувствие пациента оставалось удовлетворительным.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении ВЭБ-инфекция дебютировала с панцитопенией и цитолизом. В течение нескольких дней присоединился типичный для инфекционного мононуклеоза лимфопролиферативный синдром с ВЭБ-ВГФС. Тяжелое течение ВЭБ-инфекции диагностировано на основании антител острой фазы и исключения гематологической опухоли. Терапия этопозидом позволила контролировать острую воспалительную реакцию в течение 6 нед. до разрешения активной фазы инфекции.

Клиническое наблюдение 5

Пациент Б., 15 лет, без значимых заболеваний госпитализирован в августе 2005 г. с жалобами на одутловатость лица, фебрильную лихорадку до 38,5 °С после 7-дневного периода субфебрилитета. Из анамнеза известно, что мальчик в возрасте 4 лет перенес псевдотуберкулез, в 11 лет — инфекционный мононуклеоз. В остальном инфекционный анамнез не отягощен.

В течение 1 нед. после госпитализации температура тела стала повышаться до 39,5 °С, появилась

геморрагическая сыпь в паховых складках, подмышечной области и в проекции голеностопных суставов. С 23.08.05 г. появились головная боль и менингеальные знаки. В спинномозговой жидкости патологических элементов не обнаружено. Через 1 нед. отмечено увеличение паховых лимфатических узлов до 4 см. По результатам УЗИ органов брюшной полости определялись увеличенные лимфатические узлы в воротах печени ($\leq 2,2 \times 1,0$ см), спленомегалия ($\leq 18,8 \times 7,3$ см) без портальной гипертензии и гепатомегалия (КВРПД 17,4 см). В плевральных синусах, перипеченочном и периспленальном пространствах, в брюшной полости и полости малого таза обнаружена жидкость. Локализованных очагов инфекции не выявлено. Эмпирическая антимикробная терапия широкого спектра без эффекта.

По данным цитологического анализа плеврального выпота отмечалось увеличение концентрации белка до 23,1 г/л (норма ≤ 15 г/л), проба Ривальты положительная. В нативном препарате обнаружено большое количество лимфоидных элементов с базофильной цитоплазмой, полиморфными по величине ядрами правильной формы с инвагинацией, единичные и в скоплениях гистиоцитарно-макрофагальные элементы. При бактериологическом анализе плевральной жидкости патологического роста не установлено. Атипичных клеток и микобактерий не выявлено. Причину выпота в плевральной полости установить не удалось. Суставной синдром отсутствовал, скрининг аутоиммунных заболеваний отрицательный.

Проведена терапия преднизолоном (5 мг/кг/сут, 3 дня), без эффекта. Для исключения острой вирусной инфекции выполнены серологические и молекулярно-генетические анализы крови. IgG и IgM к антигенам цитомегаловируса, IgM к капсидному антигену и к ранним антигенам ВЭБ не обнаружены. При качественной ПЦР образца крови выявлена ДНК ВЭБ. Лечение противовирусными препаратами (ацикловир и валацикловир) оказалось безуспешным.

Пациенту выполнены биопсии лимфатического узла и костного мозга. В лимфатическом узле обнаружена гипоплазия В-клеточных зон. В паракортикальной зоне определялись многочисленные крупные клетки с морфологическими чертами иммунобластов неутонченной линейности с экспрессией CD30 и LMP-1. Отмечалась выраженная пролиферация гистиоцитов, в части которых были признаки эритрофагоцитоза. В костном мозге на фоне сохранного гемопоэза выявлена пролиферация гистиоцитов также с эритрофагоцитозом в части клеток. Признаков гематологической опухоли нет. Таким образом, в лимфатическом узле и костном мозге выявлены реактивные изменения, вызванные ВЭБ.

В течение 3 нед. нарастал отечный синдром, появились экхимозы в проекции крупных суставов и кореподобная сыпь на всем теле. По данным кардиомониторинга отмечалась синусовая аритмия и миграция водителя ритма по предсердиям, синоатриальная блокада II степени и атриовентрикулярная блокада I–II степени, что было расценено как миокардит. Сохранялась головная боль, появилась нарастающая одышка. По данным рентгенографии грудной клетки

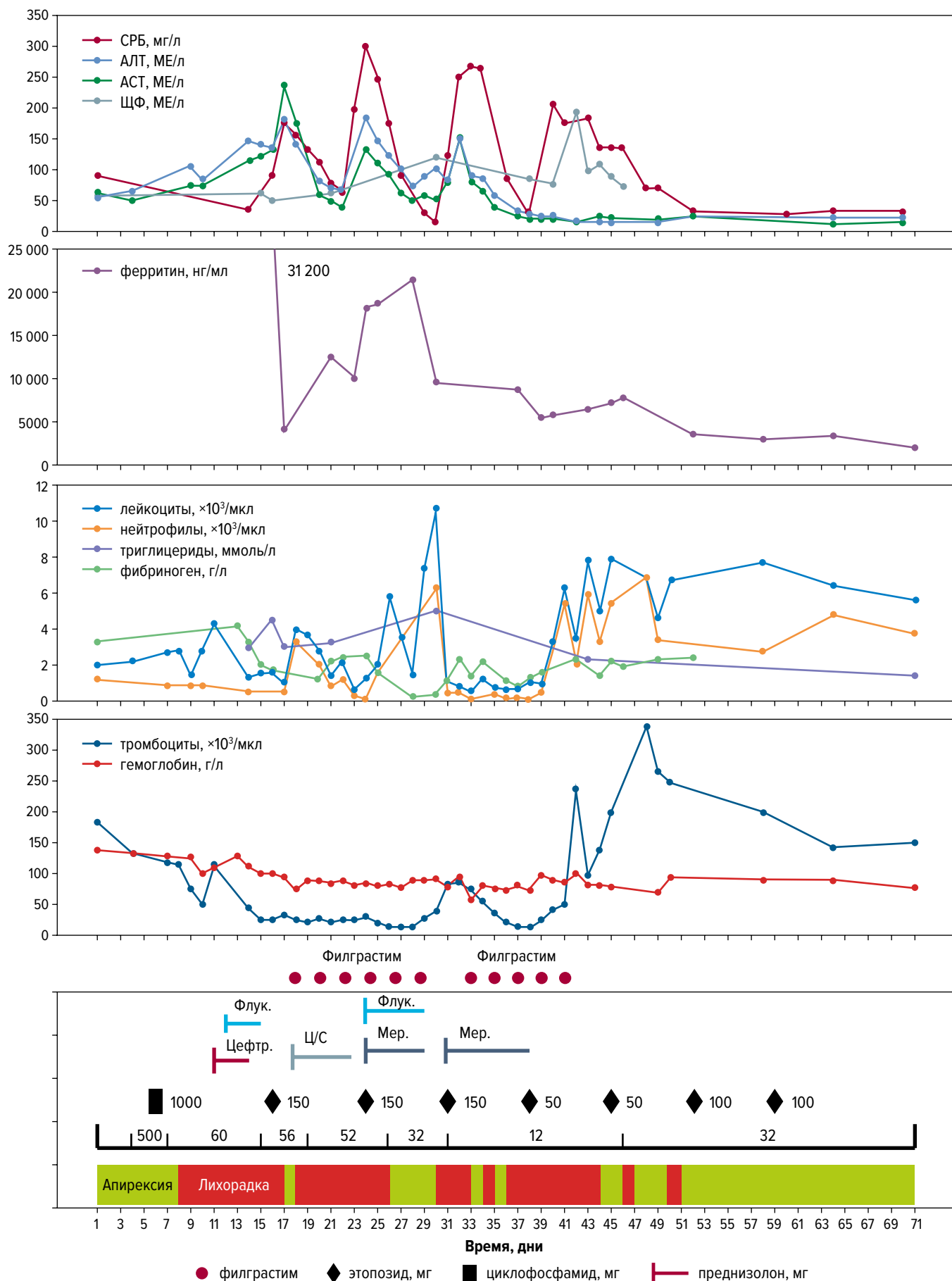


Рис. 7. Динамика клинических и лабораторных показателей пациента П. в течение 2 мес.

СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; Мер. — меропенем; Флук. — флуконазол; Ц/С — цефоперазон + сульбактам; Цефтр. — цефтриаксон; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Fig. 7. Dynamics of clinical and laboratory parameters in patient P. during 2 months

СРБ — C-reactive protein; АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; Мер. — meropenem; Флук. — fluconazole; Ц/С — cefoperazone + sulbactam; Цефтр. — ceftriaxone; ЩФ — alkaline phosphatase.

отмечались признаки некардиогенного отека легких и гидроторакс до VIII ребра.

У пациента регистрировались волнообразный цитолитический (АЛТ ≤ 152 МЕ/л, АСТ ≤ 157 МЕ/л) и холестатический синдромы (ЩФ ≤ 180 МЕ/л при нормальных значениях билирубина), гипоальбуминемия ($\leq 21,5$ г/л), гипертриглицеридемия ($\leq 3,06$ ммоль/л) и гипокоагуляция (фибриноген $\leq 1,2$ г/л, МНО $\leq 1,6$). Концентрация ферритина составила 1125 нг/мл. Появились нефропатия (креатинин крови ≤ 130 мкмоль/л) и анемия (гемоглобин ≤ 91 г/л) без тромбоцитопении и лейкопении. При повторном цитологическом исследовании костного мозга отмечалось увеличение количества фагоцитирующих макрофагов с 7,8 до 16,2 %. На основании устойчивой лихорадки, гепатоспленомегалии, повышения активности АСТ, анемии, гипофибриногенемии, повышения уровня триглицеридов и ферритина, а также морфологического феномена гемофагоцитоза (6 баллов по HLH-2004; 215 баллов по H-Score, вероятность 93–96 %) диагностирован ВЭБ-ВГФС.

В связи с нарастающей полиорганной (почечной, печеночной, сердечно-сосудистой и дыхательной) недостаточностью с 08.09.05 г. начата терапия дексаметазоном в дозе 10 мг/м² ежедневно по протоколу HLH-2004. Клинического и лабораторного ответа не получено; с 16.09.05 г. инициировано лечение этопозидом в дозе 150 мг/м² в/в 2 раза в неделю и циклоспорином А в дозе 5 мг/кг/сут ежедневно.

Уже на следующий день после 1-го введения этопозидом температура тела нормализовалась, улучшился аппетит, сыпь побледнела, разрешилась одышка и головная боль. По результатам повторного УЗИ через 2 нед. от начала лечения этопозидом отмечалось уменьшение размеров печени, селезенки ($\leq 14,8 \times 5,0$ см), абдоминальных лимфатических узлов. Выпот в плевральной и брюшной полостях перестал определяться.

В течение 1 мес. после начала лечения нормализовались МНО, активность ЩФ и концентрация креатинина, отмечалась стойкая тенденция к разрешению анемии. В аспирате костного мозга число фагоцитирующих макрофагов снизилось до 0,4 %. Терапия по протоколу HLH-2004 была продолжена.

С 20.10.05 г. достигнута стойкая апирексия. Гипофибриногенемия ($\leq 1,3$ г/л) разрешилась через 1 мес., а цитолитический синдром — только через 4 мес. Лечение этопозидом было завершено в январе 2006 г. Всего проведено 15 введений. Лечение циклоспорином А и дексаметазоном продолжено до июня 2006 г.

В течение последующих 13 лет пациент вел обычный образ жизни. В 2019 г. на конечностях больного появились многочисленные подкожные образования. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований диагностирована периферическая Т-клеточная лимфома. Проведено 6 циклов лечения по схеме СНОЕР с последующей консолидацией высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Достигнутая ремиссия сохранялась в течение последующих 5 лет наблюдения.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении ВГФС дебютировал с тяжелой системной

воспалительной реакции, экхимозов на коже и распространенной лимфаденопатии. ВЭБ-инфекция диагностирована на основании экспрессии LMP-1 в биоптате лимфатического узла. Терапия с включением этопозидом привела к выздоровлению.

Клиническое наблюдение 6

Пациент К., 54 года, в ноябре 2018 г. отметил ежедневные подъемы температуры тела до 38–39 °С. В декабре того же года эпизоды лихорадки стали реже (1–2 раза в неделю), однако уже в январе 2019 г. повышение температуры тела с ознобом участилось до 2–4 раз в сутки. Эффект от нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) был кратковременным, проводимая антимикробная терапия без эффекта.

Суставного синдрома и лабораторных признаков системного заболевания соединительной ткани не выявлено. Данных в пользу острого бактериального и паразитарного процессов также не получено. Результат анализа крови на IgG к ранним антигенам ВЭБ сомнительный. Антител к капсидному антигену ВЭБ не обнаружено. ПЦР-тест на ВЭБ положительный, однако с учетом серологических данных результат расценен как ложный. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости обнаружены асцит (≤ 500 мл), увеличение печени и селезенки ($\leq 18,0 \times 8,2$ см) без признаков портальной гипертензии. Иммуносупрессивная терапия дексаметазоном в дозе 20 мг/сут в течение 10 дней не дала эффекта. Генез лихорадки оставался неясным.

В течение 1 мес. усилилась слабость, пациент мог передвигаться только в пределах палаты. Отмечались прогрессирующая панцитопения, гипокоагуляция, нефропатия, цитолитический и холестатический синдромы. Концентрация ферритина составила 28 579 нг/мл через 2 нед. после начала обследования, а через 4 нед. — уже 58 920 нг/мл. При цитологическом и гистологическом исследованиях костного мозга признаков злокачественного процесса не обнаружено. При изучении аспирата выявлены диспластические изменения миелоидной ткани и макрофагальная реакция (2,4 %) с гемофагоцитозом. На основании критериев HLH-2004 (5 баллов) и H-Score (299 баллов, вероятность > 99 %) диагностирован ВГФС неустановленной причины.

Состояние пациента продолжало ухудшаться. Лихорадка с ознобом сохранялись, появились одышка в покое, тахикардия (≤ 120 уд./мин), зрительные и слуховые галлюцинации, крупные экхимозы, покрывающие спину и бока. В связи с нарастающей полиорганной недостаточностью с 25.03.19 г. начата терапия этопозидом в дозе 100 мг в/в 1 раз в неделю.

В течение 1-го дня отмечались апирексия, разрешение галлюцинаций, уменьшение слабости, цитолита и холестаза, нормализация рентгенологической картины в легких. Сохранялась гиперферритинемия и нейтропения ($0,48 \times 10^3$ /мкл). С 26.03.19 г. температура тела повышалась до 38,3 °С с частотой 1 раз в 2 дня, однако субъективно лихорадка переносилась легче (уменьшилась слабость, сократилось время снижения температуры после приема НПВС).

Получены результаты положительной гемокультуры (25.03.19 г. — эпидермальный стафилококк,

03.04.19 г. — пропионибактерии). Наряду с иммуносупрессивной терапией проводилось антибактериальное лечение.

С целью консолидации эффекта с 04.04.19 г. назначен циклоспорин А в дозе 5 мг/кг/сут ежедневно под контролем концентрации. Переносимость была удовлетворительной, однако с 21.04.19 г. возобновилась лихорадка, циклоспорин А был отменен. Продолжено лечение этопозидом в дозе 100 мг внутрь (соответствует 50 мг при пересчете на в/в форму). После приема препарата наступала апирексия на несколько дней.

По результатам повторных УЗИ, выполненных до начала и через 2 нед. после лечения этопозидом, отмечалось разрешение асцита, уменьшение гепатомегалии (КВРПД с 22 до 16,8 см), спленомегалия (18 × 8 см) сохранялась.

20.05.19 г. выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ): SUL (стандартизованная единица поглощения в пересчете на мышечную массу тела) медиастинального пула крови — 1,34; SUL печени — 2,23. Выявлены диффузное повышение накопления радиофармпрепарата в паренхиме увеличенной до 93 × 198 × 213 мм селезенки (SUL 4,34), единичные паракавазные лимфатические узлы до 8 × 23 мм (SUL ≤ 2,99), образование в области тела левого надпочечника размером 8 × 9 мм, плотностью до 16 HU (SUL 2,49). Печень увеличена (КВРПД 22,3 см), с ровными контурами и однородной КТ-структурой. Печеночные вены, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Результаты ПЭТ-КТ не позволяли исключить лимфопролиферативное заболевание.

Пациенту предложено выполнение спленэктомии. Интраоперационно у одного из полюсов селезенки обнаружен разрыв капсулы длиной до 6 см (больной жалоб на абдоминальный дискомфорт не предъявлял). Удаленная селезенка размером 17,0 × 13,0 × 8,5 см имела массу 1000 г. В гистологических срезах отмечалось выраженное полнокровие красной пульпы. В просвете синусоидов видны скопления лимфоидных клеток среднего размера, которые формировали короткие цепочки. Кроме того, выявлены признаки экстрамедуллярного гемопоэза с гранулоцитами типа миелоцитов, с мегакариоцитами и ядросодержащими эритроидными предшественниками. В красной пульпе рассеяны многочисленные гистиоциты с признаками эритрофагоцитоза, фолликулы окружены плазматическими клетками. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что среди лимфоцитов красной пульпы основную часть составляют Т-клетки с экспрессией CD3 и CD5. Общее количество клеток с экспрессией CD4 и CD8 было меньше по сравнению с числом CD3-позитивных лимфоцитов, что дало основание предположить наличие CD4/CD8-негативных Т-клеток. Экспрессия CD56 определялась в единичных лимфоцитах. В крупных активированных лимфоцитах наблюдалась умеренно выраженная экспрессия CD30, в единичных клетках выявлена экспрессия LMP-1; клетки с экспрессией HHV-8 не обнаружены. Таким образом, в селезенке на фоне трехросткового экстрамедуллярного кроветворения и эритрофагоцитоза выявлена пролиферация

Т-клеток с признаками цитологической атипии и aberrантным иммунофенотипом. Экспрессия LMP-1 указывала на связь патологических изменений с ВЭБ. При анализе перестройки Т-клеточного рецептора моноклональность не обнаружена, что позволило расценить изменения в селезенке как реактивные на фоне инфекции, вызванной ВЭБ.

На основании полученных результатов диагностирован ВЭБ-ВГФС. По данным панельного секвенирования нового поколения при исследовании 374 генов мутации, которые могут быть связаны с первичным иммунодефицитом, не обнаружены. После спленэктомии отмечалось два однодневных эпизода лихорадки, затем наступили апирексия, разрешение анемии и тромбоцитопении. Динамика клинических и лабораторных показателей представлена на рис. 8. В течение 6 лет пациент ведет обычный образ жизни и активных жалоб не предъявляет.

Таким образом, у данного пациента ВЭБ-ВГФС дебютировал нарастающей тяжелой системной воспалительной реакцией и полиорганной недостаточностью. ВЭБ-инфекция диагностирована на основании обнаружения EBV в ткани селезенки. ВГФС подтвержден выраженной гиперферритинемией и соответствовал критериям HLH-2004 и H-Score. Лечение этопозидом привело к стабилизации состояния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекция, вызванная ВЭБ, протекает благоприятно, за исключением редких форм, к которым относятся ВЭБ-ХАБ и ВЭБ-ВГФС. В представленной работе приведено 6 клинических наблюдений пациентов с тяжелым течением ВЭБ-инфекции.

В диагностике ВЭБ-инфекции широко применялась ПЦР, которая позволила определить копии ДНК ВЭБ в крови у большинства представленных пациентов. Вместе с тем данный тест, с одной стороны, не стандартизован, а с другой — имеет низкую специфичность. Так, G.S. Karadağ и соавт. провели качественный ПЦР-тест крови на наличие копий ДНК ВЭБ у 50 здоровых лиц и обнаружили вирусемию у 10 (20 %) из них [11]. В работе G. Fouquet и соавт. у 3 пациентов с ВГФС и положительным результатом ПЦР-теста на ВЭБ выполнена спленэктомия. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований ткани селезенки выявлены неспецифические изменения (лейшманиоз и нокардиоз), а ВЭБ-инфекция была исключена [12]. Аналогичные результаты приведены и в других клинических наблюдениях [10].

В работе A.O. Doesch и соавт. у 67 (39 %) из 172 пациентов с иммунодефицитом методом ПЦР определялась вирусемия без клинических признаков злокачественного или острого инфекционного процесса. Частота обнаружения ВЭБ прямо пропорциональна степени иммуносупрессии, однако прогностическое значение вирусемии не доказано [13]. Низкая специфичность делает ПЦР-тест малоинформативным в диагностике ВЭБ-инфекции.

Серологическая диагностика относится к стандартизованным методам, поэтому по сравнению с ПЦР она более предпочтительна. В представленной работе

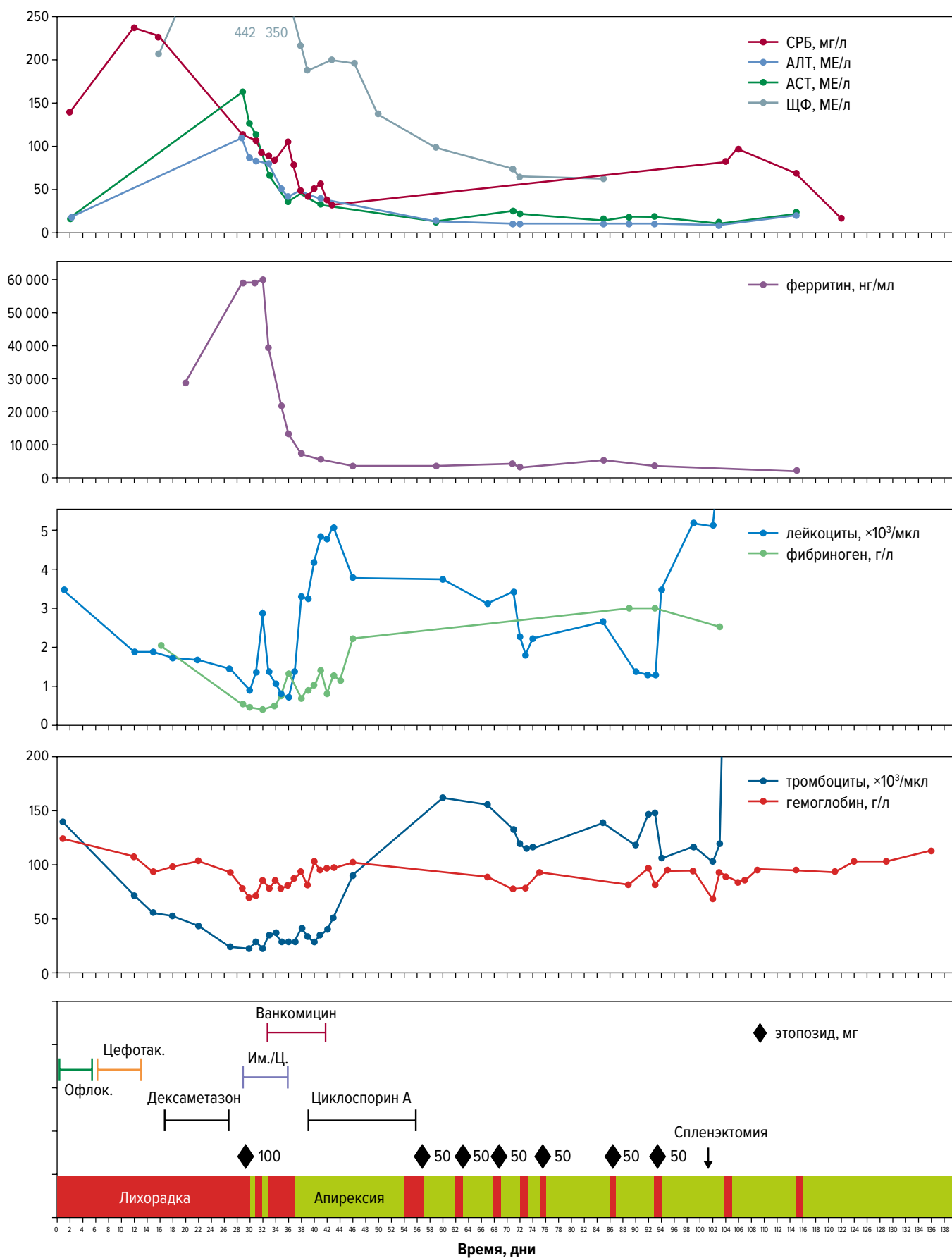


Рис. 8. Динамика клинических и лабораторных показателей пациента К.

СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; Им./Ц. — имипенем + циластатин; Офлокс. — офлоксацин; Цефотак. — цефотаксим; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Fig. 8. Dynamics of clinical and laboratory parameters in patient K.

СРБ — C-reactive protein; АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; Им./Ц. — imipenem + cilastatin; Офлокс. — ofloxacin; Цефотак. — cefotaxime; ЩФ — alkaline phosphatase.

только у 3 из 6 больных выявлены антитела острой фазы ВЭБ-инфекции — антитела класса М к ранним и капсидным антигенам. Специфичность серологической диагностики ВЭБ, как и ПЦР, низкая. Так, в работе В. Geramizadeh и соавт. проанализирован профиль антител у 116 реципиентов почечных трансплантатов и 72 здоровых людей. У 18 % волонтеров выявлены антитела к ранним антигенам ВЭБ, а у пациентов с нарушениями иммунного статуса частота определения антител достигла 31 %. Частота же обнаружения IgM к капсидному антигену при бессимптомной форме заболевания была 4 и 9 % соответственно [14]. Стандартизация и более высокая специфичность делают тест на IgM предпочтительным в диагностике острой ВЭБ-инфекции.

«Золотым стандартом» в диагностике ВЭБ-ассоциированных заболеваний считается обнаружение встроенной РНК (Epstein-Barr Encoded RNA, EBER) методом гибридизации *in situ* в гистологических срезах [15]. Именно это исследование позволило установить точный диагноз у части пациентов. В то же время у пациентки с ВЭБ-ХАБ в клетках реактивного инфильтрата биоптата печени выявлена экспрессия LMP-1, тогда как тест на определение EBER оказался отрицательным.

В работе Z.L. Qi и соавт. сравнивалась чувствительность результатов определения LMP-1 и EBER у 59 пациентов с лимфомой Ходжкина. Положительный результат получен у 39 и 40 больных соответственно. У 3 (7,6 %) пациентов с LMP-1 тест на EBER оказался отрицательным, а у 4 (10 %) пациентов с выявленной EBER, наоборот, латентный мембранный белок не был обнаружен [16]. В связи с тем, что синтез LMP-1 возможен только при наличии вирусной РНК, отрицательный результат теста на EBER или LMP-1 может быть обусловлен дефектом преаналитического этапа. По этой причине в диагностике ВЭБ-ассоциированных заболеваний оптимально использовать и молекулярный, и иммуногистохимический метод.

ВЭБ-ХАБ патогенетически похожа на ВЭБ-ВГФС, поскольку при обоих заболеваниях нарушена иммунная реактивность. При ВЭБ-ВГФС процесс протекает более агрессивно, поэтому, как видно из клинического наблюдения № 3, при позднем начале химиотерапии вероятность благоприятного исхода снижается. По результатам анализа в более крупных группах больных медиана выживаемости при ВЭБ-ВГФС составляет около 2,5 мес. [17]. При ВЭБ-ХАБ процесс протекает менее остро, что было отмечено в представленном клиническом случае № 1. Наблюдения J.I. Cohen и соавт. за 16 взрослыми пациентами в течение 28 лет показали, что медиана выживаемости в этой группе составляет 5 лет [18]. В более крупной работе, где проанализированы данные 82 пациентов с медианой возраста 11 лет (диапазон 0,7–53 года), при среднем наблюдении в течение 6,4 года медиана выживаемости не достигнута [19]. Несмотря на менее стремительное течение, отсутствие терапии при ВЭБ-ХАБ также может привести к смерти пациента.

У детей и молодых взрослых в качестве стандарта лечения ВЭБ-ВГФС принят протокол HLH-1994. В соответствии с ним в течение 2 нед. проводится терапия этопозидом, затем доза уменьшается и добавляется

циклоsporин А. Курс включает 12 нед. терапии с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в случае резистентного течения заболевания. Прием циклоsporина А в начале курса допускался в более поздней модификации режима (HLH-2004). Однако такое лечение, проведенное у пациента П. (клиническое наблюдение № 4) в нашем исследовании, не привело к улучшению показателей выживаемости, в связи с чем основным остается протокол HLH-1994 [20].

Лечение этопозидом требует от врача принятия контринтуитивного решения применить цитостатический препарат у пациента с активным инфекционным процессом в отсутствие опухолевого заболевания. Однако при ВЭБ-ХАБ и ВЭБ-ВГФС ведущим звеном патогенеза является не прямое инфекционное повреждение органов и тканей, а развитие неэффективного системного воспалительного ответа вследствие тяжелого нарушения регуляции иммунной системы. В такой ситуации иммуносупрессия, вызванная цитостатическим препаратом, представляется единственной надеждой избежать фатального сценария. И даже при тяжелой полиорганной недостаточности, как видно из представленных клинических наблюдений, этопозид способен быстро уменьшить воспаление и стабилизировать состояние пациента. В настоящее время этопозид остается наиболее эффективным лекарственным средством в лечении ВЭБ-ВГФС.

Применение этопозиды в повседневной практике ограничивается опасениями ятрогенного ухудшения больного. Следует отметить, что многие пациенты, как и в представленной нами группе, поступают уже в тяжелом состоянии с полиорганной недостаточностью. Однако именно они нуждаются в быстром подавлении цитокинового шторма, а этопозид даже в низких дозах доказал свою эффективность в этих сложных клинических ситуациях. В ретроспективной работе Т. Cui и соавт. проанализирован опыт лечения 234 пациентов с ВЭБ-ВГФС. Были определены неблагоприятные факторы, связанные с прогнозом заболевания: почечная недостаточность, повышение уровня растворимого CD25 и прокальцитонина, высокая вирусная нагрузка ВЭБ, возраст старше 18 лет. Именно у этих пациентов применение этопозиды привело к двукратному увеличению продолжительности жизни [21]. В работе Y. Song и соавт. представлены результаты лечения 93 пациентов с ВЭБ-ВГФС. 6-месячная выживаемость в группах, получавших и не получавших этопозид, составила 76,9 и 26,9 % соответственно [22]. Применение этопозиды при тяжелой цитопении или печеночной недостаточности рекомендуется и в согласительных рекомендациях Международного гистиоцитарного общества, поскольку оно приводит к быстрому «размыканию» патогенетической цепи и улучшению общего состояния больных [23].

В связи с риском развития необратимых органических изменений и вторичными инфекционными осложнениями время начала химиотерапии оказывается критически важным для больных с ВГФС. Как следует из клинического наблюдения № 3, позднее иницирование терапии привело лишь к частичному положительному ответу. В работе S. Imashuku и соавт. проанализированы результаты лечения 47 больных

с ВЭБ-ВГФС: 4-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе составила 75 %. Одним из основных неблагоприятных прогностических факторов было время назначения терапии до или после 4 нед. от дебюта заболевания: 4-летняя ОВ составила 90,2 и 56,5 % соответственно ($p < 0,01$) [24].

Одним из важных нерешенных вопросов остается длительность химиотерапии при ВГФС, поскольку известно, что высокая кумулятивная доза этопозиды связана с риском развития вторичных опухолей. В представленных клинических наблюдениях у одного из пациентов монотерапия этопозидом была завершена после разрешения лихорадки, у двоих — продолжалась еще в течение нескольких недель. У пациента Б. (клиническое наблюдение № 5) спустя более 10 лет после лечения ВГФС диагностирована неходжкинская лимфома. Обычно при ВЭБ-ВГФС потребность в продолжении терапии оценивается еженедельно до разрешения всех проявлений болезни, в среднем бывает достаточно 8 введений этопозиды [23].

Сохранение лихорадки может свидетельствовать как о неполном контроле над ВГФС, так и о присоединении вторичной инфекции. Исследование Z.K. Otrick и соавт. включало 116 взрослых пациентов: 30-дневная летальность составила 30 % ($n = 35$), из них 60 % умерли от вторичных инфекционных осложнений [25]. Сопоставимые данные получены и в других групповых исследованиях [3, 26, 27]. В наших наблюдениях лихорадка у пациентов сохранялась в течение длительного времени, однако общее самочувствие, в т. ч. и переносимость высокой температуры тела, становилось лучше. У части пациентов при обследовании выявлялась бактериемия. Поскольку клинические симптомы при ВГФС и сепсисе сходные, у всех пациентов с ВГФС необходима максимальная инфекционная настороженность.

В клиническом наблюдении № 6 диагноз ВЭБ-ВГФС был поставлен лишь после спленэктомии. Удаление селезенки совпало с разрешением ВГФС, однако к этому времени уже отмечалась стойкая положительная динамика лабораторных показателей. В литературе опубликовано несколько клинических наблюдений о результатах спленэктомии при ВГФС. Так, в работе G. Fouquet и соавт. упоминается 1 больной с ВЭБ-ВГФС, у которого отмечалось стойкое купирование воспалительной реакции после удаления селезенки. Однако период от начала болезни до спленэктомии не указан, поэтому достоверно установить, истинный ли это эффект либо совпадение, невозможно [12]. В то же время Q. Rap и соавт. представили пациента, которому с диагностической целью выполнили удаление селезенки, тем не менее лечение ВЭБ-ВГФС потребовало назначения химиотерапии уже после спленэктомии [28]. Неоднозначность собственного наблюдения и скудность литературных данных не позволяют рекомендовать спленэктомию как стандартную опцию для больных с ВЭБ-ВГФС, рефрактерным к этопозиду.

У пациента К. (клиническое наблюдение № 2) в миелограмме определялся выраженный реактивный плазмцитоз, что стало причиной ошибочной диагностики множественной миеломы. В литературе представлены описания аналогичных клинических наблюдений [29, 30]. Увеличение количества плазма-

тических клеток, возможно, связано с гиперсекрецией интерлейкина-6, основного фактора их созревания [31]. В экспериментальной работе C. Pellat-Deceunynck и соавт. на примере 10 больных с реактивным плазмцитозом показано успешное блокирование созревания плазматических клеток интерлейкином-6 [30]. Наиболее вероятно, что «гиперплазмцитоз» в крови и костном мозге у пациента № 2 был проявлением цитокинового шторма.

В связи с тем, что ВЭБ обычно персистирует в В-клетках, многими исследователями поднимался вопрос о применении ритуксимаба. У нашего пациента № 2 однократное введение ритуксимаба совместно с этопозидом не дало ожидаемого эффекта. Возможно, это связано с тем, что при ВЭБ-ВГФС могут инфицироваться не только В-клетки, но и Т- и NK-клетки [32–34]. В ретроспективной работе D. Chellapandian и соавт. [35] проанализирован результат добавления ритуксимаба к лечению 42 пациентов с ВЭБ-ВГФС. У 22 (52,3 %) больных на фоне применения ритуксимаба-содержащей химиотерапии отмечалось снижение вирусной нагрузки, что, в свою очередь, привело к улучшению прогноза в целом [35]. В другой ретроспективной работе G.Q. Meng и соавт. представлены результаты лечения ВЭБ-ВГФС у 15 пациентов. В 10 случаях с доказанным изолированным вовлечением В-клеток установлено значимое снижение вирусной нагрузки после начала иммунохимиотерапии, однако данные о влиянии лечения ритуксимабом на выживаемость отсутствовали [36]. Примечательно, что в обеих работах ритуксимаб применялся в комбинации с цитостатическими препаратами, однако с учетом ретроспективного характера исследования и малого числа пациентов нельзя исключить искажения трактовок. Принимая во внимание удовлетворительную переносимость ритуксимаба, он может использоваться как дополнение к химиотерапии у больных с ВЭБ-ВГФС и доказанным вовлечением В-клеток. Напротив, целесообразность применения ритуксимаба при ВЭБ-ХАБ сомнительна, поскольку болезнь опосредована преимущественно через Т- или NK-клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной публикации представлены наблюдения пациентов с тяжелым течением ВЭБ-инфекции, которая сопровождалась типичными клиническими симптомами: длительной лихорадкой, цитоллизом, холестазом, лимфопролиферативным синдромом и цитопенией. Диагноз подтвержден на основании обнаружения антител к капсидному белку ВЭБ, экспрессии LMP-1 и транскриптов EBER. У больных с ВЭБ-ВГФС отмечалась значительная гиперферритинемия ($> 10\,000$ нг/мл). Все пациенты с ВЭБ-ВГФС перед началом лечения уже были в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. Наиболее важными факторами прогноза были степень компенсации полиорганной недостаточности и своевременность начала специфического лечения. Глюкокортикостероиды у всех больных были неэффективны, и только после применения этопозиды разной длительности у всех пациентов достигнуто кратковременное или стойкое улучшение.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: В.Г. Потапенко.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: В.Г. Потапенко, М.М. Антонов, В.В. Байков, И.А. Бехтерева.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Н.В. Медведева.

Административная поддержка: Н.В. Медведева.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: V.G. Potapenko.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: V.G. Potapenko, M.M. Antonov, V.V. Baykov, I.A. Bekhtereva.

Manuscript writing: all authors.

Final approval of manuscript: N.V. Medvedeva.

Administrative support: N.V. Medvedeva.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

В.Г. Потапенко — <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

М.М. Антонов — <https://orcid.org/0009-0009-6664-9228>

Д.Д. Авдошина — <https://orcid.org/0009-0009-8057-527X>

В.В. Байков — <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

М.Б. Белогурова — <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

И.А. Бехтерева — <https://orcid.org/0000-0002-5206-3367>

Э.Н. Дулаева — <https://orcid.org/0009-0003-3759-4930>

Ю.В. Забутова — <https://orcid.org/0009-0006-7709-5222>

В.Е. Карев — <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

Н.А. Котова — <https://orcid.org/0009-0006-9297-2991>

В.В. Козыро — <https://orcid.org/0009-0006-6057-3304>

Ю.А. Криволапов — <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Т.Г. Кулибаба — <https://orcid.org/0000-0002-8349-9964>

С.В. Лапин — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Н.Б. Михайлова — <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

С.И. Моисеев — <https://orcid.org/0000-0002-2473-3175>

А.А. Молчан — <https://orcid.org/0009-0005-3908-6483>

М.Ю. Первакова — <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

М.С. Петрова — <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Н.А. Потихонова — <https://orcid.org/0009-0000-1207-0709>

В.В. Рябчикова — <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>

И.А. Самородова — <https://orcid.org/0000-0001-9321-9084>

А.В. Серков — <https://orcid.org/0009-0003-4473-6546>

И.А. Скороход — <https://orcid.org/0009-0007-3192-335X>

К.В. Скорюкова — <https://orcid.org/0000-0003-4329-5622>

Н.В. Скоробогатова — <https://orcid.org/0009-0001-2808-1995>

Е.А. Суркова — <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

Д.Р. Смирнов — <https://orcid.org/0009-0008-1642-0188>

О.П. Миронова — <https://orcid.org/0009-0009-6122-6912>

О.В. Небелицкая — <https://orcid.org/0009-0009-7592-4957>

Ю.А. Нестеров — <https://orcid.org/0009-0006-7229-0889>

И.П. Федуняк — <https://orcid.org/0000-0002-9918-7762>

А.Н. Холодная — <https://orcid.org/0000-0002-3751-9143>

Н.Ю. Чернооккая — <https://orcid.org/0009-0004-6745-3685>

Д.А. Чагинская — <https://orcid.org/0009-0008-2984-9805>

Н.В. Медведева — <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пиневиц А.В., Сироткин А.К., Гаврилова О.В., Потехин А.А. Вирусология: учебник. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2012. 320 с. [Pinevich A.V., Sirotkin A.K., Gavrilova O.V., Potekhin A.A. Virusologiya: uchebnik. (Virology: textbook.) Saint Petersburg: Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo universiteta Publ.; 2012. 320 p. (In Russ)]

2. Первакова М.Ю., Потапенко В.Г., Ткаченко О.Ю. и др. Цитокиновые паттерны летальных гипервоспалительных состояний, индуцированных вторичным гемофагоцитарным синдромом, бактериальным сепсисом и COVID-19. Иммунология. 2022;43(2):174–87. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187. [Pervakova M.Yu., Potapenko V.G., Tkachenko O.Yu., et al. Cytokine patterns of fatal hyperinflammatory conditions, caused by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, bacterial sepsis and COVID-19. Immunologiya. 2022;43(2):174–87. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187. (In Russ)]

3. Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. Онкогематология. 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64. [Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. Oncohematology. 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64. (In Russ)]

4. Потапенко В.Г., Леенман Е.Е., Потихонова Н.А. и др. Лихорадка, ассоциированная с металлоконструкцией. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии. 2019;11(3):126–30. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130.

[Potapenko V.G., Leenman E.E., Potikhonova N.A., et al. Fever associated with metal device. Case report. *Journal Infectology*. 2019;11(3):126–30. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130. (In Russ)]

5. Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков Б.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(2):169–84. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-2-169-184. [Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Baikov V.V., et al. Secondary Hemophagocytic Syndrome in Adult Patients: Literature Review and Authors' Experience. *Clinical oncohematology*. 2015;8(2):169–84. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-2-169-184. (In Russ)]

6. Потапенко В.Г., Пervaкова М.Ю., Лапин С.В. и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоцитарного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(1):21–7. [Potapenko V.G., Pervakova M.Yu., Lapin S.V., et al. The role of ferritin fraction analysis in the diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018;63(1):21–7. (In Russ)]

7. Потапенко В.Г., Пervaкова М.Ю., Титов А.К. и др. Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика вторичного гемофагоцитарного синдрома и сепсиса. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(3):329–37. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337. [Potapenko V.G., Pervakova M.Yu., Titov A.V., et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Differential Diagnosis between Secondary Hemophagocytic Syndrome and Sepsis. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):329–37. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-329-337. (In Russ)]

8. Потапенко В.Г., Климович А.В., Авдощина Д.Д. и др. Органные поражения при вторичном гемофагоцитарном синдроме у взрослых. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):91–102. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102. [Potapenko V.G., Klimovich A.V., Avdoshina D.D., et al. Organ Lesions in Adults with Secondary Hemophagocytic Syndrome. *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):91–102. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102. (In Russ)]

9. Потапенко В.Г., Байков Б.В., Маркова А.Ю. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. *Онкогематология*. 2022;17(4):48–59. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59. [Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu., et al. Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases. *Oncohematology*. 2022;17(4):48–59. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59. (In Russ)]

10. Потапенко В.Г., Антонов М.М., Виноградова Н.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение. *Онкогематология*. 2022;17(3):89–97. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97. [Potapenko V.G., Antonov M.M., Vinogradova N.V., et al. Hemophagocytic syndrome associated with leishmaniasis: case report. *Oncohematology*. 2022;17(3):89–97. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97. (In Russ)]

11. Karadağ GS, Ersoy A, Sevinir BB, et al. Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein-Barr virus infections. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(4):594–606.

12. Fouquet G, Larroche C, Carpentier B, et al. Splenectomy for haemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown origin: risks and benefits in 21 patients. *Br J Haematol*. 2021;194(3):638–42. doi: 10.1111/bjh.17497.

13. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, et al. Epstein-Barr virus load in whole blood is associated with immunosuppression, but not with post-transplant lymphoproliferative disease in stable adult heart transplant patients. *Transpl Int*. 2008;21(10):963–71. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00709.x.

14. Geramizadeh B, Aghdai M, Azarpira N, et al. Incidence of reactive antibodies against Epstein-Barr in a group of renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3051–2. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.068.

15. Lupo J, Gerami R, Lancar R, et al. Prospective evaluation of blood Epstein-Barr virus DNA load and antibody profile in HIV-related non-Hodgkin lymphomas. *AIDS*. 2021;35(6):861–8. doi: 10.1097/QAD.0000000000002839.

16. Qi ZL, Han XQ, Hu J, et al. Comparison of three methods for the detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphoma in paraffin-embedded tissues. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):89–92. doi: 10.3892/mmr.2012.1163.

17. Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report

from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(2):103–9. doi: 10.1002/mpo.10314.

18. Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(22):5835–49. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745.

19. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001;98(2):280–6. doi: 10.1182/blood.v98.2.280.

20. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728–38. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.

21. Cui T, Wang J, Wang Z, et al. The Outcome of Induction Therapy for EBV-Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Model for Risk Stratification. *Front Immunol*. 2022;13:876415. doi: 10.3389/fimmu.2022.876415.

22. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2019;186(5):717–23. doi: 10.1111/bjh.15988.

23. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1508–17. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.

24. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2665–73. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2665.

25. Otrrock ZK, Grossman BJ, Eby CS. Transfusion requirements and 30-day mortality predictors for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2018;108(5):485–90. doi: 10.1007/s12185-018-2504-5.

26. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):1065–77. doi: 10.1007/s00432-020-03139-4.

27. Arca M, Fardet L, Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol*. 2015;168(1):63–8. doi: 10.1111/bjh.13102.

28. Pan Q, Luo Y, Wu H, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Mimicking Lymphoma on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018;43(2):125–7. doi: 10.1097/RLU.0000000000001923.

29. Desborough MJ, Grech H. Epstein-Barr virus-driven bone marrow aplasia and plasmacytosis mimicking a plasma cell neoplasm. *Br J Haematol*. 2014;165(3):272. doi: 10.1111/bjh.12721.

30. Pellat-Deceunynck C, Jégo G, Robillard N, et al. Reactive plasmacytoses, a model for studying the biology of human plasma cell progenitors and precursors. *Hematol J*. 2000;1(6):362–6. doi: 10.1038/sj.thj.6200053.

31. Jégo G, Bataille R, Pellat-Deceunynck C, et al. Interleukin-6 is a growth factor for nonmalignant human plasmablasts. *Blood*. 2001;97(6):1817–22. doi: 10.1182/blood.v97.6.1817.

32. Ali S, Choo S, Hosking L et al. A case of T-cell-Epstein-Barr virus-haemophagocytic lymphohistiocytosis and sustained remission following ruxolitinib therapy. *Clin Transl Immunol*. 2023;12(7):e1459. doi: 10.1002/cti2.1459.

33. Kelleher CA, Dreyfus DH, Jones JF, et al. EBV infection of T cells: potential role in malignant transformation. *Semin Cancer Biol*. 1996;7(4):197–207. doi: 10.1006/scbi.1996.0027.

34. Arai A, Imadome KI, Watanabe Y et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol*. 2011;93(5):602–9. doi: 10.1007/s12185-011-0831-x.

35. Chellapandian D, Das R, Zellek K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162(3):376–82. doi: 10.1111/bjh.12386.

36. Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107606. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107606.