

ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И АССОЦИАЦИЯ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Г. Викулов, кандидат медицинских наук
НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Федерального
научно-исследовательского центра эпидемиологии
и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва
НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций,
Москва
Biocode Med Clinic, Москва-Сити, Москва
E-mail: gchvstar@gmail.com

Врачи очень часто встречаются в своей практике с герпесвирусными инфекциями. Среди герпесвирусов человека вирус Эпштейна–Барр занимает особое место: он не только является частой причиной инфекционного мононуклеоза, но и ассоциирован с онкогенной трансформацией клеток, развитием синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости, иммунной дисфункцией, часто выявляется у лиц, ранее контактировавших с техногенным и, по медицинским показаниям, ионизирующим излучением в анамнезе.

Ключевые слова: клиническая иммунология, инфекционные болезни, клиническая вирусология, герпесвирусы человека, онкогенные вирусы, вирус Эпштейна–Барр, иммунодефициты, лимфопролиферативный синдром.

В клинической иммунологии выделяют несколько основных групп заболеваний, связанных непосредственно с патологией иммунной системы [1]: болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы (первичные, вторичные и транзиторные иммунодефициты); группа заболеваний, обусловленных избыточным реагированием иммунной системы (аллергические болезни, аллергический синдром); болезни иммунных комплексов (аутоиммунные болезни, аутоиммунный синдром); инфекции с проявлениями иммунной дисфункции и инфекции иммунной системы (инфекционный синдром); опухоли иммунной системы (лимфопролиферативные состояния, лимфопролиферативный синдром); реакции и заболевания, возникающие при отторжении органов и тканей. Таким образом, иммунопатология включает в себя как синдромы, так и отдельные нозологические формы [2], среди которых особое место занимают первичные иммунодефициты (их число за 15 лет увеличилось со 150 до более 300 разновидностей) и вирусные инфекции, ассоциированные с развитием иммунной дисфункции.

При этом в случае истинного иммунодефицита происходит конкретная поломка генетического механизма или звена иммунной системы (отсутствие или снижение уровня одного или нескольких факторов иммунитета) с последующим развитием суперинфекции, затяжных тяжелых инфек-

ционных осложнений, инфекций самой иммунной системы и (или) опухолей.

Среди распространенных инфекций в случае иммунной дисфункции очень часто встречаются герпесвирусные инфекции, которые после гриппа и острых респираторных вирусных инфекций занимают 2-е место в структуре причин заболеваний. Для герпесвирусов человека характерны множество путей передачи, общая вариабельность, убиквитарность, высокая контагиозность, латентность, низкая иммуногенность, тропность к коже, слизистым оболочкам, клеткам нервной и иммунной системы, висцеротропность, ассоциация с развитием хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний, онкогенность и относительная резистентность к терапии [3–5]. Среди герпесвирусов человека вирус Эпштейна–Барр (EBV) занимает особое место не только в связи с тем, что он является частой причиной инфекционного мононуклеоза, но и потому, что он ассоциирован с онкогенной трансформацией клеток, развитием синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости, иммунной дисфункцией, в том числе после контакта с техногенным и, по медицинским показаниям, ионизирующим излучением в анамнезе [3, 6, 7].

EBV способен персистировать в клетках в течение всей жизни. Его внедрение в организм приводит к развитию разных состояний — от бессимптомного носительства до развития тяжелых EBV-инфекций, лимфопролиферативных и онкологических заболеваний. Первые культуры вируса были получены в 1964 г. английскими вирусологами И. Барр и М. Э. Эпштейном.

В мире инфицированность населения EBV в среднем составляет 90–95%. В 70–75% случаев инфицирование происходит в первые 5 лет жизни, к 50 годам инфицированность EBV достигает 100%. Большинство людей переносят инфекцию субклинически или в виде легкого катарального синдрома в детском и подростковом возрасте. Клинически выраженная первичная инфекция протекает в виде инфекционного мононуклеоза, чаще — в возрасте 5–15 лет. После первичной EBV-инфекции сохраняется персистенция вируса в В-лимфоцитах памяти на протяжении всей жизни; при этом количество В-лимфоцитов, несущих вирусную DNA, у практически здоровых людей составляет примерно 1 на 10^5 – 10^6 клеток, что важно для диагностической оценки последующей вирусной нагрузки EBV [8]. EBV — этиологический фактор 90% всех моноцитозных синдромов, способен вызывать иммортализованное состояние клеток-мишеней.

При первичной инфекции EBV внедряется в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей (мезофаринкса) и неактивные В-лимфоциты путем взаимодействия поверхностного гликопротеина gp350 EBV с рецептором CD21 клеток-мишеней. Рецептор C2R к компоненту комплекса C3D, идентифицированный в мезофарингеальном и цервикальном эпителии, служит одновременно и рецептором для EBV. У пациентов происходит поликлональная активация В-лимфоцитов и беспрепятственная репликация вируса. В продуктивной стадии EBV экспрессирует BARF-1, являющийся гомологом человеческого белка Bcl-2, который непосредственно блокирует апоптоз, в том числе и В-лимфоцитов. Вирусный протеин BHRF-1, не являясь физиологическим цитокином, действует как растормозимый рецептор интерлейкина-1 (ИЛ1) и вызывает угнетение выработки иммунного интерферона- γ (ИФН γ). BCRF-1 — белок EBV, аминокислотная последовательность

которого на 70% аналогична ИЛ10, также подавляющему синтез ИФН γ . В итоге вирусные белки EBV подавляют формирование полноценного клеточного иммунного ответа Th1. В норме иммунный ответ на продуктивную EBV-инфекцию (острая или реактивация латентной формы) осуществляется посредством элиминирования инфицированных вирусом В-лимфоцитов преимущественно цитотоксических CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов и NK-лимфоцитов и под действием нейтрализующих антител, которые тормозят распространение EBV между клетками-мишенями. В период латентной персистенции EBV в В-лимфоцитах памяти включается ряд механизмов, позволяющих вирусу ускользать от иммунного цитотоксического действия клеток адаптивного иммунитета. Это связано также с особенностями самого вируса – наличием эписомальной DNA, синтезом EBNA-1 и EBNA-2; последний способствует созданию латентных мембранных белков – LMP 1-го и 2-го типов, которые, в свою очередь, участвуют в индукции роста и трансформации В-лимфоцитов. EBNA-3 – ядерный антиген 3-го типа, участвующий в регуляции экспрессии клеточных генов. При частых рецидивах EBV-инфекции возможно персистирующее течение инфекционного процесса, развитие кератозной волосяной лейкоплакии, рецидивирующего лимфаденита и лимфаденопатии, иногда – с гепатолиенальным синдромом.

Несмотря на то, что у большинства носителей EBV инфекция протекает в виде бессимптомного пожизненного носительства, вирус имеет высокий потенциал трансформации клеточной пролиферации. Существует 3 типа латентной EBV-инфекции. При 1-м типе, ассоциированном с развитием лимфомы Беркитта, в В-лимфоцитах экспрессируется только протеин EBNA-1, 2-й тип латентной инфекции ассоциирован с развитием лимфомы Ходжкина, назофарингеальной карциномы, Т-клеточной лимфомы, карциномы желудка и лейомиосаркомы матки. При данном типе инфекции экспрессируются 3 вирусных белка – EBNA-1, LMP1 и LMP2. При 3-м типе латентной инфекции экспрессируются 6 ядерных антигенов EBV – EBNA-1, EBNA-2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C и EBNA3L и 3 мембранных белка – LMP1, LMP2A и LMP2B. Главными индукторами туморогенеза являются EBNA-1, LMP1 и LMP2. При латентной инфекции 1-го и 2-го типов опухоли развиваются редко. Причинами смерти при EBV-инфекции могут стать фульминантный гепатит, осложнения гемоваскулита, тяжелый гемофагоцитарный синдром и злокачественные процессы, а также первичный иммунодефицит.

В 1969–1975 гг. D. Purtilo и соавт. описали тяжелый первичный иммунодефицит, который характеризуется неспособностью развивать иммунный ответ на EBV [7–9]. Это заболевание получило название X-сцепленного прогрессирующего комбинированного вариабельного иммунодефицита, впоследствии названного X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом (ХЛПС, XLP), или синдромом Дункана, или синдромом Дункана–Пуртило–Девиса–Томаса. XLP – редкая наследственная форма врожденного рецессивного иммунодефицита, манифестирующего при инфицировании EBV; наблюдается только у мужчин, передается через поколение. Заболевание названо синдромом Дункана по фамилии семьи, в которой мальчики погибали после заболевания инфекционным мононуклеозом. XLP встречается с частотой 1–3 случая на 10⁶ человек. Средний возраст манифестации заболевания – 2,5 года. XLP – смертельное заболевание: 70% больных умирают в возрасте до 10 лет, к 40 годам

летальность у мужчин достигает около 100%. Во всем мире описано всего несколько сотен случаев XLP.

Для XLP характерны 3 особенности: скоротечный инфекционный мононуклеоз, В-клеточные лимфомы (или лимфопрлиферация, американская лимфома Беркитта, иммунобластная саркома) и дисгаммаглобулинемия, прогрессирующая до гипогаммаглобулинемии. В 1989 г. был картирован локус, ответственный за развитие XLP и находящийся в X-хромосоме – Xq25. И только в 1998 г. был идентифицирован ген, повреждение которого в 60–70% случаев вызывает мутации в гене *SH2D1A* (*SAP*, *DSHP*) [8, 9].

ДНК-диагностика заболевания в 3 неродственных семьях с XLP с выявлением мутации в гене *SH2D1A* у 2 пробандов была описана в работах ряда российских авторов [10, 11].

Спектр клинических проявлений и лабораторных признаков при XLP очень разнообразен. У 50% больных EBV вызывает поликлональную пролиферацию В-, Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов. Эти клетки инфильтрируют печень и почки, вызывая нарушение функции этих органов. Примерно у 30% больных XLP развиваются злокачественные и доброкачественные лимфоидные образования. В большинстве случаев эти новообразования являются лимфомами В-клеточного происхождения, но встречаются и Т-лимфомы. Как правило, выявить EBV в этих клетках не удается. У 30% больных наблюдается дисгаммаглобулинемия, проявляющаяся на 1-м этапе снижением уровней IgG1 и IgG3 и повышением уровней IgA и IgM. Далее происходит снижение содержания в крови всех классов иммуноглобулинов с развитием приобретенной агаммаглобулинемии. В 3% случаев встречаются апластическая анемия, некротизирующий васкулит, легочные лимфоидные гранулемы и эозинофилия. Часто отсутствуют НКТ-лимфоциты и резко снижено количество NK-лимфоцитов. При XLP отмечается поражение ряда органов и тканей, но преобладает поражение печени. Этот орган инфильтрируется EBV-инфицированными В-лимфоцитами, а также активированными CD8⁺- и CD4⁺ Т-лимфоцитами, вызывающими некроз печеночной ткани. Печеночная недостаточность – одна из главных причин смерти больных XLP.

Диагностика XLP затруднена атипичным течением заболевания, которое может скрываться под маской других первичных иммунодефицитов. Важно провести дифференциальную диагностику с синдромом Вискотта–Олдрича, лимфогранулематозом, синдромом Чедиака–Хигаси, с состоянием у пациентов после трансплантации почки на фоне иммуносупрессивной терапии, а также с общей вариабельной иммунной недостаточностью и аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом – ALPS (см. таблицу, [9] с дополнениями). Описаны 4 наиболее распространенных фенотипа XLP: тяжелый (чаще – фатальный), с проявлениями инфекционного мононуклеоза, злокачественных лимфопролиферативных состояний (лимфомы, лейкозы – преимущественно В-клеточные); анемия или панцитопения, в том числе – вследствие вирус-индуцированного гемофагоцитарного синдрома, а также дисгаммаглобулинемия; системный некротизирующий лимфоидный васкулит с хориоретинитом, а также спорадический фенотип (см. таблицу). При мутациях гена *SH2D1A* развивается фульминантная инфекция, которая у 58% пациентов ведет к летальному исходу.

Иммунодефицит при XLP носит комбинированный характер, что способствует развитию не только тяжелых бактериальных, но и грибковых и вирусных инфекций.

Дифференциальная диагностика и особенности XLP и ALPS*

ALPS	XLP
<ol style="list-style-type: none"> 1. Хроническая незлокачественная лимфопролиферация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия 2. Дефекты апоптоза лимфоцитов <i>in vitro</i> 3. TCR α/β^+, CD4⁻, CD8⁻; Т-лимфоциты периферической крови 4. Аутоиммунные проявления (аутоантитела) 5. Мутации в генах <i>TNF RS F6</i>, <i>FasL</i> или каспазы-10 6. Изменения иммунного статуса: Т-лимфоциты – CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻ ↑; CD25⁺ ↓, HLADR⁺ ↑; снижен ответ Т-лимфоцитов на все митогены; В-лимфоциты – поликлональная гипергаммаглобулинемия, аутоантитела к ряду аутоантигенов; дефект апоптоза; цитокины – ИЛ4 ↑, ИЛ5 ↑, ИЛ10 ↓, ИЛ12 ↓, ИФНγ ↓ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молниеносный инфекционный мононуклеоз, EBNA-позитивные клетки 2. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия 3. Дисгаммаглобулинемия 4. Печеночная недостаточность 5. Лимфопролиферативные нарушения (чаще – В-клеточные лимфомы, локализация экстранодальная, в 80% случаев – в илеоцекальном углу) 6. Мутации в гене <i>SH2D1A</i> (<i>SAP</i>, <i>DSHP</i>)** 7. Изменения иммунного статуса: активированные CD8⁺- и CD4⁺ Т-лимфоциты; поликлональная пролиферация В-, Т-лимфоцитов, мононуклеаров; IgG1 и IgG3 ↓; IgA и IgM ↑ с последующим снижением содержания всех классов иммуноглобулинов; возможен селективный дефицит IgA; часто отсутствуют NKT-лимфоциты; резко снижены содержание и активность NK-лимфоцитов

Примечание. * – с учетом рекомендаций ESID; ** – в 10% случаев клиника XLP формируется до встречи с EBV; мутация *SH2D1A* у 30–40% пациентов отсутствует, и такой вариант называют спорадическим XLP (в этом случае оценивают экспрессию SAP).

Единых подходов и протоколов терапии пациентов с XLP не выработано. В качестве профилактического средства возможно применение ацикловира [8] и валацикловира [12]. При развившейся клинической картине XLP рекомендуется применять внутривенный иммуноглобулин ежемесячно в поддерживающей дозе, а также антибактериальную терапию. При развитии гемофагоцитарного синдрома и лимфогистиоцитоза показано применение протокола HLH-94: сочетание высоких доз дексаметазона с везепидом в течение 15 мес с хорошим эффектом, что позволяет устранить лихорадку, уменьшить лимфопролиферацию и купировать явления гемофагоцитоза. Учитывая плохой прогноз для большинства пациентов, радикальным методом лечения XLP является трансплантация костного мозга от HLA-совместимых доноров на фоне длительной противовирусной терапии.

Приводим собственное наблюдение – клинический пример доброкачественного течения синдрома XLP.

Больной П., 22 лет, был госпитализирован в 2002 г. в отделение иммунопатологии взрослых Института иммунологии ФМБА России с жалобами на обострения хронического бронхита в осенне-зимнее время, проявляющиеся выделением скудной слизистой мокроты белого цвета, частое необъяснимое повышение температуры тела до 38,0–38,5°C в течение нескольких дней, снижение зрения, «ломоту» и болезненность в грудном и поясничном отделах позвоночника, крепитацию при движениях в суставах, временную двустороннюю болезненность суставов кисти и лучезапястного сустава без нарушений движения, тяжесть и дискомфорт в области желудка после умеренного приема пищи; беспокоят также немотивированная выраженная слабость и утомляемость.

Из анамнеза: рожден от 2-й беременности, протекавшей с явлениями токсикоза в I триместре. Родился доношенным, масса тела – 2900 г, длина тела – 52 см. Привит в соответствии с календарем прививок по возрасту, отмечалась токсико-аллергическая реакция на введение вакцины АКДС. В 4 мес перенес бронхит без осложнений. До 5 лет физическое и психическое развитие – без отклонений от возрастной нормы. В раннем детстве перенес также ветряную оспу без осложнений. В возрасте 5 лет (проживал в Липецкой области), после респираторной ви-

русной инфекции выявлено увеличение периферических лимфатических узлов (подчелюстных и подмышечных групп). Обследования и лечения не проходил до 10 лет, когда возникли рецидивирующие носовые кровотечения, по поводу чего госпитализирован; обнаружена гепатоспленомегалия.

Рекомендовано лечение в Российской детской клинической больнице (РДКБ, Москва), где впервые в 10 лет выявлено значительное увеличение лимфатического узла в левой подмышечной области. Выполнена лимфаденэктомия с гистологическим исследованием. В 1998 г. проведено исследование лимфоцитов; обнаружены нарушение апоптоза при стимуляции моноклональными антителами к FAS-рецептору, нормальный апоптоз при стимуляции фактором некроза опухоли- α и C2-церамидом. Поставлен диагноз: первичная комбинированная иммунная недостаточность, ALPS. Диагноз подтвержден в Институте гематологии РАМН. Онкопатология на момент обследования исключена.

В 11 лет впервые проведена спленортография; портальной гипертензии не выявлено. В 13 лет повторно произведена лимфаденэктомия в области правой латеральной поверхности шеи. Кровотечения после операций стали беспокоить меньше. Из вредных привычек: курение в течение 10 лет до 20 сигарет в сутки. На протяжении нескольких лет наблюдался гематологами и педиатрами в РДКБ. Проведены 1 курс терапии реафероном – по 1,0 мл через день в течение 6 мес, 2 курса – реалдирином по 2,0 мл через день в течение 6 мес и 3,0 мл через день в течение 3 мес. На фоне терапии отмечались повышение температуры тела до 39,0°C, ломота в суставах. После лечения уменьшились размеры печени и селезенки. В 2001 г. направлен на консультацию в Институт иммунологии Москвы для подтверждения диагноза и медико-социальной экспертизы. Объективно при поступлении: общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Отмечен усиленный сосудистый рисунок по типу васкулопатии в области лица. В области правой голени спереди – рубец после ожога III степени. В регионарных областях периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, до 1,0–1,2 см в диаметре, мяг-

коэластические, не спянные с кожей и подлежащими тканями, незначительно болезненные. Отмечается болезненность точек проекции остистых отростков грудных позвонков. Грудная клетка цилиндрической формы, синхронная экскурсия обеих половин, ригидности мышц нет. Перкуторный звук легочный, частота дыхательных движений — 18 в минуту, ритм правильный. Дыхание везикулярное с жестким компонентом. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 78 в минуту, АД справа = АД слева = 100 и 75 мм рт. ст. Полость рта: зубы не санированы. Отмечается гиперемия мягкого нёба, нёбных дужек; миндалины рыхлые, увеличенные, гиперемированные. Живот обычных размеров. При скользящей методической пальпации по Образцову—Стражеско—Василенко симптомов раздражения брюшины нет. Печень — +1,5 см по правой среднеключичной линии; селезенка: поперечник — 8 см, длинник — 14 см. При перкуссии живота — тимпанит. Симптом Орнтера слабopоложительный справа. Стул и мочеиспускание регулярные, свободные, безболезненные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В позе Ромберга устойчив, очаговых симптомов с краниальных нервов не выявлено. При лабораторном обследовании определен вторичный эритроцитоз: Hb — 182 г/л, эр. — $5,39 \cdot 10^{12}$ /л, л. — $9,2 \cdot 10^9$ /л, тр. — $198 \cdot 10^9$ /л, п. — 1%, с. — 54%, э. — 4%, б. — 0%, лимф. — 31%, мон. — 10%; СОЭ — 3 мм/ч. Через 7 дней: Hb — 167 г/л, эр. — $5,22 \cdot 10^{12}$ /л, л. — $7,3 \cdot 10^9$ /л, тр. — $169 \cdot 10^9$ /л, п. — 4%, с. — 59%, э. — 3%, б. — 0%, лимф. — 29%, мон. — 5%, ретикулоциты — 9%; СОЭ — 3 мм/ч. HBsAg, anti-HCV — total, anti-HIV — 1,2, RW — отрицательные. Билирубин общий — 22,9 мкмоль/л (0–22,2), гипокальциемия — кальций общий — 2,12 ммоль/л (2,25–2,65), увеличение уровня железа сыворотки — 29,6 мкмоль/л (12,5–27,0), снижение общего холестерина — 2,15 ммоль/л (2,6–5,2), С-реактивный белок — отрицательный. При электрофорезе белков сыворотки крови: повышение уровня гамма-глобулинов — до 20,0% (15,8 г/л). В коагулограмме увеличена толерантность к гепарину до 20 мин 20 с (9–14 мин). Общий анализ мочи, цитология носового секрета — в норме. Реакция кала на скрытую кровь (Вебера) — положительна. ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС — 67 в минуту. Положение электрической оси сердца вертикальное. Синдром ранней реполяризации. Рентгенография грудной клетки и органов грудной полости: усиление легочного рисунка, преимущественно в области корней легких. Эзофагогастродуоденоскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Гастрит преимущественно антрального отдела желудка. Дуоденогастральный рефлюкс. Умеренный бульбит. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия, гепатомегалия, косвенные эхо-признаки дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП); диффузные изменения печени и поджелудочной железы; увеличение перешейка щитовидной железы. Общий IgE — норма. Антитела (АТ) к паразитам: выявлены положительные титры АТ к описторхисам, эхинококкам, лямблиям. АТ к EBV: IgM VCA — отрицательный, IgG EA — положительный (3-кратное увеличение), IgG EBNA-1 p72 — положительный (5-кратное увеличение). Полимеразная цепная реакция на вирус:

на EBV — положительная в крови и слюне, на вирус гепатита G в крови — положительная. Иммунный статус (цельная кровь): л. абс. — $9,2 \cdot 10^9$ /л (4,0–9,0); л., % — 31 (19–37), л. абс. — $2,85 \cdot 10^9$ /л (1,2–3,0); CD3⁺ (Т-лимфоциты), % — 76 (55–80), CD3⁺ абс. — $2,16 \cdot 10^9$ /л (0,8–2,2); CD4⁺, % — 37 (31–51), CD4⁺ абс. — $10,55 \cdot 10^9$ /л (0,6–1,6); CD8⁺, % — 31 (19–40), CD8⁺ абс. — $0,88 \cdot 10^9$ /л (30,0–80,0); CD4⁺/CD8⁺ — 1,19 (1,0–2,5); CD19⁺ (В-лимфоциты), % — 4 (5–19), CD19⁺ абс. — $0,11 \cdot 10^9$ /л (0,1–0,5); спонтанная пролиферация лимфоцитов — 1177 (500–1500); ответ на Т-митоген — фитогемагглютинин — 54 580 (20 000–80 000); индекс стимуляции — 46,4 (20–75); ответ на Т-, В-митоген — МЛ — 10 796 (5000–15 000); индекс стимуляции — 9,2 (5–25); IgA, мг% — 274 (100–350); IgG, мг% — 1540 (900–1800); IgM мг% — 161 (80–250); аффинность IgG — 1975 (>1000); фагоцитарный индекс, %: н. — 89 (70–95), м. — 66 (60–85); хемилюминесценция спонтанная, мВ/мин — 18,5; хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, мВ/мин — 268,5; индекс стимуляции — 67 (10–60); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) 3% полиэтиленгликолем (ПЭГ) — 27 (14–35); ЦИК 4% ПЭГ — 89 (50–90); соотношение ЦИК: 3,2 (2,5–3,5). При исследовании апоптотической готовности лимфоцитов — выраженное увеличение экспрессии CD95⁺ — 95 % (при норме от 40 до 60%). Микробиологический посев: из зева — умеренный рост *Streptococcus pneumoniae*, обильный рост *Neisseria perflava*. В анализе кала на дисбиоз: выраженное снижение колонизации нормальной микрофлоры — нормальной кишечной палочки, лактобактерий. При генетическом исследовании выявлена мутация гена SH2D1A. В отделении проведено расширенное общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое обследование. Выявлены очаги хронической инфекции, патология желудочно-кишечного тракта, печени, паразитарная инвазия. Начата терапия выявленных нарушений — противовирусные, антипротозойные препараты, симптоматическое лечение.

Проведен совместный осмотр с д.м.н. М.Н. Ярцевым, д.м.н. проф. Т.В. Латышевой. Клинический диагноз: первичная иммунная недостаточность; XLP; хроническая активная EBV-инфекция с виремией и локальной репликацией, персистирующее течение; лимфаденопатия; вирусный гепатит G; гепатомегалия; спленомегалия; васкулит кожи лица; хронический гипертрофический ринит; хронический гайморит; хронический тонзиллит, субкомпенсированный; хронический бронхит курильщика вне обострения; ГПОД; хронический гастрит, дуоденит; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ДЖВП; дисбиоз кишечника I степени; лямблиоз; описторхоз; эхинококкоз; вегетососудистая дистония по гипотензивному типу.

Данный клинический случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики между ALP и XLP, а также обязательность генетического тестирования для окончательной верификации диагноза. В связи с увеличением числа случаев первичных иммунодефицитов крайне важно вовремя проводить соответствующее иммунологическое и иммуногенетическое обследование у пациентов с необычным по интенсивности и продолжительности течением Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

Литература

1. Орадковская И.В. Иммунологический мониторинг больших групп населения, включая контингент лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991.
2. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Митин Ю.А. Болезни иммунной системы / Элиста, 2005.
3. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни // Актуальные вопросы. – 2014; 3: 35–40.
4. Львов Н.Д. Герпесвирусные инфекции. Руководство по вирусологии под ред. акад. Д.К. Львова / М., 2013.
5. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции. Руководство для врачей / СПб, 2013.
6. Арцимович Н.Г., Галушина Т.С. Синдром хронической усталости / М.: Научный мир, 2002.
7. Purtleto D., Liao S., Sakamoto K. et al. Diverse familial malignant tumors and Epstein-Barr virus // Cancer Res. – 1981; 11 (Pt. 1): 4248–52.
8. Кондратенко И.В., Бологов А.А. и др. Первичные иммунодефициты / М.: Медпрактика-М, 2005.
9. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас / М.: ГЭОТАР-Медиа; с. 492–5.

10. Залязьминская Е.В., Кондратенко И.В., Бологов А.А. и др. Этиология и ДНК-диагностика X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома (болезни Дункан) // Медицинская генетика. – 2005; 4 (11): 512–5.

11. Романишин Я.Ю., Костюченко Л.В., Выговская Л.С. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром // Современная педиатрия. – 2011; 2 (36): 79.

12. Lerner A., Beqaj S., Deeter R. et al. A six-month trial of valacyclovir in the Epstein-Barr virus subset of chronic fatigue syndrome: improvement in left ventricular function // Drugs Today (Barc). – 2002; 38 (8): 549–61.

EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: PATHOGENESIS AND ASSOCIATION WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: ANALYSIS OF CLINICAL CASES

G. Vikulov, Candidate of Medical Sciences

D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow

Research Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow Biocode Med Clinic, Moscow

Herpesvirus infections are very frequently encountered by physicians in their practice. The Epstein-Barr virus occupies a particular position among human herpes viruses not only due to that it is a common cause of infectious mononucleosis, but also it is associated with oncogene-mediated cellular transformation, development of overfatigability and chronic fatigue syndrome, with immune dysfunction and exposure to man-made and medically indicated ionizing radiation in the history.

Key words: Epstein-Barr virus, immunodeficiencies, lymphoproliferative syndrome.