

УДК 616.8:616.98:578.825.13

Епштейна—Барра інфекція з ураженням нервової системи: клініка, діагностика, класифікація та лікування

Кононенко В.В.

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського
АМН України, м. Київ, Україна

На підставі власних спостережень — 45 хворих з ураженням нервової системи вірусом Епштейна-Барра в реплікативній стадії та даних літератури запропоновано класифікацію уражень нервової системи EBV. Доведена можливість розвитку етіологічно асоціативних уражень ЦНС вірусом EBV: мікст-герпесвірусних, асоційованих з HIV, HTLV-1, *Toxoplasma gondii* та інших агентів. Подані результати лабораторних досліджень крові, спинномозкової рідини, імунного статусу, можливі зміни на МРТ головного мозку. Використання етіотропного комбінованого лікування у вигляді ганцикловіру (цимевен) с α -2а-інтерфероном (роферон А) показало кращі результати у порівнянні з терапією ацикловіром та α -2b-інтерфероном/

Ключові слова: вірус Епштейна—Барра (EBV), ураження центральної нервової системи, ганцикловір (цимевен), пегасис (пегельований α -2а-інтерферон).

Ураження центральної нервової системи (ЦНС) герпесвірусами з кожним роком спостерігають все частіше. Переважають герпесвіруси HSV та CMV, третє місце в етіологічній структурі герпесвірусного енцефаліту у дорослих посідає вірус Епштейна—Барра (EBV), частота якого становить майже 10%, а беручи до уваги мікст-герпесвірусне (EBV+HSV+CMV в різних сполученнях) ураження ЦНС — в 3—4 рази більше [10, 12]. Є повідомлення про ураження ЦНС EBV у дітей [15], асоційовані герпесвірусні нейроінфекції теж турбують дитячих інфекціоністів [9].

EBV — В-лімфотропний вірус людини (ДНК-вірус з групи гама-герпетичних, вірус герпесу людини типу 4), відносно стійкий у зовнішньому середовищі, йому притаманні онкогенні властивості. EBV проявляє тропізм до В- та Т-лімфоцитів, які мають поверхневі рецептори до цього вірусу. Вважають епітеліальні клітини, які стають джерелом вірусу в організмі [2, 13, 14]. Крім інфекційного мононуклеозу (ІМ, хвороба Філатова, Пфайффера та ін.), цей вірус є етіологічним чинником лімфоми Беркіта, назофарингеальної карциноми, волосатоклітинної лейкоплакії, синдрому хронічної втоми (СХВ) та деяких видів лімфоми у хворих з зниженим імунітетом [13, 20]. Є дані про етіологічну участь EBV в ураженні нирок, легень, міокарда, печінки [2, 13, 20, 21]. Обговорюється роль цього вірусу у виникненні аутоімунних захворювань, системних захворювань сполучної тканини. На сьогодні роль EBV як збудника багатьох захворювань нервової сис-

теми (НС) безсумнівна. EBV протягом тривалого часу персистує в клітинах хазяїна у вигляді латентної інфекції. Він має антигенні компоненти, спільні з іншими вірусами родини герпесу. EBV широко циркулює серед населення — у 50% дітей та 85% дорослих виявлені антитіла до цього вірусу [14]. Джерелом інфекції є людина, інфікована EBV, незалежно від наявності клінічних симптомів. Поширенню EBV-інфекції сприяють низький рівень санітарно-гігієнічних навичок, сексуальної культури, несприятливі соціально-економічні умови [2, 13].

Етіологічну діагностику EBV-інфекції та оцінку її активності здійснюють на підставі визначення типу антитіл до раннього антигену EA, до ядерного антигену VCA, EBNA, антитіл до EBV класів IgG та IgM, серологічного профілю (IgM/EA-IgG/EBNA-IgG), а також визначення ДНК EBV в ланцюговій реакції з полімеразою (ЛРП) в крові, спинномозковій рідині (СМР), сніні, сечі; серологічних реакціях Пауля-Бунделя, Давидсона, Ловрика, Томчика та інших одержують до 30% ложнопозитивних результатів при інших інфекційних та лихоманкових хворобах, тому використання цих реакцій для верифікації EBV-інфекції взагалі, а тим більше — для висновків про активність EBV-інфекції, на сьогодні неактуальне [11].

ІМ у дорослих має типовий та атипичний перебіг [2], можливий перехід в хронічну форму [13] та в СХВ [15]. ІМ відносять до інтеграційних хвороб, коли інтеграція геному вірусу у геном клітини зумовлює формування функціонально нового

генетичного апарату клітини, трансформуючи її функцію.

Як показали наші попередні дослідження [3], в гострому періоді у хворих на герпетичний енцефаліт знижується рівень α -інтерферону, що є показанням до призначення α -інтерферонів таким хворим вже у гострому періоді.

Імунологічні дослідження свідчать, що практично в усіх хворих на EBV-енцефаліт пригнічена функція Т-лімфоцитів, у 50% — збільшується вміст 0-лімфоцитів, значно підвищена спонтанна цитотоксичність мононуклеарів. Рівень циркулюючих імунних комплексів значно підвищений — в 3—4 рази понад норму. Порушення імунних показників утримуються місяцями, незважаючи на використання різноманітних імуномодуляторів, зокрема, інтерферонів [5].

Широкоплазмові лімфоцити (атипові мононуклеари), які вважають типовими при ІМ, виявляють і у хворих з гострою ВІЛ-інфекцією. Тому всіх дорослих хворих на ІМ обов'язково слід обстежувати на ВІЛ-інфекцію [13]. В той же час описаний енцефаліт у хворих з ВІЛ-інфекцією, за якого в СМР виявляли антитіла до EBV, є дані про значення EBV у виникненні енцефалопатії при ВІЛ-інфекції.

При ІМ ускладнення виникають не дуже часто, але вони досить тяжкі. Неврологічні ускладнення при ІМ спостерігають майже у 5% госпіталізованих хворих на ІМ [19]: енцефаліт, в тому числі стовбуровий, параліч черепних нервів, зокрема, параліч Белла або прозоплегія (параліч мімічних м'язів, зумовлений ураженням лицевого нерва), менінгоенцефаліт, синдром Г'їєна—Барре, синдром Ландрі, поліневрит, поперечний мієліт, психоз [1, 2, 13]. Такі ускладнення можуть бути причиною смерті хворих на ІМ [13]. EBV може викликати як гостре, так і хронічне нейроінфекційне ураження, як на тлі ІМ, так і незалежно від нього; типовим ураженням вважають полірадикулоневрит за типом синдрому Г'їєна—Барре. Проте, патогенез та прогноз таких захворювань недостатньо вивчений [2, 14]. Виявляють гострі форми EBV-нейроінфекцій: енцефаліт, енцефалополінейропатію, полірадикулоневрит, а також підгострий EBV-енцефаліт та хронічні форми: хронічний енцефаліт з наявністю одного або кількох синдромів — епісиндрому, дієнцефального, кіркового, лікворногіпертензивного [5].

При використанні в комплексі лікування хворих на EBV-енцефаліт противірусних препаратів (ацикловір внутрішньовенно, таблетована форма ацикловіру, валацикловір) відзначений виражений позитивний терапевтичний ефект після першого

курсу застосування ацикловіру [5, 16, 21]. Подальший досвід свідчить про труднощі в лікуванні хворих на EBV-енцефаліт. Після 14 днів внутрішньовенного введення ацикловіру у деяких хворих зберігалася реплікація EBV в СМР, крові, слині, а іноді прогресували вогнищеві неврологічні симптоми. В інших хворих після негативної ЛРП з EBV через короткий час (кілька тижнів) виник рецидив енцефаліту, спричиненого EBV, таким хворим призначали повторні курси противірусної терапії з використанням ганцикловіру (цимевен, Хоффманн-Ля Рош) внутрішньовенно по 10 мг/кг на добу протягом 14—21 доби. Застосування такої тактики забезпечувало припинення реплікації EBV в СМР та клінічне покращання або одужання [7]. Подальший перебіг хвороби потребує спостережень за такими хворими.

В той же час, навіть після 6-місячного курсу лікування EBV-інфекції з використанням валацикловіру [11] немає гарантії позбавлення від реплікації EBV. Це зумовлене, ймовірно, існуванням штамів EBV, що втратили чутливість до ацикловіру. Тому перспективним вважаємо використання ганцикловіру (цимевену) або валганцикловіру (вальцит, Хоффманн-Ля Рош) у хворих з хронічними та рецидивуючими формами EBV-інфекції з ураженням ЦНС. Такі перспективи підтверджують успішні результати використання ганцикловіру для лікування EBV-інфекції за кордоном [17, 18].

Пошук та розробка етіотропних препаратів проти EBV не припиняються. З певним успіхом в лікуванні EBV-інфекції був використаний цидофовір [23]. Отриманий принципово новий препарат Rituximab, який містить специфічні моноклональні антитіла до CD20 для лікування EBV-інфекції [22].

На нашу думку, найближчим часом місце стандартних інтерферонів в лікуванні нейроінфекцій мають зайняти пегельовані інтерферони — пегасис (Хоффманн-Ля Рош), інтерферон, модифікований шляхом приєднання розгалуженого ланцюга поліетиленгліколя з молекулярною масою 40 кДа (пегінтерферон α -2a), перевагами якого є менша кратність введення (1 раз на тиждень) та збереження стабільного рівня α -2a-інтерферону в сироватці крові в межах 12—18 нг/мл протягом 168 год.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням (стаціонарним і амбулаторним) перебували 45 хворих з різними формами ураження НС, у яких підтверджена реплікативна стадія EBV-інфекції. Вік хворих від 12 до 64 років. Жінок було 19, чоловіків — 26.

Етіологічну діагностику EBV-інфекції та оцінку її активності здійснювали в Лабораторії доктора Рьодгера (Labor Dr. Rüdger, Німеччина), Українському лікувально-діагностичному центрі, лабораторії молекулярної біохімії Інституту нейрохірургії АМН України на підставі визначення титру антитіл до раннього антигену EA, ядерного антигену VCA, EBNA, антитіл до EBV класів IgG та IgM (тест-системи “Bio Rad”), а також вмісту ДНК EBV в СМР, крові, слині з використанням ЛРП.

Нами раніше відзначена можливість активації EBV-інфекції у хворих з цитомегаловірусним енцефалітом [4], як і можливість активації інших персистуючих інфекцій з групи TORCH — герпетичної та токсоплазмозу [6]. На підставі подальшого досвіду [8] спектр асоційованих з EBV інфекцій значно розширився. Наводимо збудники, які були верифіковані методом ЛРП в СМР поряд з EBV: HSV, CMV, HSV + CMV, ВІЛ/СНІД, вірус епідемічного паротиту, вірус лейкозу людини HTLV-1, *Toxoplasma gondii*, *Candida albicans*, віруси гепатиту В, С, D одночасно.

Результати та їх обговорення. В загальному аналізі крові відзначали нормоцитоз з лімфоцитозом (частіше 40—46%), мононуклеари виявляли рідко (у 7 хворих), в невеликій кількості (1—5%) та непостійно. Лейкоцитоз спостерігали у 5 хворих (кількість лейкоцитів $10\text{--}11 \cdot 10^9$ в 1 л); помірно виражену лейкоцитопенію (кількість лейкоцитів $4\text{--}5 \cdot 10^9$ в 1 л) — у 6. Показники ШЗЕ не були інформативними. В 11 хворих відзначена помірно виражена нормохромна анемія: вміст гемоглобіну 90—100 г/л.

Імунологічні дослідження проведені 17 хворим, в тому числі в динаміці лікування. Практично в усіх хворих виявляли зниження функції Т-лімфоцитів, майже у 50% — збільшення кількості 0-лімфоцитів, у 3 хворих — підвищення спонтанної цитотоксичності мононуклеарів. Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) була збільшена у 5 хворих, у 2 з них — значно: в 3—4 рази перевищувала норму.

При дослідженні сенсibiliзації нейтрофільних гранулоцитів до загального білка мієліну (ЗБМ), нейроспецифічної енолази (NSE) та титру аутоантитіл до ЗБМ в плазмі хворих з хронічною EBV-інфекцією відзначено нейросенсibiliзацію (у 2 хворих — значну), що свідчило про виникнення аутоімунних та демієлінізуючих процесів (дослідження проведені спільно з проф. М.І. Лісяним, Інститут нейрохірургії АМН України).

В СМР, яка досліджена у 33% хворих, зміни під час загальноклінічного дослідження у

більшості з них не виявлені, у деяких хворих спостерігали незначний (двозначний) лімфоцитарний плеоцитоз, або незначну протеїнорахію.

Магніторезонансна томографія головного мозку проведена 10 хворим на EBV-енцефаліт, спинного мозку — 1. У 4 хворих в речовині головного мозку знайдені зміни у вигляді невеликих (від 1 до 3 мм), поодиноких, симетрично розташованих (в ділянці напівовальних центрів — в 1, в тим'яних частках — в 1, паравентрикулярно — в 1, по одному вогнищу в обох півкулях мозочка — в 1), злегка або гіперінтенсивних на T2WI вогнищ, які не диференціювались на T1WI. В одному спостереженні гіперінтенсивне на T2W1 вогнище зареєстроване в скронево-тім'яній ділянці великих розмірів (3,545,1 см) з локальною атрофією речовини мозку. Ще в одного хворого визначали помірні атрофічні зміни речовини мозку. За висновком нейрорентгенологів в усіх хворих слід було виключити вірусний енцефаліт. Ще у 5 хворих змін в речовині мозку та лікворних просторах не було.

Збільшення периферичних лімфатичних вузлів відзначали у більшості хворих, проте воно не було вираженим, помірну чутливість вузлів спостерігали тільки в однієї хворої з хронічним перебігом EBV-інфекції.

Зміни у печінці не були вираженими: збільшення її розмірів до 1—1,5 см (у 21 хворого) супроводжувалось помірним підвищенням рівня загального білірубіну — до 23—28 ммоль/л та активності аланінамінотрансферази — до 1,2—1,6 мкмоль/л (у 6), підвищення показників тимолової проби до 6,0 од. (у 4). Порушення стану печінки проявлялося змінами показників її білоксинтезуючої функції: зниженням вмісту альбумінів (до 40,1%), збільшенням концентрації гама-глобулінів (до 26,6%) — у 6 хворих. Помірне збільшення селезінки за даними ультразвукового дослідження виявлене у 5 хворих. Ознаки гепатолієнального синдрому не були стійкими, в міру покращання загального стану хворих вони регресували.

У зв'язку з нечітко вираженими клінічними ознаками, тривалим перебігом та складнощами лабораторної діагностики EBV-інфекції проводили диференційну діагностику з різними інфекційними та неінфекційними хворобами: токсоплазмозом, герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією, ВІЛ-інфекцією, колагенозом, лімфомою, лімфогранульоматозом, захворюваннями щитовидної залози, хворобою Бехтерева та ін.

На підставі аналізу власного досвіду та результатів досліджень інших авторів нами запропонована класифікація EBV-інфекції з ураженням НС.

Класифікація EBV-інфекції з ураженням НС За характером інфікування:

Первинне інфікування EBV (як правило, ІМ);
Активізація латентної EBV-інфекції (СХВ, ураження НС, внутрішніх органів та ін.).

За перебігом:

Гострий, підгострий, хронічний (прогресивний, рецидивуючий).

Локалізовані форми ураження НС:

Ураження ЦНС: менінгіт, енцефаліт (зокрема, стовбуровий), менінгоенцефаліт, мієліт (зокрема, поперековий), розсіяний енцефаломієліт;
Ураження периферичної НС: неврит, поліневрит, параліч Белла (прозоплегія), синдром Гійєна—Барє, синдром Ландрі.

Генералізовані форми EBV-інфекції:

Ураження НС + лімфаденопатія, гепатолієнальний синдром, міокардіопатія, пригнічення кровотворення, ураження нирок, легень та ін.

Ускладнення та наслідки EBV-інфекції з ураженням НС:

Епісиндром, гідроцефалія, психоорганічні розлади, дієнцезальний синдром, СХВ;
Можливі прояви лімфопроліферативного захворювання.

Практичний досвід вказує, що EBV-інфекція з ураженням ЦНС може ускладнюватись в гострому періоді невідкладними станами: ННГМ, судорожний синдром (до судорожного статусу), кірковий синдром, вклинення стовбура, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові. Такі хворі потребують госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Більшість клініцистів не підтримують застосування етіотропних противірусних препаратів для лікування EBV-інфекції [19]. Проте, в пробірці ацикловір та α -інтерферон пригнічують реплікацію EBV; в той же час ефективність їх в лікуванні хворих на ІМ недостатньо вивчена [13]. Беручи до уваги чутливість EBV до α -інтерферонів, в комплексі лікування ми використовуємо ці препарати. З α -інтерферонів рекомендуємо призначати α -інтерферон—2а — роферон-А (Хоф-

фманн — Ля Рош), який вигідно відрізняється від існуючих α -інтерферонів відсутністю в його складі альбуміну сироватки людини, який виконує роль стабілізатора в інших формах α -інтерферону. Це забезпечує високу стабільність препарату, знижує ризик виникнення алергічних реакцій, усуває небезпеку передачі вірусних та пріонних патогенів з препаратом, а також виключає можливість утворення антитіл до комплексу інтерферон — альбумін при порушенні рекомендованих умов зберігання препарату.

Ми використовували в комплексі лікування всіх хворих противірусні препарати: ацикловір внутрішньовенно в добовій дозі 15—20 мг/кг — протягом 10—14 діб (у 23 хворих) з переходом на таблетовану форму ацикловіру ще на 1 тиж або валацикловір. Валацикловір призначали в добовій дозі 1,5 г тривалістю до 3 тиж. Цим хворим поряд з ацикловіром призначали лаферон внутрішньом'язово по 1 млн МО щоденно протягом 10—15 діб. У 12 хворих застосовували цимевен по 5 мг/кг через кожні 12 год внутрішньовенно курсом тривалістю 14—21 доба та паралельно лаферон за такою самою схемою. В 3-й групі хворих (10 пацієнтів) використовували цимевен в такій самій дозі та тривалості поряд з рофероном-А по 3 млн МО через день 10 разів. Результати застосування різних схем лікування наведені в таблиці, основним критерієм ефективності вважали вплив комбінованої терапії на реплікацію EBV (в СМР, крові, слині).

Наведені результати свідчать про переваги цимевену, особливо в поєднанні з рофероном-А, при лікуванні EBV-інфекції.

Значних побічних реакцій при використанні як ацикловіру, так і цимевену у хворих не виявляли. Щодо переносності інтерферонів, слід зазначити, що з 35 хворих, яким призначали лаферон, у 8 (22,9%) — під час перших ін'єкцій температура тіла підвищувалась за 38,0°C, у 10 хворих, яким призначали роферон-А, такої реакції не було, лише у 3 хворих під час першої ін'єкції препарату температура підвищувалась до субфебрильної.

Всі хворі перебувають під нашим спостере-

Реплікація EBV залежно від схеми лікування

Схема лікування	Кількість хворих	Реплікація EBV в різні терміни (кількість хворих)							
		гострий період		через 2 тижні		через 1 міс		через 2—4 міс	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ацикловір + лаферон	23	23	100	10	43,5	5	21,7	8	34,8
Цимевен + лаферон	12	12	100	2	16,7	0	0	0	0
Цимевен + роферон-А	10	10	100	1	10,0	0	0	0	0

женням. Про можливе виникнення хронічної EBV-інфекції з ураженням НС в подальшому і необхідність чи доцільність проведення повторних або протирецидивних курсів противірусної терапії можна буде говорити тільки через деякий час.

Пропонуємо під час формулювання клінічного діагнозу за умови підтвердження етіологічної ролі EBV у виникненні гострого та хронічного ураження НС дотримуватись насамперед етіологічної класифікації інфекційних хвороб, а саме — формулювати діагноз наступним чином: EBV-інфекція: ураження НС у вигляді енцефаліту з судорожним синдромом, хронічний перебіг, стадія реплікації.

Висновки. 1. EBV спричиняє гостре та хронічне ураження центральної та периферичної НС. Нами запропонована класифікація EBV-інфекції з ураженням НС.

2. Можливі мікст-інфекції: EBV + CMV, EBV + HSV, EBV + HSV + CMV, асоційовані з іншими збудниками хвороби: вірус епідемічного паротиту, віруси гепатиту В, С, D, вірус лейкозу людини HTLV-1, *Toxoplasma gondii*, *Candida albicans*, ВІЛ/СНІД.

3. При EBV-інфекції слід призначити противірусні препарати, ганцикловір (цимевен), зважаючи на резистентність збудника до ацикловіру або валацикловіру, особливо при рецидиві EBV-інфекції.

4. З інтерферонів в комплексному лікуванні EBV-інфекції з ураженням ЦНС перевагу слід надавати α -2a-інтерферону — роферону А.

Список літератури

1. Ващенко М.А., Тринус О.К., Карabanов В.Р., Руденко А.О. Ураження нервової системи при інфекційному мононуклеозі // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1972. — №1. — С.18—20.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. — К.: Здоров'я, 2000. — Т.1. — 904 с.
3. Дзюблик І.В., Кононенко В.В., Мірошниченко І.В., Матусевич О.Е. Показники інтерферонового статусу у хворих на герпетичний енцефаліт у процесі лікування // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (26—27 квіт. 2001 р., Харків). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — С.50—51.
4. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих // Лік. справа. — 1999. — №5. — С.61—64.
5. Кононенко В.В. Ураження нервової системи вірусом Епштейна—Барра // Лік. справа. — 2001. — №4 (1059). — С.107—111.
6. Кононенко В.В. Етіологічна діагностика та класифікація герпесвірусних уражень центральної нервової системи // Лік. справа. — 2001. — №5—6 (1060). — С.24—30.
7. Кононенко В.В. Ураження нервової системи вірусом Епштейна—Барр: проблеми клініки, діагностики та лікування // Герпесвірусні інфекції — клініка, лікування, діагностика: Матеріали наук.-практ. конф. (15—16 жовтня 2002 р.) — К., 2002. — С.47—48.
8. Кононенко В.В., Васильєва І.Г., Кобища Д.Ю. Розширення етіологічної класифікації герпесвірусних уражень нервової системи // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — С.148—149.
9. Крамарев С.О., Савичук Н.О., Палатна Л.О. Сучасні аспекти діагностики і лікування дітей з асоційованими формами герпетичної інфекції // Там же. — С.30—31.
10. Маричев І.Л., Процап О.І., Кононенко В.В., Матусевич О.Е. Діагностика уражень центральної нервової системи вірусом Епштейна—Барра // Там же. — С.249—251.
11. Марков І.С. Современная лабораторная диагностика ТОРСН-инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. Сообщение 4. Лабораторная диагностика Эпштейна—Барра вирусной (EBV) инфекции // Здоровье женщины. — 2002. — №1(9). — С.101—109.
12. Руденко А.О., Муравська Л.В., Берестова Т.Г. та ін. Сучасний перебіг уражень нервової системи вірусної етіології // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України (25—27 вересня 2002 р., Одеса). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — С.190—191.
13. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2000. — 936 с.
14. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). — Винница: Изд-во Винниц. мед. ун-та им. Н.И. Пирогова, 1995. — 233 с.
15. Шостакович-Корецька Л.Р., Дзяк Л.А., Маврутенков В.В. та ін. Ураження нервової системи, спричинене гострою герпесвірусною інфекцією Епштейна—Барра // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України (25—27 вересня 2002 р., Одеса). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — С.225—227.
16. Andersson J. An overview of Epstein-Barr virus: from discovery to future directions for treatment and prevention // HERPES. — 2000. — V.7, №3. — P.76—82.
17. Ffaller D.V., Perrine S.P. A phase one trial of

- butyrate in combination with ganciclovir in EBV-induced malignancies and lymphoproliferative disease. — Boston: Medical Center.
18. Gruhn B., Meerbach A., Egerer R. et al. Successful treatment of Epstein-Barr virus-induced transverse myelitis with ganciclovir and cytomegalovirus hyperimmune globulin following unrelated bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 1999. — V.24, N12. — P.1355—1358.
 19. Kennedy C.R. Acute viral infections excluding Herpes simplex, rabies, and HIV // Lambert H.P. *Infections of the Central Nervous System.* — London: B.C. Decker Inc., 1991. — P. 300—316.
 20. Lopez-Navidad A., Domingo P., Lopez-Talavera J.C. et al. Epstein-Barr virus infection associated with interstitial nephritis and chronic fatigue // *J. Infect. Dis.* — 1996. — V.28. — P.185—187.
 21. Schooley R.T., Carey R.W., Miller G. et al. Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis: Clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — V.104. — P.636—643.
 22. Serinet M.O., Jacquemin E., Habes D. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V.34, N4. — P.389—393.
 23. Ullman J. et al. Cidofovir (CDF) for the treatment of EBV-infection in allogenic stem cell transplantation // *Report of Nat. Res. Center for Environment and Health.* — Munich: Munich. Inst. Virology.

Епштейна-Барра-инфекция с поражением нервной системы: клиника, диагностика, классификация и лечение

Кононенко В.В.

На основании собственных наблюдений — 45 больных с поражением нервной системы вирусом Эпштейна—Барра (EBV) в репликативной стадии и данных литературы предложена классификация поражения нервной системы. Доказана возможность возникновения этиологически ассоциативного поражения ЦНС вирусом EBV: микст-герпес-вирусных, ассоциированных с HIV, HTLV-1, *Toxoplasma gondii* и других агентов. Представлены результаты лабораторных исследований крови, спинномозговой жидкости, иммунного статуса, возможные изменения по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. При использовании этиотропного комбинированного лечения: ганцикловира (цимевен) с α -2a-интерфероном (роферон — А) отмечены лучшие результаты, чем при назначении ацикловира и α -2b-интерферона.

Epstein-Barr virus infection with nervous system damage: clinic, diagnostics, classification and treatment

Kononenko V.V.

On the basis of own observations — 45 patients with a defeat of nervous system the Epstein-Barr virus (EBV) in replicative stage and literature dated the classification of defeats of nervous system EBV are presented. The opportunity of development of etiology associative defeats a CNS by a virus EBV is proved: herpes virus, associated with HIV, HTLV-1, *Toxoplasma gondii* and other agents. The results of laboratory analyses of blood, spinal cerebral liquid, immune status, probable changes on MRI of a brain are submitted. Use of the combined treatment as ganciclovir (cymevene) with and α -2a-interferon (roferon-A) has shown the best results in comparison with therapy aciclovir and α -2b-interferon.

Коментар

до статті Кононенка В.В. "Епштейна—Барра інфекція з ураженням нервової системи: клініка, діагностика, класифікація та лікування"

Робота присвячена актуальному питанню діагностики та лікування ураження ЦНС EBV. Її значення підкреслюється тим фактом, що цю патологію виявляють не рідко, а ознайомлення з нею широкого кола нейрохірургів недостатнє. В літературі немає детального висвітлення методів діагностики, профілактики та лікування ураження нервової системи вірусом Епштейна—Барра. Є попередні дані автора з цієї проблеми та в коротких тезах її безумовно висвітлити не вдалося. Тому публікація роботи у фаховому нейрохірургічному журналі обґрунтована.

Матеріал, наведений автором, достатній: 45 хворих з різними типами ураження нервової системи, у яких підтверджено репликативну стадію EBV-інфекції. Методики діагностики сучасні та інформативні. Наведена автором класифікація EBV-інфекції з ураженням нервової системи оригінальна та заслуговує на увагу. Особливий інтерес представляють дані з реплікації EBV залежно від схеми лікування. Для більшої переконливості переваг схеми лікування, яка включає в себе цимевен, бажано було б дати статистичне підтвердження з використанням непараметричних методів, в яких об'єднати цимевен+лаферон та цимевен+роферон-А, оскільки різниця між цими групами за ефектом лікування незначна.

Проф. Чепкій Л.П.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця

Канд.мед.наук Гавриш Р.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України