



<https://10.34883/PI.2022.8.1.007>



Битюков А.П., Пантюхова Т.Н., Ермолин В.В., Берлина Н.В., Котельникова А.Н.,
Рукавицын О.А.✉, Пономарев С.В.

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко,
Москва, Россия

Лихорадка Западного Нила у пациента с мелкоклеточной В-клеточной лимфомой

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.11.2021

Принята: 24.11.2021

Контакты: ngc@list.ru

Резюме

В статье представлен клинический случай лихорадки Западного Нила у пациента с лимфопролиферативным заболеванием, в результате которой пациент умер.

Ключевые слова: лимфома, лихорадка Западного Нила, менингит, энцефалит

Bityukov A., Pantyuhova T., Ermolin V., Berlina N., Kotelnikova A., Rukavitsyn O.,
Ponomarev S.

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

West Nile Fever in a Patient with Small B-cell Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.11.2021

Accepted: 24.11.2021

Contacts: ngc@list.ru

Abstract

In the article a clinical case of West Nile fever in a patient with lymphoproliferative disease is presented resulting in the patient's death.

Keywords: lymphoma, West Nile fever, meningitis, encephalitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка Западного Нила является вирусным природно-очаговым заболеванием, распространенным в более чем 90 странах мира [1]. Заболевание протекает с симптомами общей интоксикации и в редких (1–5%) случаях с поражением центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, острый вялый паралич).

Приводим описание клинического случая лихорадки Западного Нила у пациента с лимфомой.

Клинический случай

Пациент Ш., 57 лет, госпитализирован в гематологическое отделение 30.07.2021 в связи с лихорадкой неясного генеза и нарастающей общей слабостью. При осмотре обращали на себя внимание множественные расчесы кожи от укусов комаров. Из эпидемиологического анамнеза известно, что в конце мая 2021 г. находился на рыбалке в дельте реки Волги (Астраханская область), постоянно проживал на даче в Одинцовском районе Московской области, был покусан комарами. Кроме того, известно, что в течение полугода до настоящей госпитализации пациент неоднократно выезжал в страны Ближнего и Среднего Востока.

Из анамнеза основного заболевания известно, что в 2020 г. у пациента впервые была диагностирована мелкоклеточная В-клеточная лимфома IVA стадии с поражением периферических, медиастинальных, забрюшинных, висцеральных лимфоузлов, печени, селезенки, костей скелета, костного мозга. С 31.07.2020 пациенту проведено 8 курсов иммунохимиотерапии RB (D_1 – ритуксимаб 750 мг в/в + $D_{1,2}$ – бендамустин по 180 мг в/в, $\Sigma = 360$ мг/курс) с положительным эффектом. В июле 2021 г. прошел контрольное обследование, констатировано прогрессирование основного заболевания. С 06.07.2021 проведен 1-й цикл иммунохимиотерапии R-CHOP с редукцией доз преднизолона на 40% (D_0 – ритуксимаб 750 мг в/в + D_1 – циклофосфан 1500 мг в/в + доксорубин 100 мг в/в + винкристин 2,0 мг в/в + D_{1-5} – преднизолон 60 мг в/н). С 21.07.2021 ухудшение состояния пациента в результате нейтропенической лихорадки постцитостатического периода. На фоне системной антибактериальной терапии, инъекций G-CSF нейтропеническая лихорадка была купирована, показатели крови улучшились. 28.07.2021 в удовлетворительном состоянии пациент был выписан из госпиталя.

С 29.07.2021 у пациента без видимой причины поднялась температура тела, максимум до 38,6 °C, развились легкий озноб и общая слабость. Температура тела была нормализована приемом 1 табл. парацетамола 0,5 г с последующим дополнительным приемом 1 табл. нурофена 400 мг, с 29.07.2021 пациент самостоятельно начал антибактериальную терапию – табл. авелокс 400 мг/д. Утром 30.07.2021 был выполнен общий анализ крови и взят мазок из зева и полости носа на определение РНК SARS-CoV-2 (ПЦР) – результат отрицательный. В гемограмме WBC $4,9 \times 10^9/\text{л}$ (лимф. – 47,9%, мон. – 17,3%, гранулоциты – 34,8%), Hb 100 г/л, PLT $100 \times 10^9/\text{л}$ (по Фонио), СОЭ 27 мм/час.

30.07.2021 пациент был госпитализирован в гематологическое отделение ГВКГ для обследования и лечения. В течение всего периода наблюдения за пациентом, несмотря на нормальный уровень лейкоцитов, у пациента сохранялась лихорадка 38,6–40 °C до 3–4 подъемов за сутки, рефрактерная к таким антибактериальным препаратам, как меронем и линезолид. 02.08.2021 антибиотики были отменены по причине их неэффективности. При этом клинически очагов локализованной инфекции у пациента выявлено не было. В динамике у пациента стали прогрессивно развиваться когнитивные нарушения, появился тремор, ухудшилось зрение, он перестал удерживаться на ногах и самостоятельно принимать пищу. По данным МРТ головы 03.08.2021 исключены кровоизлияния, очаговые изменения и объемные



образования в головном мозге. Невролог констатировал клинические признаки менингоэнцефалита.

Таким образом, при обследовании последовательно были исключены:

1. Новая коронавирусная инфекция (определение антигена SARS-CoV-2 по мазкам из зева и носа от 01.08.2021, 02.08.2021 – отриц.; определение антигена SARS-CoV-2 от 02.08.2021 – отриц.; AT IgM к SARS-CoV-2 от 03.08.2021 – отриц., AT IgG к SARS-CoV-2 от 03.08.2021 – 12 700 (N 0-1.09)).
2. Очаговые и инфильтративные изменения в легких по данным КТ ОГП 30.07.2021 и 02.08.2021 – изменений не выявлено.
3. Малярия – малярийный плазмодий при исследовании тонкого мазка крови и ви-сячей капли 03.08.2021 – не выявлен.
4. Виремия EBV, CMV, HHV 1/2, HHV6, VZV 03.08.2021 – отсутствует.
5. Сепсис – исследование уровня С-РБ и прокальцитонина крови 03.08.2021 – без патологических отклонений.

03.08.2021 пациент был осмотрен инфекционистом госпиталя. 04.08.2021 кровь, слюна и моча пациента были направлены в лабораторию ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора для дополнительного исследования. По результатам ПЦР была выявлена РНК вируса лихорадки Западного Нила в плазме крови $5 \times 7 \times 10^6$ коп/мл, в слюне 2×10^6 коп/мл, в моче 5×10^6 коп/л. Антитела к вирусу Западного Нила класса IgM не выявлены. 04.08.2021 пациенту выполнена люмбальная пункция, исследован ликвор: общий анализ, цитологическое исследование на атипичные клетки, исследование на вирусы HHV1/2, HHV6, EBV, CMV, VZV, боррелии методом ПЦР – результат отрицательный. При осмотре офтальмологом 04.08.2021 выявлены кровоизлияния в сетчатку обоих глаз. В общем анализе ликвора – изменения, соответствующие воспалительным.

С 05.08.2021 в состоянии пациента отмечена отрицательная динамика, пациент перестал самостоятельно передвигаться даже в кровати, реагировать на речь, появилась ригидность затылочных мышц. Клинически констатировано прогрессирование менингоэнцефалита. 05.08.2021 ликвор пациента дополнительно был направлен в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора: методом ПЦР выявлена РНК вируса Западного Нила в концентрации $1,0 \times 10^7$ коп/мл. Диагноз был уточнен как: лихорадка Западного Нила тяжелого течения с поражением ЦНС – менингит.

Ввиду некурабельности пациента в условиях гематологического стационара 05.08.2021 он был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При обследовании в условиях ОРИТ по данным выполненной КТ головы 05.08.2021 – очаговых изменений в веществе головного мозга не обнаружено. Визуализирована киста верхнечелюстной пазухи. По лабораторным данным: глюкоза крови – 13,3 ммоль/л, Hb 90 г/л, HCT 26%, WBC $8,6 \times 10^9$ /л, PLT 62×10^9 /л. АЧТВ – 51 сек., D-димер – 1,8 мкг/мл, протромбин – 89%, калий – 3,6 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л.

Незамедлительно была начата терапия основного конкурирующего и сопутствующих заболеваний: режим – I, диета № 13. Лекарственная терапия: табл. миропеп 300 мг – по 1 т. 3 р/д в/н; табл. ацикловир 400 мг – по 1 т. 2 р/д в/н, капс. триазапирин 250 мг – по 1 к. 5 р/д в/н, табл. дексаметазон 0,5 мг по схеме: 20 т. + 12 т. + 8 т. после приема пищи, капс. флуконазол 150 мг по 1 к. 1 р/д; профилактика ВТЭО: эниксум в профилактической дозе 0,8 мл; профилактика повреждения ЖКТ: омепразол 40 мг/сутки; мероприятия общего ухода, профилактика пролежней.

06.08.2021 состояние пациента ухудшилось в связи с нарастанием неврологического дефицита на фоне прогрессирования основного и конкурирующего заболеваний, учитывая клинику основного заболевания, степень утраты сознания до сопора, отсутствие кашлевого рефлекса, была выполнена интубация трахеи, пациент переведен на ИВЛ с последующим наложением трахеостомы. Начата медикаментозная седация в целях обеспечения метаболического покоя ЦНС. Для поддержания центрального перфузионного давления головного мозга проводилась инотропная поддержка норадреналином в дозировках от 100 до 400 нг. Пациенту проводились сеансы плазмообмена, которые приносили положительный эффект стабилизации общего состояния. В течение всего времени лечения сохранялась лихорадка до 40 °С, тяжело поддававшаяся медикаментозной коррекции. Применялись физические методы охлаждения, проводилась антибиотикотерапия максиктамом 2,0 г + 2,0 г и амикацином ингаляционно по результатам бактериологических посевов. Учитывая развитие анемии и тромбоцитопении, проводились периодические трансфузии эритроцитарной взвеси и тромбоцитарного концентрата. 16.08.2021 при повторной люмбальной пункции методом ПЦР РНК вируса Западного Нила в концентрации 5×10^4 коп/мл; в плазме крови 7×10^2 коп/мл, в моче 8×10^5 коп/мл. Консилиумом врачей от 18.08.2021 принято решение о проведении курса иммунокоррекции пентаглобином. С определенной периодичностью проводилась ЭЭГ, по данным которой отмечалась отрицательная динамика паттернов «вспышка – подавление». Несмотря на проводимое лечение состояние пациента ухудшалось прогрессированием полиорганной недостаточности: церебральной, сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной – вследствие вирусного менингоэнцефалита.

По данным КТ головы, органов грудной и брюшной полости 18.08.2021 – признаков внутричерепного кровоизлияния не выявлено, данных о наличии тромбоза сосудов головного мозга или аневризм не получено. Визуализирован асимметричный венозный отток по поперечным синусам. В сравнении с КТ-исследованием головного мозга от 05.08.2021 появление жидкости в основной пазухе – вероятнее всего застойные изменения. Тотальный ателектаз нижних долей обоих легких, частичный ателектаз средней доли правого легкого. Появление в легких зон «матового стекла», а также инфильтрации в правом легком – вероятно пневмония.

26.08.2021 отмечена резко отрицательная динамика общего состояния пациента: состояние крайне тяжелое, терминальное, нестабильное, прогрессирование полиорганной (дыхательной, почечной, церебральной) недостаточности. SOFA 19 баллов (Resp 4, PLT 3, GCS 4, Bil 2, Vas 3, Cr 3).

Сознание – кома 3, зрачки узкие по 2 мм, фотореакции нет. Атония, арефлексия. Кожный покров: бледно-серый, сухой, теплый. Умеренная пастозность кистей рук. Зона центрального венозного катетера без признаков воспаления и кровотечения. Температура субфебрильная-фебрильная, максимально 38,3 °С, с кратковременным эффектом от применения антипиретиков и физического охлаждения. Дыхание – аппаратом ИВЛ через трахеостому в режиме SIMV-PC с параметрами: Vt 0,4–0,5 л, Psupp. 20 см вод. ст., PEEP 5 см вод. ст., FiO₂ 1,0, faпп 24 в мин. Комплаенс 33–35 мл/смH₂O. Сатурация 71%. Аускультативно дыхание жесткое с двух сторон, выслушиваются влажные хрипы. Санируется слизисто-гнойная мокрота с геморрагическим компонентом в умеренном количестве. Гемодинамика нестабильная, поддерживается введением норадреналина в дозировке 100 нг/кг/мин, при этом



АД 95/55 мм рт. ст., ЧСС 115 в мин. ЦВД 9 смН₂O. По ЭКМ синусовая тахикардия. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс на лучевых артериях удовлетворительного наполнения и напряжения.

Язык чистый, влажный. Живот не вздут, передняя брюшная стенка не напряжена. Перистальтика кишечника выслушивается вялая. Через назогастральный зонд введено 2,0 л питательной смеси 1,5 ккал/мл, сброс 800 мл. Стула не было. Диурез по уретральному катетеру и по эпицистостоме, проводится орошение мочевого пузыря, на фоне стимуляции 20 мг фуросемида – 1800 мл мочи желтого цвета. Лабораторно: Hb 103 г/л, HCT 33%, PLT $46 \times 10^9/\text{л}$ ($36 \times 10^9/\text{л}$ по Фолио), WBC $1,23 \times 10^9/\text{л}$ (п/я – 18%, с/я – 66%, лимфоциты – 14%); K⁺ – 5,6 ммоль/л (проводится коррекция), Na⁺ – 143 ммоль/л, глюкоза – 13,4 ммоль/л (проведена коррекция), креатинин – 441 мкмоль/л, мочевины – 43,8 ммоль/л. Таким образом, тяжесть состояния обусловлена осложнениями вирусного менингоэнцефалита и мелкоклеточной лимфомы в виде прогрессирования полиорганной (церебральной, дыхательной, почечной, иммунной) недостаточности.

В тот же день отмечена нестабильность гемодинамики, потребовавшая проведения инотропной поддержки в небольшой дозе, глубокая кома углубилась до атонической, зрачки расширились до 4 мм, фотореакции отсутствовали, каскадно ухудшилась гемодинамика с быстрым возрастанием дозы норадреналина до 1000 нг/кг/мин, десатурация на предельных параметрах ИВЛ до 65–70%. Состояние продолжало постепенно ухудшаться.

В 19.15 на ЭКГ-мониторе – асистолия. Немедленно начаты реанимационные мероприятия в полном объеме:

- непрямой массаж сердца с частотой компрессий 110–120 в мин.;
- продолжение ИВЛ 100% кислородом в режиме гипервентиляции;
- внутривенное болюсное дробное введение раствора адреналина по 1 мг (суммарно 10 мг);
- внутривенная инфузия раствора гидрокарбоната натрия 5% – 400 мл с целью коррекции метаболического ацидоза.

Реанимационные мероприятия в течение 30 минут – без эффекта. Разлитой цианоз кожных покровов. Сознание отсутствует, зрачки широкие, S=D, фотореакция отсутствует. Спонтанного дыхания нет, тоны сердца не прослушиваются, пульсации на магистральных сосудах нет, на ЭКМ – изолиния. Констатирована биологическая смерть пациента 26.08.2021 в 19.45. Непосредственная причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность в рамках прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне лихорадки Западного Нила. Данные аутопсии изучаются и могут быть описаны в дальнейшем.

■ ВЫВОДЫ

Описан клинический случай лихорадки Западного Нила, которая осложнилась вирусным менингоэнцефалитом и полиорганной недостаточностью, у пациента с мелкоклеточной В-клеточной лимфомой. Несмотря на проводимое лечение заболевание окончилось летально, что не противоречит литературным данным мировой медицинской практики. Следует постоянно помнить о том, что у пациентов с заболеваниями системы крови, которые получают комбинированную терапию с закономерным в результате этого агранулоцитозом, могут быть не относящиеся

к основному заболеванию и лечению причины для лихорадки. При этом крайне важно тщательно собирать эпидемиологический анамнез.

Кроме того, необходимо учитывать глобальные процессы, происходящие на планете. Возможно, в результате глобального потепления тропические инфекции стали возможны в относительно нетропических регионах, о чем говорят вспышки лихорадки Западного Нила в Воронежской и Волгоградской областях, то есть Западный Нил не так далек от нас, как ранее казалось [2, 3].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vengerov Yu., Frolochkina E., Zhukov A. Infection caused by the West Nile Fever, as a clinical and epidemiological problem. *Epidemiology and infectious diseases*. 2000;4:27–31 (in Russian).
2. Ioannidi E., Muromtseva A., Bozhko V., Kuvshinova T., Viktorov D., Smelyansky V. Features of manifestations of West Nile fever in the Volgograd region. *Bulletin of VolGMU*. 2019;2(70) (in Russian).
3. Toporkov A. (ed.) *West Nile fever*. Volgograd: Volga-Press Publishing House, 2017; 304 p. (in Russian).