

ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ЦНС У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ

Л.Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, І. В. Чухалова,
О. А. Кушнерова, О.О. Волікова, Г. А. Дорошенко,
О. П. Шевченко-Макаренко, О. В. Шевельова

Резюме. В статті наданий ретроспективний аналіз 46 випадків Епштейна-Барр вірусної інфекції у пацієнтів з ВІЛ у Дніпропетровському регіоні, визначена його питома вага (10,4%) в структурі ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи, наведена характеристика основних епідеміологічних і лабораторних показників, визначено, що в більшості випадків (71,7%) Епштейна-Барр вірус в лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів знаходиться, як коінфекція з іншими патогенами.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, Епштейна-Барр вірус, коінфекція, ЦНС

Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні і в світі на даний час є одним із найважливіших у сфері охорони здоров'я. Відмічається поступове погіршення епідемічної ситуації за рахунок пізнього визначення ВІЛ-інфікування та взяття пацієнтів під диспансерний нагляд вже в III–IV клінічних стадіях захворювання, що обумовлює високу летальність [1].

За різними даними, від 40 до 70% пацієнтів з ВІЛ мають неврологічні захворювання [2, 3, 4], які значно підвищують ризик смертності. Опортуністичні захворювання ЦНС вважаються найбільш серйозними [5]. Більшість цих інфекцій можуть бути визначені поєднанням характерних клінічних та рентгенологічних ознак та піддаються лікуванню, але в діагностиці та лікуванні ВІЛ-асоційованих опортуністичних захворювань залишається ще багато проблем [6, 7].

Дані про структуру ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань в різних країнах суттєво різняться [2, 7, 8, 9, 10]. Епштейна-Барр вірусна інфекція (EBV-інфекція) центральної нервової системи зустрічається достатньо часто у пацієнтів з імуносупресією та асоційована з менінгоенцефалітами, іншими неврологічними синдромами та з первинною лімфомаю ЦНС [11, 12].

Дослідження показують, як багато збудників можуть бути знайденими в спинномозковій рідині (СМР) ВІЛ-інфікованих пацієнтів з неврологічними захворюваннями. Епштейна-Барр вірус (EBV) при імунodefіциті у лікворі дуже часто співіснує з іншими мікроорганізмами, як коінфекція, але його патогенна роль в таких випадках залишається неясною [12, 13].

В літературі наводяться дані, коли при наявності бактеріального менінгіту у 61% ВІЛ-інфікованих пацієнтів в лікворі визначалась ДНК EBV, з чим був пов'язаний підвищений ризик смерті пацієнтів [14].

Виявлення ДНК EBV в СМР може бути пов'язаним з активацією вірусу в В-лімфоцитах. Зміна навантаження ДНК EBV допомагає визначати патогенез EBV інфекції та може бути маркером запалення, розвитку неопроцесу, або латентної інфекції [15].

Більш детальне вивчення ролі EBV серед інших патогенів ЦНС може підвищити ефективність лікування та покращити наслідки захворювання для пацієнтів.

Мета дослідження: визначити основні клінічні та лабораторні характеристики EBV-інфекції центральної нервової системи у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Матеріали та методи

Проведений ретроспективний когортний аналіз медичних карток ВІЛ-позитивних пацієнтів з наявністю в лікворі EBV ДНК, які були госпіталізовані та знаходились на лікуванні в міській клінічній лікарні № 21, м. Дніпропетровська та у відділенні Обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом в період з 2010 по 2015 рік та мали відповідні записи у медичних картках. Позитивні результати ДНК EBV в лікворі були ідентифіковані в сертифікованих лабораторіях м. Дніпропетровська. Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету прикладних програм «SPSS».

Результати дослідження та їх обговорення

Із 444 пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку, які знаходились на лікуванні в м. Дніпропетровську та області в період з 2010 по 2015 рік, у 46(10,4%) в лікворі була виявлена ДНК EBV. З них – 27 (58,7%) пацієнтів були виписані з покращенням стану а 19 (41,3%) пацієнтів померли (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, більшість хворих склали чоловіки – 27 (58,7%), жінок було 19 (41,3%). Вік хворих коливався від 26 до 53 років, та в середньому склав – 39,2 (2,6) років.

Дані, які наведені в таблиці 1, свідчать, що у більшості пацієнтів з EBV-інфекцією ЦНС – 25 (54%) ВІЛ-статус був визначений пізно: у той же рік або одночасно з розвитком ВІЛ-асоційованих неврологічних уражень, наслідком чого могла бути відсутність в деяких випадках необхідних досліджень (визначення CD4, вірусного навантаження), а також, низький відсоток охоплення пацієнтів АРТ: тільки 11 (23,9%) з усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з EBV-інфекцією ЦНС. Кількість осіб, у яких ВІЛ-статус був визначений за 5 та більше років до розвитку неврологічних уражень була значно меншою та склала 11(23,9%) осіб.

Переважає більшість випадків EBV-інфекції ЦНС відбувалось у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі глибокої імуносупресії. Як видно з таблиці 1,

**Епідеміологічна та лабораторна характеристика випадків
EBV інфекції ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які були
госпіталізовані у інфекційні відділення м. Дніпропетровська
та області в період 2010–2015 років**

Вік пацієнтів(n=46), середнє значення – mean (стандартне відхилення -SD) – 39,2 (2,6) років		
Чоловіча стать, n (%)		27 (58,7%)
Кількість летальних випадків, n (%)		19 (41,3%)
Встановлений шлях трансмісії (n=30)/кількість пацієнтів, n (%)	Парентеральний (СІН)	18 (60,0%)
	Статевий	12 (40,0%)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів/кількість пацієнтів, n (%)	>9 років	3 (6,5%)
	5–9 років	8 (17,4%)
	1–4 роки	10 (21,8%)
	<1 року	25 (54,3%)
Рівень CD4 (клітин/мм ³) в період розвитку неврологічних симптомів /кількість пацієнтів, n (%) (кількість досліджень, n=43).	<200, у тому числі <50	38 (88,4%)*
		22 (51,2%)*
	≥200	5 (11,6%)*
Медіана CD4 (клітин/мм ³) в період розвитку неврологічних захворювань у пацієнтів (інтерквантильний ранг -IQR), (n=43)		56,0 (25,0–83,0)*
Медіана log ₁₀ вірусного навантаження (ВН) (копій/мл) в період розвитку неврологічних захворювань (IQR) (кількість досліджень, n=31)		5,02 (4,16–5,86)*
Наявність плеоцитозу, n (%), (кількість досліджень, n=46)		27 (58,7%)
Наявність плеоцитозу у пацієнтів з моноінфекцією EBV, n (%) (кількість досліджень, n=13)		6 (46,2%)
Коінфекція EBV з іншими патогенами в ЦНС, n (%) (кількість досліджень, n=46)		33 (71,7%)
Пацієнти, які отримували АРТ, n (%) (загальна кількість пацієнтів, n=46)		11 (23,9%)

Примітка: *Від кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів з EBV, у яких проводилось означене дослідження.

88,4% пацієнтів мали рівень CD4 менший 200 клітин/мм³, з яких у більш ніж половини (51,2%) кількість CD4 була меншою, ніж 50 клітин/мм³. Медіана CD4 у пацієнтів з EBV-інфекції в ЦНС дорівнювала 56,0 клітин/мм³.

Показник вірусного навантаження (ВН) в період розвитку неврологічних симптомів (табл. 1) коливався від 205 (log₁₀ =2,31) РНК копій/мл до 1233815 (log₁₀ =6,09) РНК копій/мл. Медіана log₁₀ ВН складала 5,02 РНК копій/мл.

Плеоцитоз виявлений у 27 (58,7%) всіх ВІЛ-позитивних пацієнтів з EBV-інфекцією ЦНС, в тому числі і у 6 (46,2%) з моноінфекцією EBV, що дозволило діагностувати менінгіт, як один з клінічних варіантів EBV ЦНС.

В переважній більшості випадків – 33 (71,7%) мало місце поєднання EBV-інфекції з іншими захворюваннями ЦНС, наявність яких була обґрунтована спеціальними лабораторними та/або рентгенологічними даними, відповідно на терапію, а в летальних випадках – результатами автопсії.

Найбільш часто EBV, як коінфекція двох патогенів, виявлявся у лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з церебральним токсоплазмозом та кандидозною інфекцією ЦНС – по 9 випадків (по 27,3%), туберкульозом ЦНС – 7 випадків (21,2%), також мали місце 2 випадки (6,1%) поєднання EBV-інфекції з ПМЛ (померлі пацієнти) та 1 (3,3%) – з вірусом простого герпесу (HSV).

У 5 (15%) із 33 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з коінфекцією ЦНС, захворювання було пов'язане одночасно з трьома патогенами: так, крім EBV-інфекції, в 3 випадках діагностовані також туберкульоз та кандидозна інфекція ЦНС; по одному випадку: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) та бактеріальний менінгіт, викликаний *Streptococcus pneumoniae* (10^6 КОЕ/см³) і кандидозна інфекція ЦНС та Грам негативний недиференційований бактеріальний менінгіт.

Серед клінічних варіантів ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС у пацієнтів з EBV у лікворі, при моно- та коінфекції, найчастіше мали місце менінгоенцефаліти – 22 (47,8%) та енцефаліти – 16(34,8%). В 5 (10,9%) випадках був діагностований менінгіт без ознак енцефаліту а в 3 (6,5%) – лімфома ЦНС. Однак, як свідчать сучасні дані літератури [12,13], враховуючи велику кількість коінфекцій в ЦНС у пацієнтів з EBV, неможливо об'єктивно у всіх випадках визначити специфіку патологічних змін в ЦНС та клінічні прояви захворювання, які безпосередньо пов'язані з дією означеного патогену, що потребує подальшого вивчення.

Висновки

Епштейна-Барр вірусна інфекція складає 10,4% всієї ВІЛ-асоційованої інфекційної патології ЦНС у пацієнтів в Дніпропетровському регіоні; у 88,4% пацієнтів діагностується на тлі глибокої імуносупресії та в більшості випадків співіснує з іншими патогенами у лікворі, що значно ускладнює діагностику і лікування та потребує додаткових досліджень для визначення патогенетичної ролі Епштейна-Барр вірусу в патології ЦНС.

Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень, 2015. – N 43. – 111 с.
2. Bilgrami M. Neurologic diseases in HIV-infected patients/ M. Bilgrami, P. O'Keefe// Clin. Neurol. – 2014. – Vol. 121.– P. 1321–1344.

3. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study / P. Vivithanaporn, G. Heo, J. Gamble [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75 (13). – P. 1150–1158.
4. Neurological complications in patients with HIV/AIDS / N. Bolokadze, P. Gabunia, M. Ezugbaia [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2008. – N. 165. – P. 34–38.
5. Portegies P. HIV/AIDS and the nervous system / P. Portegies, JR. Berger // *Handbook of clinical neurology*. – 2007. – Vol. 85. – P. 1–2.
6. HIV-associated opportunistic infections of the CNS/ IL. Tan, BR. Smith, G. von Geldern [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2012. – Vol. 11(7). – P. 605–617.
7. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults / OK. Siddiqi, M. Ghebremichael, X. Dang [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2014. – Vol. 58 (12). – P. 1771–1777.
8. Berhe T. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study/ T. Berhe, Y. Melkamu, A. Amare // *AIDS Res. Ther.* – 2012. – N. 9 – P. 11.
9. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing China / L. Dai, S. Dai, D. Mahajan, C. Guo // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 342. – N. 1–2. – P. 88–92.
10. Jowi J. O. Clinical and laboratory characteristics of hospitalised patients with neurological manifestations of HIV/AIDS at the Nairobi hospital / J.O. Jowi, P.M. Mativo, S.S. Musoke // *J. East Afr. Med.* – 2007. – Vol. 84 – N. 2– P. 67–76.
11. Weinberg A. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system / A. Weinberg, S. Li, M. Palmer, KL. Tyle // *Ann Neurol*. 2002. – Vol. 52(5). – P. 543.
12. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid / T. Martelius, M. Lappalainen, M. Palomaki, VJ. Anttila // *BMC Infect Dis*. – 2011. – Vol. 11. – P. 281.
13. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus / A. Weinberg, KC. Bloch, S. Li [et al.] // *J Infect Dis*. – 2005. – Vol. 191.– P.234–237.
14. Epstein-Barr virus coinfection in cerebrospinal fluid is associated with increased mortality in Malawian adults with bacterial meningitis / MJ. Kelly, LA. Benjamin, K. Cartwright [et al.] // *J. Infect Dis*. – 2012. – Vol. 205. –P.106–P.10.
15. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease/ H. Kimura, Y. Ito, R. Suzuki, Y. Nishiyama // *Rev Med Virol*. – 2008. – Vol.18.– P. 305–19.

ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЦНС У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ

**Л.Р. Шостакович-Корецька, К. Ю Литвин, І.В. Чухалова, О.А. Кушнёрова,
О.О. Волюкова, Г.А. Дорошенко, О.П.Шевченко-Макаренко, О.В.Шевельова**

Резюме. В статье предоставлен ретроспективный анализ 46 случаев Эпштейна-Барр вирусной инфекции у пациентов с ВИЧ в Днепропетровском регионе, определен ее удельный вес (10,4%) в структуре ВИЧ-ассоциированных заболеваний нервной системы, приведена характеристика основных эпидемиологических и лабораторных показателей, выявлено, что в большинстве случаев (71,7%) Эпштейна-Барр вирус в ликворе ВИЧ-инфицированных пациентов находится, как коинфекция с другими патогенами.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, Эпштейна-Барр вирус, коинфекция, ЦНС

EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH HIV

L.R. Shostakovych-Koretska, K. Yu. Lytvyn, I. V. Chukhalova, O. A. Kushnierova,
O.O. Volikova, H. A. Doroshenko, O. P. Shevchenko-Makarenko, O. V. Shevelova

Summary. *The article presents a retrospective analysis of 46 cases of Epstein-Barr virus infection in patients with HIV in Dnepropetrovsk region, determined its specific weight (10.4%) in the structure of HIV-associated diseases of the nervous system, shows the characteristics of the main epidemiological and laboratory parameters found that in most cases (71.7%), Epstein-Barr virus in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients is a coinfection with other pathogens.*

Key words: *HIV infection, Epstein-Barr virus coinfection, CNS*

УДК 616.233-053.2

ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 4, 6, 8, 10 В СЛИНІ ДІТЕЙ ПІД ЧАС ЗАГОСТРЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

О.О. Юхименко

Резюме. *Проведено дослідження ролі інтерлейкінів 4, 6, 8, 10 в слині дітей під час загострення рецидивуючого обструктивного бронхіту. Встановлено, що загострення у дітей з РОБ супроводжується істотними змінами з боку імунної системи респіраторного тракту. Напрямок змін визначається скоріше індивідуально детермінованими патогенетичними особливостями реалізації запального процесу респіраторного тракту, аніж впливом збудників як таких. Відповідно до особливостей патогенезу в дітей з інфекційно-опосередкованим генезом РОБ провідну роль відіграє надмірна активація прозапальних механізмів імунної відповіді в поєднанні із зниженою активністю факторів, стримуючих надмірну імунну відповідь. Для пацієнтів з алергічним запаленням як домінуючим патогенетичним механізмом притаманна активація Т-хелперів 2 типу одночасно із порушенням запальних механізмів інактивації збудників респіраторних інфекцій. Виявлені порушення слід враховувати при розробці підходів до диференційованої терапії дітей з РОБ.*

Ключові слова: *діти, інтерлейкіни, рецидивуючий обструктивний бронхіт*

На сьогоднішній день рецидивуючий обструктивний бронхіт (РОБ) продовжує залишатися об'єктом для численних дискусій, які стосуються особливостей патогенезу цього захворювання, підходів до діагностики, лікування та профілактики [1, 2, 3]. За результатами багаторічних дискусій вдалося сформувати два провідних погляди на механізми розвитку захворювання. Перший з яких полягає у розгляді проявів РОБ як початкової стадії бронхіальної астми, відповідно основу лікувально-профілактичних заходів мають становити протиастматичні середники [2,