

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.С. Акулова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Случай Эпштейна–Барр вирусной инфекции, протекавшей под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРИВОДИТСЯ ОПИСАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВКЛЮЧАЛИ ЛИХОРАДКУ, СЫПЬ, ЛИМФАДЕНОПАТИЮ, ГЕПАТОМЕГАЛИЮ, ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ СУСТАВНОЙ СИНДРОМ И ВЫСОКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ. СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЯВИЛО АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА–БАРР В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТИТРАХ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО ВЕРИФИЦИРОВАТЬ ДИАГНОЗ. РЕБЕНКУ ПРОВОДИЛОСЬ ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ ЧЕЛОВЕКА С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ АНТИТЕЛ К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ, КОТОРЫЙ ИНДУЦИРОВАЛ РЕМИССИЮ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ, СУСТАВНОГО СИНДРОМА, ЧТО СОПРОВОЖДАЛОСЬ НОРМАЛИЗАЦИЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ, СНИЖЕНИЕМ ТИТРА АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА–БАРР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН, АЛЛЕРГОСЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ВИРУС ЭПШТЕЙНА–БАРР.

101

Контактная информация:

Бзарова Татьяна Маратовна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения
ревматологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 07.02.2007 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Системный вариант ювенильного ревматоидного артрита характеризуется лихорадкой, пятнисто-папулезными высыпаниями на коже, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, полисерозитом, кардитом, пневмонитом, лейкоцитозом, анемией, ускорением СОЭ. Суставной синдром может проявляться артралгиями, а также нестойким артритом с преобладанием экссудативных проявлений в суставах [1, 2]. Наиболее трудно верифицировать диагноз в дебюте болезни, когда ведущими в клинической картине являются экстраартикулярные проявления, артралгии и нестойкий суставной синдром.

В подобной ситуации нередко выставляется диагноз аллергосептического синдрома или аллергосепсиса Висслера–Фанкони.

Аллергосептический синдром известен с середины XX столетия. Впервые симптомокомплекс был описан Н. Wissler в 1943 г., а позже G. Fanconi [3, 4]. Благодаря клиническому сходству с сепсисом он получил название аллергического субсепсиса. В литературе наиболее часто встречаются термины: аллергосепсис, синдром Висслера–Фанкони, субсепсис Висслера–Фанкони, системная форма ювенильного ревматоидного артрита с отсроченным суставным синдромом, ревматоидоподобное заболевание [5, 6].

В тоже время аллергосептический синдром может развиваться не только при ревматоидном артрите, но и при других заболеваниях, например, бактериаль-

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.S. Akulova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**A case of Epstein–Barr viral
infection proceeded under
the mask of the systemic
variant of the juvenile
rheumatoid arthritis**

THE ARTICLE DESCRIBES THE TREATMENT OF EPSTEIN–BARR VIRAL INFECTION UNDER THE MASK OF THE SYSTEMIC VARIANT OF THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. THE CLINICAL PRESENTATIONS OF THE DISEASE INCLUDED FEVER, RASH, LYMPHADENOPATHY, HEPATOMEGALY, POLYARTICULAR SYNDROME AND HIGH LAB ACTIVITY INDICES. THE SEROLOGIC RESEARCH UNCOVERED THE ANTIBODIES TO THE EPSTEIN–BARR VIRUS IN DIAGNOSTIC TITERS, WHICH ALLOWED THE RESEARCHERS TO VERIFY THE DIAGNOSIS. A CHILD UNDERWENT THE TREATMENT WITH THE IMMUNOGLOBULIN OF A MAN WITH THE HIGH CONCENTRATION OF ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS, WHICH INDUCED THE REMISSION OF THE SYSTEMIC REPRESENTATIONS, ARTICULAR SYNDROME ACCOMPANIED BY NORMALIZATION OF THE LAB ACTIVITY INDICES AND REDUCTION OF THE ANTIBODY TITERS TOWARDS THE EPSTEIN–BARR VIRUS.

KEY WORDS: CHILDREN, TREATMENT, IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS, SEPTIC SYNDROME, EPSTEIN–BARR VIRUS.

ном или грибковом сепсисе, иерсиниозе и псевдотуберкулезе, токсоплазмозе, бруцеллезе, мононуклеозе [7–10]. Известно более 17 вирусов, способных вызывать развитие синдрома аллергосепсиса, в том числе вирусы гепатитов В и С, Эпштейна–Барр, Коксаки, герпеса 1-го и 2-го типа, краснухи и др. [11, 12]. Данный симптомокомплекс может быть проявлением онкологических и гематологических заболеваний (лейкоз, лимфогранулематоз, нейробластома, злокачественная фиброгистиоцитома и другие новообразования) [13]. С аллергосептического синдрома могут дебютировать болезни, входящие в группу системных поражений соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, ювенильный дерматополимиозит, системные васкулиты (узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, геморрагический васкулит) [14, 15]. Клинические проявления аллергосептического синдрома отмечаются при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), периодической болезни или средиземноморской лихорадке [16, 17].

Учитывая вышеизложенное, дифференциальная диагностика аллергосептического синдрома представляет определенные трудности, с которыми мы столкнулись при ее проведении у больного С., поступившего в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Больной С. 8 лет поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в мае 2006 г. с жалобами на периодическую лихорадку до 38°C, отечность кистей, чувство скованности в мелких суставах кистей в утренние часы и нарушение походки.

Из анамнеза известно, что мальчик от четвертой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины. Родился в срок с массой тела 3370 г, длиной тела — 56 см. Закричал сразу. К груди был приложен на первые сутки, на грудном вскармливании находился до возраста 3,5 мес. Раннее физическое и психомоторное развитие — без особенностей. Прививался по календарю, реакция Манту проводилась в июне 2005 г. — отрицательная. До 2006 г. редко болел острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Наследственность отягощена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (у матери, тети и бабушки — артериальная гипертензия). Обращает на себя внимание тот факт, что старшая сестра мальчика является носителем вируса Эпштейна–Барр.

Ребенок заболел в марте 2006 г., когда появились фебрильная лихорадка и умеренные катаральные явления. Мальчику был назначен амоксициллин, который он принимал в течение 5 дней. На 5 сут антибактериальной терапии на коже туловища появилась мелкоточечная сыпь, купировавшаяся самостоятельно.

Через месяц у ребенка нарушились походка — при ходьбе «подволакивал» правую ногу. Родители обратились в поликлинику по месту жительства, где был выставлен диагноз: «Боли роста».

Через неделю у ребенка вновь появилось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сухой кашель. Состояние было расценено как ОРИ и начата антибактериальная терапия азитромицином. Несмотря на проводимое лечение, субфебрильная температура сохранялась с периодическими подъемами до фебрильных цифр, появилась отечность кистей и стоп, преимущественно в области пальцев, и значительное затруднение движений в суставах. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение одной из московских больниц. При поступлении его состояние было расценено как среднетяжелое, самочувствие страдало незначительно. При осмотре выявля-

лись пастозность нижней трети обоих предплечий, выраженный отек кистей и стоп, ограничение подвижности суставов кистей, без болевого синдрома. Катаральных явлений не было, но отмечался периодический влажный кашель. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 18 мм/ч. Была проведена рентгенография органов грудной клетки. Убедительных данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Учитывая наличие лихорадки и влажного кашля, была начата терапия цефазолином для внутримышечного введения. Кроме того, мальчик получал диклофенак *per os*, местно — на область суставов кистей и стоп — мазь с индометацином.

Несмотря на проводимую терапию сохранялись кашель, фебрильная лихорадка, нарушение функции мелких суставов кисти, нарушение походки, отеки, периодически отмечалась гиперемия в области межфаланговых суставов обеих кистей. В клиническом анализе крови отмечено ускорение СОЭ до 30 мм/ч.

Через несколько дней состояние мальчика ухудшилось, появились боли в горле, затруднение глотания. При осмотре выявлялась гиперемия задней стенки глотки, рыхлые увеличенные миндалины с казеозными массами в лакунах. На высоте лихорадки отмечались мелкопятнистая сыпь и боль в мелких суставах кистей.

При исследовании клеточного и гуморального звеньев иммунитета были выявлены лейкопения, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение уровня интерферона.

У ребенка были исключены такие заболевания, как гемобластоз, вирусные гепатиты В и С, трихинеллез, токсокароз, иерсиниоз, псевдотуберкулез, коклюш, паракклюш, гелминтозы, сепсис, цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом герпеса 1-го и 2-го типов.

Вместе с тем были выявлены антитела классов IgM и IgG к вирусу Эпштейна–Барр качественным методом в сыворотке крови. Ребенок получил курс лечения ацикловиром. Эффекта от терапии не было.

Несмотря на отсутствие данных о бактериальной инфекции проводилась антибактериальная терапия препаратами аминогликозидового и цефалоспоринового ряда. Мальчик также получал антигистаминные средства, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматическую терапию. Вводились препараты внутривенного иммуноглобулина как стандартные, так и IgA, IgM-содержащими. Суммарная доза иммуноглобулина составила 20 г на курс.

Однако эффекта от лечения не было. Мальчик продолжал лихорадить, сохранялись лимфаденопатия, экссудативные изменения в кистях и стопах, нарастали лабораторные показатели активности заболевания. Был заподозрен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма», и для дальнейшего обследования и проведения лечения мальчик был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН, куда он и поступил 29 мая 2006 г. При осмотре состояние расценено как состояние средней тяжести. Лихорадит до 38°C. На коже груди, живота, спины отмечалась пятнисто-папулезная сыпь. Пальпируются множественные подчелюстные, переднешейные, заднешейные, подмышечные лимфоузлы мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные, размером до 0,8–1,2 см. В легких дыхание везикулярное, проводится

равномерно во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, верхняя — 2 ребро, левая — по левой среднеключичной линии. ЧСС — 90 ударов в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, выслушивается негрубый систолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. АД на левой руке — 110/60 мм рт. ст. Appetit сохранен. Язык обложен беловатым налетом. Живот — обычной формы, симметричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает на +1,0 см из-под края реберной дуги, край безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Мочепуспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Отмечается нарушение походки — прихрамывание на правую ногу, на боль ребенок не жалуется. Также выявлена припухлость в лучезапястных суставах, мелких суставах пальцев кистей (рис. 1а) и стоп. Ограничены движения в лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах (рис. 2а). Мальчик не может собрать пальцы в кулак (рис. 3а), на цыпочках ходит с трудом. В клиническом анализе крови от 31.05.2006 г.: Нв — 116 г/л, эритроциты — $4,19 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $11,7 \times 10^9$ /л, из них: палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 48%, лимфоциты — 45%, эозинофилы — 1%, моноциты — 4%; тромбоциты — 312×10^9 /л, СОЭ — 50 мм/ч. Время кровотечения — 0 с, время свертыва-

ния — 3 мин 30 с. Биохимический анализ крови от 31.05.2006 г. — без патологии. Иммунологический анализ крови от 31.05.2006 г.: IgG — 1795 мг% (норма — 1035–1100 мг%), IgM — 105 мг% (норма — 90–111 мг%), IgA — 186 мг% (норма — 143–149 мг%), циркулирующие иммунные комплексы — 732 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — отрицательный. Антитела к двуспиральной ДНК, антицитоплазматические антитела не выявляются, антинуклеарный фактор — отрицательный.

Несмотря на то, что ребенок был направлен с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит, а при осмотре у него выявлялись воспалительные изменения в суставах и нарушение функций, диагноз вызывал сомнения.

На себя обращали внимание следующие данные:

- наличие у сестры подтвержденной Эпштейна–Барр вирусной инфекции;
- постоянное наличие у ребенка катаральных явлений в виде кашля и гиперемии зева;
- эпизод ангины с наложениями на миндалины, сопровождавшийся обострением суставного синдрома;
- отеки в области нижней трети голени и стоп, а также предплечий и кистей, что не типично для ювенильного ревматоидного артрита;
- наличие лимфоцитоза до 45% в лейкоцитарной формуле (для ЮРА характерен нейтрофильный сдвиг в лейкоцитарной формуле);
- отсутствие на рентгенограмме коленных суставов и костей стоп изменений в виде эпифизарного остеопоро-



ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмБХ», Германия

Немецкое качество — залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



За дополнительной информацией обращайтесь:

Представительство
«Биотест
Фарма ГмБХ»
в России

117997 Москва,
ул. Вавилова,
д. 69, офис 411
Тел.: (495) 938 23 43
Факс: (495) 938 23 41

ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Ещё один шанс выживания при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения

Единственный стандартный иммуноглобулин с пятью ступенями вирусиактивации

НЕОЦИТОТЕКТ

Первый и единственный внутривенно переносимый анти-ЦМВ-гипериммуноглобулин (содержание антител к вирусу цитомегалии минимум 100 МЕ)

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Первый внутривенно переносимый иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (содержание антител к гепатиту В минимум 50 МЕ)

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

за, типичного для ранних стадий ревматоидного артрита, по данным.

Учитывая вышеизложенное, было принято решение исключить наличие бактериальных инфекций, которые также могут быть этиологическим фактором развития артрита.

Бактериальные инфекции были исключены, о чем свидетельствуют: отрицательный прокальцитонинный тест (менее 0,5), отрицательные результаты посева крови, мочи, слизи на флору, серологических исследований на бактерии кишечной группы — иерсинии O3, O9, сальмонеллезный комплекс, псевдотуберкулез, дизентерия Зонне, Флекснера, Ньюкастла и токсоплазмоз.

Учитывая семейный анамнез, особенности течения заболевания, данные серологического обследования в инфекционном отделении у ребенка была заподозрена Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ВЭБ). Она может протекать под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита и, как правило, проявляется слабостью, потливостью, нередко — болями в мышцах и суставах, наличием кожных высыпаний, кашлем. Пациент может жаловаться на затруднение носового дыхания, дискомфорт в горле, боли, тяжесть в правом подреберье, головные боли, головокружение. Нередко наблюдаются эмоциональная лабильность, депрессивные расстройства, нарушение сна, снижение памяти, внимания, интеллекта. Для ВЭБ-инфекции характерны субфебрильная температура тела, увеличение лимфоузлов, гепатоспленомегалия различной степени выраженности. Возможно поражение центральной и периферической нервной системы (развитие менингита, энцефалита, мозжечковой атаксии, полирадикулоневритов) и других внутренних органов (развитие миокардита, гломерулонефрита, лимфоцитарного интерстициального пневмонита, тяжелых форм гепатита). Генерализованные формы ВЭБ-инфекции нередко заканчиваются летальным исходом [18].

Возможно несколько вариантов течения ВЭБ-инфекции:

- выздоровление (ДНК вируса можно выявить только при специальном исследовании в единичных В-лимфоцитах или эпителиальных клетках);
- бессимптомное вирусоносительство или латентная инфекция (вирус определяется в слюне или лимфоцитах при чувствительности метода ПЦР 10 копий в пробе);
- хроническая рецидивирующая инфекция: а) хроническая активная ВЭБ-инфекция по типу хронического инфекционного мононуклеоза; б) генерализованная форма хронической активной ВЭБ-инфекции с поражением ЦНС, миокарда, почек и других органов и систем; в) ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром; г) стертые или атипичные формы ВЭБ-инфекции: длительный субфебрилитет неясного генеза, клиника вторичного иммунодефицита — рецидивирующие бактериальные, грибковые, часто микст-инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, фурункулез и другие проявления;
- развитие онкологического (лимфопролиферативного) процесса (множественные поликлональные лимфомы, назофарингеальная карцинома, лейкоплакии языка и слизистых ротовой полости, рак желудка и кишечника и др.);
- развитие аутоиммунного заболевания — системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и др. (следует отметить, что две последние группы заболеваний могут развиваться через большой промежуток времени после инфицирования);
- ВЭБ-инфекция может играть важную роль в возникновении синдрома хронической усталости [19].

Для постановки диагноза ВЭБ-инфекции необходимо исследование иммунного статуса (противовирусного иммунитета), выявление ДНК в различных средах организма методом ПЦР в динамике, серологические исследования методом ИФА. Повышение титров антител к антигенам вируса является критерием наличия инфекционного процесса в настоящее время или свидетельством контакта с инфекцией в прошлом. При острой ВЭБ-инфекции, в зависимости от стадии болезни, в крови определяются разные классы антител к антигенам вируса, происходит смена «ранних» антител на «поздние». Специфические IgM-антитела появляются в острой фазе заболевания или в период обострения и через 4–6 нед, как правило, исчезают. IgG-антитела к раннему антигену EA (ранние) также появляются в острой фазе, являются маркерами активной репликации вируса и при выздоровлении их титр снижается за 3–6 мес. IgG-антитела к капсидному антигену VCA (ранние) определяются в остром периоде с максимальной концентрацией ко 2–4-й нед, затем их содержание снижается, и пороговый уровень сохраняется длительное время. IgG-антитела к ядерному антигену EBNA выявляются спустя 2–4 мес после острой фазы, и их выработка сохраняется в течение всей жизни.

У больного С. обследование на наличие ВЭБ-инфекции от 03.06.06 г. выявило наличие ДНК вируса в слюне. Серологическое исследование сыворотки крови на антитела к вирусу Эпштейна–Барр методом ИФА от 03.06.06 г. обнаружило высокие титры антител к вирусу в сыворотке крови: IgM-антитела к капсидному антигену (VCA) — положительные (норма — отрицательные), IgG-антитела к ядерному антигену (EBNA) — 120 Ед (норма до 10 Ед), IgG-антитела к раннему антигену (EA) — 7,4 Ед (норма до 1,0 Ед). Исследование интерферонового статуса: нарушение интерферогенеза, о чем свидетельствовало снижение сывороточной концентрации (сывороточный интерферон 2,00 Ед/мл (2–8 Ед/мл)), альфа-интерферона — до 160 Ед/мл (360–640 Ед/мл), гамма-интерферона — до 16 Ед/мл (64–128 Ед/мл).

Таким образом, после проведения полного лабораторно-инструментального обследования были выявлены умеренные лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение сывороточных уровней IgG, IgA, циркулирующих иммунных комплексов, антиген и антитела к вирусу Эпштейна–Барр. Учитывая наличие лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатомегалии, припухлости и ограничения движений в суставах, а также данные лабораторно-инструментального обследования, мальчику был выставлен диагноз: Эпштейна–Барр вирусная инфекция, затяжное течение.

Лечение больных с хронической ВЭБ-инфекцией является комплексным, проводится под контролем лабораторных показателей и включает применение препаратов аномальных нуклеотидов, иммунокорректоров, заместительных иммуноотропных препаратов, симптоматических средств, а в ряде случаев глюкокортикоидных гормонов [20].

Препараты внутривенного иммуноглобулина применяются с заместительной целью, что обеспечивается содержащимися в препарате антителами к суперагентам различных микроорганизмов, которые способны индуцировать развитие аутоиммунных и токсических реакций, так и с целью достижения иммуносупрессии — иммуноподавляющее действие внутривенного иммуноглобулина проявляется подавлением воспаления за счет регуляции гиперактивных клеток, обеспечением контроля над продукцией аутоантител, стимуляцией пролиферации клеток. Внутривенный иммуноглобулин также обеспечивает защиту от

нежелательного разрушения клеток аутоантителами посредством блокады рецепторов на иммунокомпетентных клетках, способствует элиминации циркулирующих иммунных комплексов и препятствует их отложению [21]. Препараты внутривенного иммуноглобулина широко используются в педиатрической практике. Они подразделяются на три группы:

I группа — стандартные препараты внутривенного иммуноглобулина, содержащие в основном IgG;

II группа — обогащенные препараты внутривенного иммуноглобулина, содержащие антитела классов IgG, IgM, IgA против патогенных вирусов и бактерий;

III группа — стандартные специфические (гипериммунные) препараты внутривенного иммуноглобулина, также содержащие в основном антитела класса IgG и характеризующиеся существенно более высоким содержанием противовирусных антител.

К третьей группе препаратов относится Цитотект (Биотест-Фарма, Германия), который содержит большие концентрации антител, нейтрализующих цитомегаловирус, а также вирусы Эпштейна–Барр и простого герпеса. Специфические нейтрализующие антитела действуют экстраклеточно и связываются с гликопротеинами поверхности вируса. Таким образом, нейтрализуются свободный вирус и вирус, выходящий из клетки, то есть еще связанный с клеткой вирус. Нейтрализованные вирусы выводятся почками.

В нашем случае, несмотря на то, что в стационаре по месту жительства мальчику проводилось лечение ацикловиром и препаратами внутривенного иммуноглобулина как стандартными, так и IgA, IgM-содержащими, состояние его оставалось достаточно тяжелым, продолжали рецидивировать системные проявления, нарастали лабораторные показатели активности заболевания.

В связи с этим в отделении было принято решение о проведении мальчику лечения препаратом внутривенного иммуноглобулина с повышенным содержанием антител против цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр — цитотектом. Было проведено две инфузии препарата по 40 мл в течение двух последовательных дней (80 мл на курс). Побочных реакций во время инфузий препарата не было.

Также в связи с риском повторного инфицирования пациента, был проведен курс лечения противовирусным препаратом (ацикловиром) сестры мальчика, являющейся носителем вируса Эпштейна–Барр.

Анализ темпов развития эффекта проводимого лечения показал, что через 1 нед после введения препарата у мальчика купировались системные проявления, прекратились подъемы температуры и высыпания, через 3 нед нормализовались размеры и число пальпируемых периферических лимфатических узлов, и размеры печени.

Значительно уменьшились воспалительные изменения, и вырос объем движений в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей (рис. 16, 26), стоп. Мальчик начал хорошо собирать пальцы в кулак (рис. 36), свободно ходить на цыпочках, пятках. Улучшился эмоциональный фон ребенка. По данным УЗИ брюшной полости нормализовались размеры печени.

В этот же период наблюдалась положительная динамика со стороны лабораторных показателей: СОЭ снизилась до 4 мм/ч, сывороточные концентрации IgG до 1326 мг% (норма — 1035–1100 мг%), IgM — до 80 мг% (норма — 90–111 мг%), IgA — до 152 мг% (норма — 143–149 мг%), циркулирующих иммунных комплексов до 328 мВ (норма — 109–352 мВ). Нормализовался сывороточный уровень С-реактивного белка.

Через 2 мес от начала терапии специфическим внутривенным иммуноглобулином удалось добиться подавления вирусной репликации, о чем свидетельствует отсутствие ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови и слюне по данным ПЦР от 08.08.06 г.; отсутствие антител класса IgM к капсидному антигену (VCA), снижение содержания IgG-антител к ядерному антигену (EBNA) до 24 Ед (норма до 10 Ед) и IgG-антител к раннему антигену (EA) до 2,0 Ед (норма до 1,0 Ед) по данным ИФА от 08.07.06 г. Полностью нормализовались показатели интерферонового статуса — о чем свидетельствует нарастание и нормализация сывороточного уровня альфа-интерферона до и после 320 Ед/мл (360–640 Ед/мл), и концентрация гамма-интерферона сохранялась на прежнем уровне 16 Ед/мл при норме 64–128 Ед/мл.

С июля 2006 г. по настоящее время состояние мальчика остается удовлетворительным, системные проявления не рецидивируют, суставной синдром вне обострения, лабораторные показатели сохраняются в пределах возрастной нормы.

Анализ терапевтической эффективности проведенного лечения у мальчика с затяжным течением Эпштейна–Барр вирусной инфекции, резистентной к стандартной противовирусной терапии с использованием аномальных нуклеотидов и стандартных и IgA, IgM-содержащих иммуноглобулинов, показал, что использование специфического препарата внутривенного иммуноглобулина с повышенным содержанием противовирусных антител индуцировало развитие у ребенка клинко-лабораторной ремиссии через месяц после курса лечения.

Таким образом, представленный клинический случай еще раз продемонстрировал, что под маской системного варианта ювенильного ревматоидного артрита могут протекать различные заболевания, в частности ВЭБ-инфекция. Для правильной постановки диагноза необходим тщательный анализ раннего и семейного анамнеза, а также

Рис. 1а. Припухлость пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей



Рис. 1б. Купировались припухлость лучезапястных и мелких суставов кистей



Рис. 2а. Ограничение движений в лучезапястных и мелких суставах кистей (не может выпрямить локти)

Рис. 2б. Восстановился объем движений в лучезапястных и мелких суставах кистей



Рис. 3а. Ребенок не может собрать пальцы в кулак



анамнеза болезни и особенностей ее течения. Прежде чем выставить диагноз ювенильного ревматоидного артрита необходимо обязательно провести очень тщательное обследование, в данном случае вирусологическое, и исключить или подтвердить болезни, которые могут протекать под маской ювенильного ревматоидного артрита.

Правильная постановка диагноза является залогом проведения адекватной патогенетической и этиотропной терапии. В данном случае у мальчика было выявлено затяжное течение ВЗБ-инфекции и проведено успешное лечение препаратом иммуноглобулина с повышенным содержанием антител к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна–Барр.

Цитотект индуцировал развитие ремиссии суставного синдрома, экстраартикулярных проявлений, нормализацию лабораторных показателей и снижение вирусной активности. Верификация диагноза Эпштейна–Барр вирусной инфекции и лечение иммуноглобулином позволили избежать назначения ребенку иммунодепрессантов и глюкокортикоидов.

Рис. 3б. Легко собирает пальцы в кулак



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Исаева Л.А., Шахбазян И.Е. Субсепсис аллергический. — Б.М.Э. 3-е изд. — М., 1985. — Т. 24. — С. 335–336.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — М., 2002. — 127 с.
- Wissler H. // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1958. — V. 13. — 405 p.
- Фанкони Г., Вальгран А. Руководство по детским болезням. — М., 1960. — 347 с.
- Шахбазян И.Е. Суставно-висцеральная форма ювенильного ревматоидного артрита у детей и ее эволюция: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1979. — 48 с.
- Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Синдром Висслера–Фанкони у детей // *Вопросы современной педиатрии. Приложение «Ревматические болезни».* — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 62–65.
- Carroll W.L., Balistreri W.F., Brilli R. et al. Spectrum of Salmonella-associated arthritis // *Pediatrics.* — 1981. — V. 68. — 717 p.
- Leino R., Makela A.L., Tilicainen A. et al. Yersinia arthritis in children // *Scand. J. Rheumatol.* — 1980. — V. 9. — 245 p.
- Tacciti G., Trapani S., Ermini M. et al. Reactive arthritis triggered by Yersinia enterocolitica: a review of 18 pediatric cases // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1994. — V. 12. — 681 p.
- Toivanen P. From reactive arthritis to rheumatoid arthritis // *J. Autoimmun.* — 2001. — V. 16. — P. 369–371.
- Букринская А.Г. Вирусология. — М.: Медицина. — 1986. — 336 с.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЕОТАР-Мед. — 2001. — 808 с.
- Поддубная И.В. Онкогематология (современные аспекты). — Медиа Медика, 2005. — 200 с.
- Лыскина Г.А. Системные васкулиты. Детские болезни: Справочник врача / Под ред. Н.А. Геппе. — М.: Дом «Русский врач». — 1997. — С. 144–149.
- Карташева В.И. Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. — М.: Информатик. — 1995. — 236 с.
- Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). — М.: Мед. информ. агентство. — 2000. — 304 с.
- Щербаков П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит // *Детский доктор.* — 2000. — № 4. — С. 22–26.
- Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новый перспективный класс иммуномодуляторов // *Аллергология.* — 1998. — № 4. — С. 26–32.
- Kragsbjerg P. Chronic active mononucleosis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1997. — V. 29, № 5. — P. 517–518.
- Okuda T., Yumoto Y. Reactive hemophagocytic syndrome responded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy // *Rinsho Ketsueki.* — 1997. — V. 38, № 8. — P. 657–662.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. и др. Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита // *Клин. мед.* — 2001. — № 2. — С. 26–30.