

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

О.К. Дуда, д.м.н., професор, М.В. Окружнов, к.м.н., В.О. Бойко, к.м.н., Р.О. Колесник, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Клінічні форми хронічної вірусної інфекції Епштейна-Барр: питання сучасної діагностики та лікування

Принципову роль відіграють сучасна лабораторна діагностика ВЕБ-інфекції та адекватний підхід до її лікування

Продовження. Початок у № 19.

На наявність ВЕБ-інфекції можуть вказувати наступні зміни. *Загальний аналіз крові (ЗАК):* можуть спостерігатися незначний лейкоцитоз, лімфоцитоз з атиповими мононуклеарами, в низці випадків — гемолітична анемія внаслідок гемофагоцитарного синдрому (ГФС) або аутоімунна анемія; можливі тромбоцитопенія чи тромбоцитоз.

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

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

Імунологічне обстеження: бажано оцінити основні показники протівірусного захисту — стан системи ІФН, рівень Іg основних класів, цитотоксичних лімфоцитів (CD8), Т-хелперів (CD4).

За даними літератури, при ВЕБ-інфекції зустрічаються:

- підвищена активність окремих ланок імунної системи та/або

- дисбаланс і недостатність інших ланок імунної системи.

Ознаками напруженості протівірусного імунітету можуть бути підвищені рівні ІФН у сироватці крові, ІgA, ІgM, ІgE, ЦІК, 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 α і/або ІФН γ , дисімунглобулінемією (зменшення рівня ІgG, рідше — ІgA, підвищення вмісту ІgM), зниженням авідності антитіл (їх здатності міцно зв'язуватися з антигеном), вмісту DR-лімфоцитів, CD25-лімфоцитів, тобто активованих Т-клітин; зменшенням числа і 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 до антигенів вірусу є критерієм наявності інфекційного процесу або свідченням контакту з інфекцією в минулому. При гострій ВЕБ-інфекції залежно від стадії хвороби в крові визначаються різні класи антитіл до антигенів вірусу, відбувається зміна ранніх антитіл на пізні.

Специфічні ІgM з'являються в гострій фазі захворювання або в період загострення і через 4–6 тиж зазвичай зникають. ІgG до ЕА (ранні) також з'являються в гострій фазі, вони є маркерами активної реплікації вірусу, при одужанні їх рівень знижується протягом 3–6 міс. ІgG до VCA (ранні) визначаються в гострому періоді з максимумом до 2–4-го тижня, потім їх кількість знижується, а пороговий рівень зберігається тривалий час. ІgG до EBNA виявляються через 2–4 міс після гострої фази й виробляються протягом усього життя.

За нашими даними, при ХА ВЕБІ більш ніж у половини хворих у крові визначаються ранні ІgG, тоді як специфічні ІgM — значно рідше, при цьому вміст пізніх ІgG до EBNA коливається залежно від стадії загострення і стану імунітету.

Слід зазначити, що проведення серологічного дослідження в динаміці допомагає оцінити стан гуморальної відповіді й підвищує ефективність протівірусної й імунокоригуючої терапії.

ДНК-діагностика ХА ВЕБІ. За допомогою методу ПЛР визначення ДНК ВЕБ проводять у різних біологічних матеріалах: слині, сироватці крові, лейкоцитах і лімфоцитах периферичної крові. За 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, у випадках, коли необхідно ідентифікувати мінімальні слідові кількості ДНК).

Через занадто високу чутливість даного методу його використання в клінічній практиці для виявлення того чи іншого внутрішньоклітинного агента нерідко утруднене, оскільки 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, натомість зниження чутливості методу до 100 копій (10 000 ГЕ/мл в 1 мл зразка) дає можливість діагностувати осіб з клініко-імунологічними ознаками ХА ВЕБІ.

Ми спостерігали хворих із наявністю клінічних та лабораторних даних (у тому числі результатів серологічних досліджень), характерних для вірусної інфекції, в 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 тракту, кістковому мозку, шкірі, лімфовузлах тощо. Тільки повторне обстеження в динаміці може підтвердити або виключити наявність чи відсутність ХА ВЕБІ.

Таким чином, для встановлення діагнозу ХА ВЕБІ, крім загальноклінічного обстеження, необхідні вивчення імунного статусу (протівірусного імунітету), ПЛР та серологічні дослідження (методом ІФА) у різних матеріалах у динаміці.

Лікування хронічної ВЕБ-інфекції

На сьогодні загальноприйнятими 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 показують необхідність проведення терапії та диспансерного спостереження пацієнтів із ХА ВЕБІ. Дані літератури та досвід нашої роботи дозволяють дати патогенетично обґрунтовані рекомендації щодо терапії ХА ВЕБІ. У комплексному лікуванні даного захворювання використовують:

- препарати ІФН α , у певних випадках у поєднанні з індукторами ІФН [2] (створення антивірусного стану неінфікованих клітин, пригнічення розмноження вірусу, стимуляція природних кілерів, фагоцитів);
- аномальні нуклеотиди (пригнічують розмноження вірусу в клітині);
- Іg для внутрішньовенного введення (блокада вірусів, циркулюючих у міжклітинній рідині, лімфі та крові);
- аналоги гормонів тимусу (сприяють функціонуванню Т-ланки, крім того, стимулюють фагоцитоз);
- глюкокортикоїди і цитостатики (зменшують реплікацію вірусу, запальну реакцію і ушкодження 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, за необхідності пригнічення вірусної реплікації проводять і в членів родини.

Обсяг терапії хворих із ХА ВЕБІ може варіювати залежно від тривалості захворювання, тяжкості стану та імунних розладів. Лікування починають з призначення антиоксидантів та здійснення детоксикації. У випадках середньої тяжкості та тяжких ситуаціях початкову терапію бажано проводити в умовах стаціонару.

Препаратом вибору є ІФН α , у випадках середньої тяжкості він призначається у вигляді монотерапії [14]. Використовувані дози ІФН α різняться залежно від маси тіла, віку пацієнта, переносимості препарату. Мінімальні дози — 2 млн одиниць на добу (по 1 млн одиниць двічі на день внутрішньом'язово), у перший тиждень — щодня, потім — тричі на тиждень протягом 3–6 міс. Оптимальні дози — 4–6 млн одиниць (по 2–3 млн одиниць двічі на день).

Як прозапальний цитокін, ІФН α може викликати гриппоподібну симптоматику (лихоманку, головний біль, запаморочення, міалгії, артралгії, вегетативні розлади — часту зміну артеріального тиску, ЧСС, рідше — диспептичні явища). Вираженість зазначених симптомів залежить від дози та індивідуальної переносимості препарату. Зазначені симптоми мають тимчасовий характер (зникають через 2–5 днів від початку лікування), частина з них контролюється призначенням нестероїдних протизапальних засобів. При лікуванні препаратами ІФН α можуть виникати оборотні тромбоцитопенія, нейтропенія, шкірні реакції (свербіння, висипи різноманітного характеру), рідко — алопеція. Тривале застосування ІФН α у великих дозах може призвести до імунної дисфункції, клінічно проявляється фурункульозом, іншими гнійничковими та вірусними ураженнями шкіри.

У випадках середньої тяжкості і тяжких ситуаціях, а також при неефективності препаратів ІФН α до схеми лікування необхідно включити аномальні нуклеотиди — валацикловір, ганцикловір або фамцикловір. Курс терапії аномальними нуклеотидами повинен становити не менш ніж 14 днів, перші 7 днів бажане внутрішньовенне введення препарату.

У випадках тяжкого перебігу ХА ВЕБІ в комплексну терапію включають також препарати Іg для внутрішньовенного введення в дозі 10–15 г. За необхідності (за результатами імунологічного обстеження) призначають імунокоректори з Т-активуючою здатністю або замісні тимічні гормони (тимоген тощо) протягом 1–2 міс з поступовою відміною або переходом на підтримувальні дози (двічі на тиждень).

Лікування ВЕБ-інфекції необхідно проводити під контролем клінічного аналізу крові (один раз на 7–14 днів), біохімічного аналізу (один раз на місяць, за необхідності частіше), імунологічного дослідження (через 1–2 міс).

Терапію хворих із генералізованою ВЕБ-інфекцією проводять у стаціонарі, бажано спільно з лікарем-неврологом. До протівірусної терапії препаратами ІФН α й аномальними нуклеотидами в першу чергу додають системні глюкокортикоїди (парентерально) в дозах (у перерахунку на преднізолон) 120–180 мг/добу або 1,5–3 мг/кг; можливе використання пульс-терапії метилпреднізолоном 500 мг в/в крапельно або всередину по 60–100 мг/добу. Внутрішньовенно вводять плазму та/або відповідні форми Іg. При вираженій інтоксикації рекомендуються призначення детоксикаційних розчинів, антиоксидантів, плазмаферез, гемосорбція.

Лікування хворих із ВЕБ-інфекцією, ускладненою ГФС, необхідно проводити в стаціонарі. Якщо провідним у клінічній картині і впливі на прогноз є ГФС, терапію починають із призначення великих доз глюкокортикоїдів (блокада продукції прозапальних цитокінів та фагоцитарної активності), у найбільш важких випадках — із цитостатиків (етопозид, циклофосфін) на тлі застосування аномальних нуклеотидів [13].

Лікування пацієнтів із латентною (стертою) ВЕБ-інфекцією може проводитися амбулаторно; терапія включає призначення ІФН α (можливе чергування з індукторами ІФН). При недостатній ефективності додають аномальні нуклеотиди, препарати Іg 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 і лабораторний контроль (клінічний аналіз крові, біохімія, ПЛР-діагностика, імунологічне обстеження) через 3–4 міс.

Лікування призначають при появі клінічних симптомів ВЕБ-інфекції. Проведення комплексної терапії з включенням вищезазначених препаратів дозволяє досягти ремісії у частини пацієнтів із генералізованою формою захворювання й при ГФС. У хворих із проявами ХА ВЕБІ середньої тяжкості та у випадках стертого перебігу захворювання ефективність терапії вища (70–80%); крім клінічного ефекту, часто вдається досягти пригнічення реплікації вірусу.

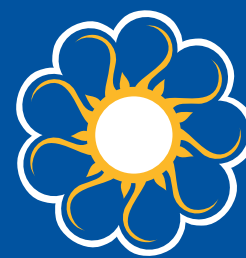
Після пригнічення розмноження вірусу й отримання клінічного ефекту важливо продовжити ремісію. Показане проведення санаторно-курортного лікування. Хворих слід інформувати про важливість дотримання режиму праці та відпочинку, повноцінного харчування, обмеження/припинення прийому алкоголю; за наявності стресових ситуацій необхідна допомога психотерапевта. Крім того, за необхідності проводять підтримувальну імунокорекцію.

Таким чином, лікування хворих із ХА ВЕБІ є комплексним, проводиться під обов'язковим лабораторним контролем і включає застосування ІФН α , аномальних нуклеотидів, імунокоректорів, замісних імунотропних препаратів та глюкокортикоїдів.

Для виявлення цієї хвороби необхідно виконати наступні обстеження:

- 4019 Аналіз крові розгорнутий (25 показників; ЗАК + ШОЕ + ручний підрахунок лейкоцитарної формули);
- 3057 Вірус Епштейна-Барр, ПЛР (слина, кількісне визначення, Real-time);
- 2150 Вірус Епштейна-Барр (капсидний антиген, VCA), авідність антитіл ІgG;
- 3065 Цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус герпесу 6 типу, ПЛР (зіскоб, кількісне визначення).

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний
контроль якості

Автоматизований
лабораторний процес

Найкраще світове
обладнання

штрих-кодуючі зразки



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

2028 **Вірус Епштейна-Барр**
(капсидний антиген, VCA), антитіла IgM

2029 **Вірус Епштейна-Барр**
(нуклеарний антиген, EBNA), антитіла IgG

2072 **Вірус Епштейна-Барр**
(ранні антигени, EA), антитіла IgG

3030 **Вірус Епштейна-Барр,**
ПЛР (кров, кількісне
визначення, Real-time)