

Додає  
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ  
ДІАГНОСТИЦІ

УДК 578.815.616-08.615.28

ДУДА О.К., КОЛЕСНИК Р.О., ОКРУЖНОВ М.В., БОЙКО В.О.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## КЛІНІЧНІ ФОРМИ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА — БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ: ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

**Резюме.** У статті докладно висвітлені питання клініки, діагностики та лікування Епштейна — Барр вірусної інфекції. Викладені основні методи сучасної лабораторної діагностики цього захворювання та наведений перелік обстежень, що треба призначити хворому з підозрою на Епштейна — Барр вірусну інфекцію.

**Ключові слова:** Епштейна — Барр вірусна інфекція, симптоми, діагностика, обстеження, лікування.

### Актуальність

За даними ВООЗ, близько 90 % дорослого населення інфіковані вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ). Первинне інфікування призводить до довічної персистенції збудника з можливою періодичною реактивацією. ВЕБ відіграє ключову роль як в інфекційній, так і в неврологічній, імунологічній, ревматологічній, онкологічній, гематологічній та імунологічній патології. За останні роки значно зросла захворюваність на ВЕБ-інфекцію, що, скоріше за все, пов'язано не тільки з епідеміологічним підйомом, а й з покращанням методів діагностики.

Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих, які страждають від хронічних рецидивуючих герпесвірусних інфекцій, що в багатьох випадках супроводжуються вираженим порушенням загального самопочуття й цілим рядом терапевтичних скарг. Найбільш поширені в клінічній практиці:

- лабіальний та назальний герпес (частіше викликається *Herpes Simplex I*);
- оперізуючий лишай (*Herpes zoster*);
- генітальний герпес (частіше викликається *Herpes simplex II*);
- у трансплантології та гінекології часто зустрічаються захворювання та синдроми, викликані цитомегаловірусом (*Cytomegalovirus*).

Однак про хронічну інфекцію, викликану вірусом Епштейна — Барр, і її форми лікарі загальної практики обізнані явно недостатньо.

ВЕБ був уперше виділений із клітин лімфоми Беркітта. Незабаром стало відомо, що вірус може викликати в людини гострий мононуклеоз і назофарингеальну карциному.

На даний час встановлено, що ВЕБ асоційований із цілим рядом онкологічних, переважно лімфопроліферативних та автоімунних захворювань (класичні ревматичні хвороби, васкуліти, неспецифічний виразковий коліт тощо).

Крім того, ВЕБ може викликати хронічні маніфестні та стерті форми захворювання, що перебігають за типом хронічного мононуклеозу [1, 3, 6, 9, 12]. Вірус Епштейна — Барр належить до сімейства герпесвірусів, підсімейство гамма-герпесвірусів і рід лімфокриптовірусів, містить дві молекули ДНК і має здатність, як і інші віруси цієї групи, довічно персистувати в організмі людини [6, 8]. У частини хворих на тлі імунної дисфункції та спадкової схильності до тієї чи іншої патології ВЕБ може викликати різні захворювання, про які згадувалося вище. ВЕБ інфікує людину, проникаючи через інтактні епітеліальні шари шляхом трансцитозу в розташовану нижче лімфоїдну тканину мигдаликів, зокрема в В-лімфоцити [7].

Проникнення ВЕБ у В-лімфоцити здійснюється через рецептор цих клітин CD21 — рецептор до С3d-компонента комплементу. Після інфікування число уражених клітин збільшується шляхом вірус-залежної клітинної проліфе-

### Адреса для листування з авторами:

Дуда Олександр Костянтинович  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
E-mail: [duda-doc@yandex.ru](mailto:duda-doc@yandex.ru)

© Дуда О.К., Колесник Р.О., Окружнов М.В.,

Бойко В.О., 2015

© «Актуальна інфектологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

рації. Інфіковані В-лімфоцити можуть значний час перебувати в тонзиллярних криптах, що дозволяє вірусу виділятися в зовнішнє середовище зі слиною.

З інфікованими клітинами ВЕБ поширюється в інших лімфоїдних тканинах і периферичній крові. Дозрівання В-лімфоцитів у плазматичні клітини (що відбувається в нормі при їх зустрічі з відповідним антигеном, інфектом) стимулює розмноження вірусу, а подальша загибель (апоптоз) цих клітин призводить до виділення вірусних частинок [7] у крипти та слину.

В інфікованих вірусом клітинах можливі два види розмноження:

— літичне, що призводить до загибелі, лізису клітини-хазяїна;

— латентне, коли число вірусних копій невелике й клітина не руйнується.

ВЕБ може довго перебувати у В-лімфоцитах і епітеліоцитах назофарингеальної ділянки та слинних залоз. Крім того, він здатний інфікувати інші клітини: Т-лімфоцити, НК-клітини, макрофаги, нейтрофіли, епітеліоцити судин [1, 6, 8, 9]. У ядрі клітини-хазяїна ДНК ВЕБ може формувати кільцеву структуру (ЕПІС) або вбудовуватися в геном, викликаючи хромосомні порушення [14].

При гострій або активній інфекції переважає літична реплікація вірусу.

Активне розмноження вірусу може відбуватися в результаті ослаблення імунологічного контролю, а також стимуляції розмноження клітин, інфікованих вірусом, під дією цілого ряду факторів: гострої бактеріальної або вірусної інфекції, вакцинації, стресів тощо.

За даними більшості дослідників, сьогодні близько 80–90 % населення інфіковано ВЕБ. Первинна інфекція частіше виникає в дитячому або молодому віці. Шляхи передачі вірусу різні: повітряно-крапельний, контактний-побутовий, трансфузійний, статевий, трансплацентарний. Після зараження ВЕБ реплікація вірусу в організмі людини й формування імунної відповіді можуть перебігати безсимптомно або виявлятися у вигляді незначних ознак гострого респіраторного вірусного захворювання. Але при попаданні великої кількості інфекту і/або наявності в даний період значущого ослаблення імунної системи у пацієнта може розвинути картина інфекційного мононуклеозу.

Можливі кілька варіантів результату гострого інфекційного процесу:

— одужання (ДНК вірусу можна виявити тільки при спеціальному дослідженні в одиничних В-лімфоцитах або епітеліальних клітинах);

— безсимптомне вірусноносійство або латентна інфекція (вірус визначається в слині або лімфоцитах при чутливості методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) 10 копій у пробі);

— хронічна рецидивуюча інфекція:

а) хронічна активна ВЕБ-інфекція за типом хронічного інфекційного мононуклеозу;

б) генералізована форма хронічної активної ВЕБ-інфекції з ураженням центральної нервової системи, міокарда, нирок тощо;

в) ВЕБ-асоційований гемофагоцитарний синдром (ГФС);

г) стерті або атипівні форми ВЕБ-інфекції: тривалий субфебрилітет неясного генезу, клініка вторинного імунodefіциту — рецидивуючі бактеріальні, грибкові, часто мікст-інфекції респіраторного та шлунково-кишкового тракту, фурункульоз та інші прояви;

— розвиток онкологічного (лімфопроліферативного) процесу (множинні поліклональні лімфоми, назофарингеальна карцинома, лейкоплакія язика та слизових ротової порожнини, рак шлунка й кишечника тощо);

— розвиток аутоімунного захворювання — системного червоного вовчака, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена тощо (слід відзначити, що дві останні групи захворювань можуть розвиватися через великий проміжок часу після інфікування);

— згідно з результатами досліджень нашої лабораторії (і на підставі ряду зарубіжних публікацій) ми зробили висновки, що ВЕБ може відігравати важливу роль у виникненні синдрому хронічної втоми [4].

Найближчий і віддалений прогноз для хворого з гострою інфекцією, викликану ВЕБ, залежить від наявності та ступеня прояву імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань (див. вище), а також від наявності ряду зовнішніх факторів (стреси, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), що ушкоджують імунну систему. Було виявлено, що ВЕБ має великий набір генів, який дає йому можливість певною мірою ухилятися від імунної системи людини. Зокрема, ВЕБ виробляє білки — аналоги ряду людських інтерлейкінів (ІЛ) та їх рецепторів, що змінюють імунну відповідь [5]. У період активного розмноження вірус продукує ІЛ-10-подібний білок, що пригнічує Т-клітинний імунітет, функцію цитотоксичних лімфоцитів, макрофагів, порушує всі етапи функціонування природних кілерів (тобто найважливіших систем противірусного захисту). Інший вірусний білок (ВІ3) також може пригнічувати Т-клітинний імунітет і блокувати активність клітин-кілерів (через пригнічення інтерлейкіну-12).

Ще одна властивість ВЕБ, як і інших герпесвірусів, — високий ризик мутацій — дозволяє йому на певний час уникати впливу специфічних імуноглобулінів (які були напрацьовані до мутації вірусу) і клітин імунної системи хазяїна. Отже, розмноження ВЕБ в організмі людини може стати причиною посилення (виникнення) вторинного імунodefіциту.

Хронічна активна ВЕБ-інфекція (ХА ВЕБІ) характеризується тривалим рецидивуючим перебігом і наявністю клінічних та лабораторних ознак вірусної активності [9].

Пацієнтів турбують такі клінічні прояви:

- слабкість;
- пітливість;
- болі в м'язах і суглобах;
- наявність шкірних висипань;
- кашель;
- утруднене носове дихання;
- дискомфорт у горлі;
- болі, важкість у правому підребер'ї;
- головні болі, запаморочення;
- емоційна лабільність;

- депресивні розлади;
- порушення сну;
- зниження пам'яті, уваги, інтелекту.

Часто спостерігаються субфебрильна температура, збільшення лімфовузлів, гепатоспленомегалія різного ступеня вираженості. Нерідко ця симптоматика має хвилеподібний характер. Іноді хворі описують свій стан як хронічний грип.

У значної частини хворих з ХА ВЕБІ спостерігається приєднання інших герпетичних, бактеріальних і грибкових інфекцій (герпес лабіаліс, генітальний герпес, молочниця, запальні захворювання верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту). ХА ВЕБІ характеризується лабораторними (непрямими) ознаками вірусної активності, а саме відносно і абсолютним лімфоцитозом, наявністю атипичних мононуклеарів, рідше — моноцитозом і лимфопенією, у ряді випадків — анемією та тромбоцитозом. При дослідженні імунного статусу хворих на ХА ВЕБІ спостерігаються зміна вмісту й функції специфічних цитотоксичних лімфоцитів, природних кілерів, порушення специфічної гуморальної відповіді (дисімуноглобулінемії), тривала відсутність наробітку імуноглобуліну G (IgG) або так звана відсутність сероконверсії до пізнього нуклеарного антигену вірусу — EBNA, що відображає неспроможність імунологічного контролю розмноження вірусу.

Крім того, за нашими даними, більше ніж у половини хворих знижена здатність до стимульованої продукції інтерферону (ІФН), підвищений вміст сироваткового ІФН, мають місце дисімуноглобулінемії, порушення авідності антитіл (їх здатності міцно зв'язуватися з антигеном), зменшений вміст DR-лімфоцитів, нерідко підвищені показники циркулюючих імунних комплексів та антитіл до ДНК.

В осіб з вираженою імунною недостатністю можливе виникнення генералізованих форм ВЕБ-інфекції з ураженням центральної та периферичної нервової систем (розвиток менінгіту, енцефаліту, мозочкової атаксії, полірадикулоневриту), а також інших внутрішніх органів (розвиток міокардиту, гломерулонефриту, лімфоцитарного інтерстиціального пневмоніту, тяжких форм гепатиту). При генералізованих формах ВЕБ-інфекції нерідко має місце летальний результат [10, 15].

ВЕБ-асоційований гемофагоцитарний синдром характеризується розвитком анемії або панцитопенії. Часто поєднується з ХА ВЕБІ, інфекційним мононуклеозом і лімфопроліферативними захворюваннями. У клінічній картині переважають інтермітуюча лихоманка, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, панцитопенія чи виражена анемія, печінкова дисфункція, коагулопатія. Гемофагоцитарний синдром, що розвивається на фоні інфекційного мононуклеозу, характеризується високою летальністю (до 35 %).

Вищеописані зміни пояснюють гіперпродукцію прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, ІЛ-1 і ряд інших) Т-клітинами, інфікованими вірусом. Ці цитокіни активують систему фагоцитів (розмноження, диференціювання й функціональну активність) у кістковому мозку, периферичній крові, печінці, селезінці, лімфовузлах. Активовані моноцити й гістіоцити

починають поглинати клітини крові, що призводить до їх руйнування. Більш тонкі механізми цих змін перебувають у стадії вивчення.

## Стерті варіанти хронічної ВЕБ-інфекції

Нерідко ХА ВЕБІ перебігає у вигляді стертих форм або під масками інших хронічних захворювань.

Можна виділити дві форми латентної млявої ВЕБ-інфекції, що зустрічаються найбільш часто.

У першому випадку хворих турбує тривалий субфебрилітет неясного генезу, слабкість, біль у периферичних лімфовузлах, міалгії та артралгії. Характерна також хвилеподібна симптоматика [11].

В іншій категорії хворих окрім вищезгаданих скарг мають місце маркери вторинного імунодефіциту у вигляді раніше нехарактерних для них частих інфекцій дихальних шляхів, шкіри, шлунково-кишкового тракту, геніталій, що на тлі терапії не минають повністю або ж швидко рецидивують. Найбільш часто в анамнезі цих пацієнтів мають місце тривалі стресові ситуації, надмірні психічні та фізичні перевантаження, рідше — захоплення голодуванням, модними дієтами тощо. Нерідко вищеописаний стан розвивається після перенесеної ангіни, гострого респіраторного захворювання, грипоподібного захворювання. Характерними для цього варіанту інфекції також є стійкість і тривалість симптоматики — від шести місяців до 10 і більше років. При повторних обстеженнях виявляють ВЕБ у слині та/або лімфоцитах периферичної крові. Як правило, повторні поглиблені обстеження, що проводяться в більшості цих пацієнтів, не дозволяють виявити інші причини тривалого субфебрилітету та розвитку вторинного імунодефіциту.

Дуже важливим для постановки діагнозу ХА ВЕБІ є той факт, що в разі стійкого пригнічення вірусної реплікації вдається досягти тривалої ремісії в більшості пацієнтів. Діагностика ХА ВЕБІ утруднена через відсутність специфічних клінічних маркерів захворювання. Певний внесок у гіподіагностику робить недостатня інформованість практичних лікарів про цю патологію. З огляду на прогресуючий характер ХА ВЕБІ, а також серйозність прогнозу (ризик розвитку лімфопроліферативних та автоімунних захворювань, висока летальність при розвитку гемофагоцитарного синдрому) при підозрі на ХА ВЕБІ необхідно проводити відповідне обстеження. Найбільш характерний клінічний симптомокомплекс при ХА ВЕБІ — це тривалий субфебрилітет, слабкість і зниження працездатності, болі в горлі, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, печінкова дисфункція, психічні порушення. Важливим симптомом є відсутність повного клінічного ефекту від проведення загальноприйнятої терапії астеничного синдрому, загальнозміцнювальної терапії, а також від призначення антибактеріальних препаратів.

При проведенні диференціальної діагностики ХА ВЕБІ в першу чергу слід виключити такі захворювання:

- інші внутрішньоклітинні, у тому числі вірусні інфекції: вірус імунодефіциту людини, вірусні гепатити, цитомегаловірусну інфекцію, токсоплазмоз тощо;
- ревматичні захворювання, у тому числі асоційовані з ВЕБ-інфекцією;
- онкологічні захворювання.

## Сучасна лабораторна діагностика ВЕБ-інфекції

1. Клінічний аналіз крові: може спостерігатися незначний лейкоцитоз, лімфоцитоз із атиповими мононуклеарами, у ряді випадків гемолітична анемія внаслідок гемофагоцитарного синдрому або автоімунна анемія, можливо, тромбоцитопенія або тромбоцитоз.

2. Біохімічний аналіз крові: виявляється підвищення рівня трансаміназ, лактатдегідрогенази та інших ферментів, білків гострої фази, таких як СРБ, фібриноген тощо.

Як уже згадувалося вище, усі перераховані зміни не є строго специфічними для ВЕБ-інфекції (їх можна виявити й при інших вірусних інфекціях).

3. Імунологічне обстеження: бажано оцінити основні показники протівірусного захисту: стан системи інтерферону, рівень імуноглобулінів основних класів, вміст цитотоксичних лімфоцитів (CD8), Т-хелперів (CD4).

За літературними даними, в імунному статусі при ВЕБ-інфекції спостерігаються два види змін:

— підвищена активність окремих ланок імунної системи;

— і/або дисбаланс і недостатність інших ланок імунної системи.

Ознаками напруженості протівірусного імунітету можуть бути підвищені рівні ІФН у сироватці крові, IgA, IgM, IgE, центральних імунних комплексів, нерідко — поява антитіл до ДНК, підвищення вмісту природних кілерів (CD16), Т-хелперів (CD4) і/або цитотоксичних лімфоцитів (CD8). Система фагоцитів може бути активована.

У свою чергу, імунна дисфункція/недостатність при цій інфекції проявляється зниженням здатності до стимульованої продукції ІФН-альфа і/або ІФН-гамма, дисімуноглобулінемією (зниження вмісту IgG, рідше IgA, підвищення вмісту IgM), зниженням авідності антитіл (їх здатності міцно зв'язуватися з антигеном), зниженням вмісту DR-лімфоцитів, CD25-лімфоцитів, тобто активних Т-клітин, зменшенням числа й функціональної активності природних кілерів (CD16), Т-хелперів (CD4), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8), зниженням функціональної активності фагоцитів і/або зміною (спотворенням) їх реакції на стимули, у тому числі на імунокоректори.

Серологічні дослідження: підвищення титрів антитіл (АТ) до антигенів (АГ) вірусу є критерієм наявності інфекційного процесу в даний час або свідомством контакту з інфекцією у минулому. При гострій ВЕБ-інфекції залежно від стадії хвороби в крові визначаються різні класи АТ до АГ вірусу, відбувається зміна ранніх АТ на пізні.

Специфічні IgM-АТ з'являються в гострій фазі захворювання або в період загострення й через чотири-шість тижнів, як правило, зникають. IgG-АТ до EA (ранні) також з'являються у гострій фазі, є маркерами активної реплікації вірусу, при одужанні їх рівень знижується за три-шість місяців. IgG-АТ до VCA (ранні) визначаються в гострому періоді з максимумом до другого-четвертого тижня, потім їх кількість знижується і пороговий рівень зберігається тривалий час. IgG-АТ до EBNA виявляються через два-чотири місяці після гострої фази й виробляються протягом усього життя.

За нашими даними, при ХА ВЕБІ більше ніж у половини хворих у крові визначаються ранні IgG-АТ, у той час як специфічні IgM-АТ виявляються значно рідше, при цьому вміст пізніх IgG-АТ до EBNA коливається залежно від стадії загострення та стану імунітету.

Треба зазначити, що проведення серологічного дослідження в динаміці допомагає в оцінці стану гуморальної відповіді й підвищує ефективність протівірусної та імунотропічної терапії.

4. ДНК-діагностика ХА ВЕБІ. За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції визначення ДНК ВЕБ проводять у різних біологічних матеріалах: слині, сироватці крові, лейкоцитах і лімфоцитах периферичної крові. При необхідності проводять дослідження в біоптатах печінки, лімфовузлів, слизової оболонки кишечника тощо. Метод ПЛР-діагностики, що характеризується високою чутливістю, знайшов застосування в багатьох галузях, наприклад у криміналістиці, зокрема в тих випадках, коли необхідно ідентифікувати мінімальні слідові кількості ДНК.

Використання даного методу в клінічній практиці для виявлення того чи іншого внутрішньоклітинного агента через занадто високу його чутливість нерідко утруднене, тому що немає можливості відрізнити здорове носійство (мінімальна кількість інфекту) від проявів інфекційного процесу з активним розмноженням вірусу. Тому для клінічних досліджень використовують ПЛР-методику із заданою більш низькою чутливістю. Як показали наші дослідження, застосування методики з чутливістю 10 копій у пробі (1000 ГЕ/мл в 1 мл зразка) дозволяє виявляти здорових носіїв ВЕБ, у той час як зниження чутливості методу до 100 копій (10 000 ГЕ/мл у 1 мл зразка) дає можливість діагностувати осіб із клініко-імунологічними ознаками ХА ВЕБІ.

Ми спостерігали хворих з наявністю клінічних та лабораторних даних (у тому числі результатів серологічних досліджень), характерних для вірусної інфекції, у яких при первинному обстеженні аналіз на ДНК ВЕБ у слині та клітинах крові був негативним. Важливо відзначити, що в цих випадках не можна виключити реплікацію вірусу в шлунково-кишковому тракті, кістковому мозку, шкірі, лімфовузлах тощо. Тільки повторне обстеження в динаміці може підтвердити або виключити наявність або відсутність ХА ВЕБІ.

Отже, для постановки діагнозу ХА ВЕБІ, крім проведення загальноклінічного обстеження, необхідні дослідження імунного статусу (протівірусного імунітету), ПЛР та серологічні дослідження (методом імуноферментного аналізу) у різних матеріалах у динаміці.

## Лікування хронічної Епштейна — Барр вірусної інфекції

На даний час загальноприйнятих схем лікування ХА ВЕБІ не існує. Однак сучасні уявлення про вплив ВЕБ на організм людини та дані про наявний ризик розвитку серйозних, нерідко фатальних захворювань свідчать про необхідність проведення терапії та диспансерного спостереження у хворих, що страждають від ХА ВЕБІ.

Дані літератури та досвід нашої роботи дозволяють дати патогенетично обґрунтовані рекомендації щодо терапії ХА ВЕБІ. У комплексному лікуванні даного захворювання використовують такі препарати:

- препарати інтерферону альфа, у ряді випадків у поєднанні з індукторами ІФН [2] (створення антивірусного стану незаражених клітин, пригнічення розмноження вірусу, стимуляція природних кілерів, фагоцитів);

- аномальні нуклеотиди (пригнічують розмноження вірусу в клітині);

- імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (блокада «вільних» вірусів, що знаходяться в міжклітинній рідині, лімфі та крові);

- аналоги тимічних гормонів (сприяють функціонуванню Т-ланки, крім того, стимулюють фагоцитоз);

- глюкокортикоїди й цитостатики (зменшують реплікацію вірусу, запальну реакцію й пошкодження органів).

Інші групи ліків, як правило, відіграють допоміжну роль.

До початку лікування бажано обстежити членів сім'ї хворого на предмет виділення вірусів (зі слиною) і можливості повторного інфікування пацієнта, при необхідності пригнічення вірусної реплікації проводять і в членів сім'ї.

Обсяг терапії хворих із хронічною активною ВЕБ-інфекцією може різнитися залежно від тривалості захворювання, тяжкості стану та імунних розладів. Лікування починають із призначення антиоксидантів та проведення детоксикації. У середньотяжких і тяжких випадках початкові етапи терапії бажано проводити в умовах стаціонару.

Препаратом вибору є ІФН-альфа, у середньотяжких випадках він призначається у вигляді монотерапії [14]. Добре зарекомендував себе (у тому, що стосується біологічної активності та переносимості) вітчизняний рекомбінантний препарат реаферон, при цьому вартість його істотно нижча, ніж у зарубіжних аналогів. Використовувані дози ІФН-альфа різняться залежно від ваги, віку, переносимості препарату. Мінімальні дози — 2 млн одиниць на добу (по 1 млн одиниць двічі на день внутрішньом'язово), перший тиждень щодня, потім три рази на тиждень протягом трьох-шести місяців. Оптимальні дози — 4–6 млн одиниць (по 2–3 млн одиниць двічі на день).

ІФН-альфа, як прозапальний цитокін, може викликати грипоподібну симптоматику (лихоманку, головний біль, запаморочення, міалгії, артралгії, вегетативні розлади — часту зміну артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, рідше диспептичні явища).

Вираженість зазначених симптомів залежить від дози та індивідуальної переносимості препарату. Це минулі симптоми (зникають через 2–5 днів після початку лікування), і частина з них контролюється призначенням нестероїдних протизапальних засобів. При лікуванні препаратами ІФН-альфа можуть виникати оборотні тромбоцитопенія, нейтропенія, шкірні реакції (свербіж, висипання різноманітного характеру), рідко — алопеція. Тривале застосування ІФН-альфа у великих дозах може призвести до імунної дисфункції, клінічно проявляється

фурункульозом, іншими гнійничковими та вірусними ураженнями шкіри.

У середньотяжких і тяжких випадках, а також при неефективності препаратів ІФН-альфа до лікування необхідно підключати аномальні нуклеотиди — валацикловір (валтрекс), ганцикловір (цимевен) або фамцикловір (фамвір).

Курс лікування аномальними нуклеотидами повинен становити не менше 14 днів, перші сім днів бажане внутрішньовенне введення препарату.

У випадках тяжкого перебігу ХА ВЕБІ в комплексну терапію включають також препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення в дозі 10–15 г. При необхідності (за результатами імунологічного обстеження) призначають імунокоректори з Т-активуючою здатністю або замісні тимічні гормони (тимоген, імунофан, тактивін тощо) протягом одного-двох місяців із поступовою відміною або переходом на підтримуючі дози (два рази на тиждень).

Лікування ВЕБ-інфекції необхідно проводити під контролем клінічного аналізу крові (один раз на 7–14 днів), біохімічного аналізу (один раз на місяць, при необхідності частіше), імунологічного дослідження — через один-два місяці.

Лікування хворих із генералізованою ВЕБ-інфекцією проводиться в стаціонарі, бажано разом із лікарем-неврологом.

До противірусної терапії препаратами ІФН-альфа та аномальними нуклеотидами в першу чергу підключають системні кортикостероїди в таких дозах: парентерально (у перерахунку на преднізолон) 120–180 мг на добу, або 1,5–3 мг/кг, можливе використання пульс-терапії метипредом 500 мг в/в крапельно або всередину по 60–100 мг на добу. Внутрішньовенно вводять плазму і/або препарати імуноглобулінів для в/в введення. При вираженій інтоксикації показані введення детоксикаційних розчинів, плазмаферез, гемосорбція, призначення антиоксидантів.

Лікування хворих із ВЕБ-інфекцією, ускладненою гемофагоцитарним синдромом, необхідно проводити в стаціонарі. Якщо провідним у клінічній картині та прогнозі життя є ГФС, терапію починають із призначення великих доз кортикостероїдів (блокада продукції прозапальних цитокінів та фагоцитарної активності), у найбільш тяжких випадках — із цитостатиками (етопозид, циклоспорин) на тлі застосування аномальних нуклеотидів [13].

Лікування хворих із латентною стертою ВЕБ-інфекцією може проводитися амбулаторно; терапія включає призначення ІФН-альфа (можливе чергування з препаратами індукторів ІФН). При недостатній ефективності підключають аномальні нуклеотиди, препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення; за результатами імунологічного обстеження призначають імунокоректори (Т-активатори). У випадках так званого носійства, або безсимптомної латентної інфекції, за наявності специфічної імунної відповіді на розмноження вірусу проводяться спостереження й лабораторний контроль (клінічний аналіз крові, біохімія, ПЛР-діагностика, імунологічне обстеження) через три-чотири місяці.

Лікування призначають при появі клініки ВЕБ-інфекції. Проведення комплексної терапії з включенням зазначених вище препаратів дозволяє домогтися ремісії захворювання в частини пацієнтів із генералізованою формою захворювання й при гемофагоцитарному синдромі. У хворих із середньотяжкими проявами ХА ВЕБІ та у випадках стертого перебігу захворювання ефективність терапії вище (70–80 %), крім клінічного ефекту часто вдається домогтися пригнічення реплікації вірусу.

Після пригнічення розмноження вірусу й отримання клінічного ефекту важливо продовжити ремісію. Показане проведення санаторно-курортного лікування.

Хворих слід інформувати про важливість дотримання режиму праці та відпочинку, повноцінного харчування, обмеження/припинення прийому алкоголю; при наявності стресових ситуацій необхідна допомога психотерапевта. Крім того, при необхідності проводять підтримуючу імунокорекцію.

Отже, лікування хворих із хронічною Епштейна — Барр вірусною інфекцією є комплексним, проводиться під обов'язковим лабораторним контролем і включає застосування препаратів інтерферону альфа, аномальних нуклеотидів, імунокоректорів, замісних імунотропних препаратів та глюкокортикоїдних гормонів.

Для виявлення даної хвороби необхідно виконати обстеження:

— 4019. Аналіз крові розгорнутий (25 показників; загальний аналіз крові + швидкість осідання еритроцитів + ручний підрахунок лейкоформули) — 130 грн;

— 3057. Вірус Епштейна — Барр, ПЛР (слина, кількісне визначення, Real-time) — 105 грн;

— 2150. Вірус Епштейна — Барр (капсидний антиген, VCA), авідність антитіл IgG — 155 грн;

— 3065. Цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, вірус герпесу 6-го типу, ПЛР (зскрібок, кількісне визначення) — 210 грн.

## Список літератури

1. Гурцевич В.Э., Афанасьева Т.А. Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий // ВИЧ/СПИД и семейные проблемы. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 68-75.

2. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона — новый перспективный класс иммуномодуляторов // Аллергология. — 1998. — № 4. — С. 26-32.

3. Егорова О.Н, Балабанова Р.М., Чувилов Г.Н. Значение определения антител к вирусам семейства herpesviridae при ревматических заболеваниях // Терапевтический архив. — 1998. — № 70(5). — С. 41-45.

4. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М., Ильина Е.Н., Тазулахова Э.Б., Беликова М.М., Щенеткова И.Н. К вопросу о роли вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // Int. J. of Immunorehabilitation. — 2000. — № 1. — С. 102-111.

5. Christian Brander and Bruce D Walker Modulation of host immune responses by clinically relevant human DNA and RNA viruses // Current Opinion in Microbiology. — 2000. — 3. — 379-386.

6. Cruchley A.T., Williams D.M., Niedobitek G. Epstein-Barr virus: biology and disease // Oral Dis. — 1997 May. — 3, Suppl. 1. — S153-S156.

7. Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford A. The ins and outs of EBV infection // Trends in Microbiology. — 2000. — 8. — 185-189.

8. Jeffrey I. Cohen. The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host // Current Opinion in Immunology. — 1999. — 11. — 365-370.

9. Kragstberg P. Chronic active mononucleosis // Scand. J. Infect. Dis. — 1997. — 29(5). — 517-518.

10. Kuwahara S., Kawada M., Uga S., Mori K. A case of cerebellar meningoencephalitis caused by Epstein-Barr virus (EBV): usefulness of Gd-enhanced MRI for detection of the lesions // No To Shinkei. — 2000. Jan. — 52(1). — 37-42.

11. Lekstrom-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus infection // Clin. Infect. Dis. — 22(1). — 22-27.

12. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases // Acta Paediatr. — 1998. — 87(1). — 11-18.

13. Okuda T., Yumoto Y. Reactive hemophagocytic syndromeresponded to combination chemotherapy with steroid pulse therapy // Rinsho Ketsueki. — 1997. — 38(8). — 657-62.

14. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection // Leuk. Res. — 1997. — (10). — 941-50.

15. Yamashita S., Murakami C., Izumi Y. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis // Psychiatry Clin. Neurosci. — 1998. — 52(4). — 449-52.

Отримано 05.01.15 ■

Дуда А.К., Колесник Р.О., Округнов Н.В., Бойко В.А.  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

### КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА — БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме.** В статье подробно освещены вопросы клиники, диагностики и лечения Эпштейна — Барр вирусной инфекции. Представлены основные методы современной лабораторной диагностики этого заболевания и приведен перечень обследований, которые следует назначить больному с подозрением на Эпштейна — Барр вирусную инфекцию.

**Ключевые слова:** Эпштейна — Барр вирусная инфекция, симптомы, диагностика, обследование, лечение.

Duda O.K., Kolesnyk R.O., Okruzhnov M.V., Boiko V.O.  
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

### CLINICAL FORMS OF CHRONIC EPSTEIN — BARR VIRUS INFECTION: QUESTIONS OF MODERN DIAGNOSIS AND TREATMENT

**Summary.** The article discussed in detail the questions of clinical picture, diagnosis and treatment of Epstein — Barr virus infection. The basic methods of modern laboratory diagnosis of this disease are given, and the list of examinations which must be indicated to a patient with suspected Epstein — Barr virus infection is provided.

**Key words:** Epstein — Barr virus infection, symptoms, diagnosis, examination, treatment.