

# ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНИЙ ЕНЦЕФАЛІТ У ДОРΟΣЛИХ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ХВОРИХ (КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ) (методичні рекомендації)

Міністерство охорони здоров'я України  
Академія медичних наук України  
Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи

## Установи-розробники:

- Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України
  - Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова АМН України

## Укладачі:

- зав. відділенням інтенсивної терапії ІЕІХ, к.м.н., ст.н.с. В.В.Кононенко (тел. 044 290-17-62)
- професор, д.м.н., Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат держпремії України, науковий керівник ІНХ Л.П.Чепкий (тел. 044 216-03-10)
- д.м.н., ст.н.с., керівник міського реабілітаційного центру нейроінфекцій О.О.Ярош (тел. 044 450-91-70)
  - професор, д.м.н., Заслужений діяч науки і техніки України, науковий консультант ІЕІХ Ю.А.Барштейн
- зав. лабораторією імунології з групою патоморфології ІЕІХ, к.м.н., ст.н.с. І.Л.Маричев (тел. 044 277-24-11)
- зав. відділенням гнійної нейрохірургії та запальних ускладнень ІНХ, к.м.н. Р.В.Гаєриш (тел. 044 216-03-10)

## Рецензенти:

- головний інфекціоніст МО України, Заслужений лікар України, професор кафедри військової терапії ВМА, полковник м/с М.М.Городецький
- головний нейрохірург МОЗ України, член-кореспондент АМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, д.м.н., професор Є.Г.Педаченко
- голова експертної комісії МОЗ та АМН України "Епідеміологія та специфічна профілактика інфекційних захворювань" – член-кореспондент НАН та АМН України, д.м.н., професор А.Ф.Фролов

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
Начальник лікувально-організаційного управління АМН України  
В.П.Неділько 2002 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
Начальник Головного управління організації медичної допомоги населенню МОЗ України  
М.П.Жданова 2002 р.

## Перелік скорочень:

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини  
ВІТ – відділення інтенсивної терапії  
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр  
ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу  
ЕЕГ - електроенцефалографія  
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання  
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота  
ІФА – імуноферментний аналіз  
КТ – комп'ютерна томографія  
МРТ – магнітнорезонансна томографія  
ННГМ – набряк-набухання головного мозку  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
РЕГ – реоенцефалографія  
РЕМ – розсіяний енцефаломієліт  
САК – субарахноїдальний крововилив  
СГБ – синдром Гійєна-Барре

СМР – спинномозкова рідина  
ЦМВ – цитомегаловірус  
ЦНС – центральна нервова система  
Ig G, Ig M – імуноглобуліни класів G та M

## Зміст

[Вступ](#)

[Етіологія](#)

[Патогенез і патологічна анатомія ЦМВ-інфекції з ураженням ЦНС](#)

[Етіологічна діагностика](#)

[Інструментальні методи діагностики ЦМВ-енцефаліту](#)

[Класифікація ЦМВ-інфекції та ЦМВ-енцефаліту](#)

[Клініка ЦМВ-інфекції](#)

[Невідкладні стани у хворих на ЦМВ-енцефаліт](#)

[ЦМВ-енцефаліт в нейрохірургічній практиці](#)

[Лікування](#)

[Заключення](#)

[Перелік рекомендованої літератури:](#)

## Вступ

Вперше на Україні видаються методичні рекомендації по клінічній, лабораторній, інструментальній діагностиці та лікуванню цитомегаловірусного енцефаліту. Матеріалами в практичній діяльності можуть користуватись лікарі різних спеціальностей: інфекціоністи, неврологи, нейрохірурги, анестезіологи-реаніматологи, терапевти, педіатри. Рекомендації можуть бути використані в навчальному процесі та на курсах підвищення кваліфікації лікарів.

Цитомегаловірусна інфекція (синоніми: цитомегалія, вірусна хвороба слинних залоз, інклюзійна цитомегалія, хвороба з включеннями; salivarygland virus disease) – широко розповсюджена вірусна інфекція, яка характеризується багатобарвними проявами від безсимптомного перебігу до тяжких генералізованих форм з ураженням внутрішніх органів та центральної нервової системи (ЦНС).

Вірусні енцефаліти складають 20-30 % інфекційних уражень центральної нервової системи (ЦНС). Серед спорадичних енцефалітів герпесвірусами обумовлено 64 %. При відсутності специфічної етіотропної терапії летальність від герпесвірусних енцефалітів може перевищувати 70-90 % і лише 2,5 % таких пацієнтів повністю видужує. Герпесвірусні інфекції стали однією з провідних медико-соціальних проблем на заході і набувають загальнодержавного значення у нас. Європейським регіональним бюро ВООЗ (1984 р.) ЦМВ-інфекція була внесена до переліку хвороб, які визначають майбутнє “обличчя” інфекційної патології у ХХ1-му сторіччі. Сьогодні більше половини дітей, які помирають на другому півріччі життя, практично чверть реципієнтів внутрішніх органів та третина хворих зі СНІДом страждають клінічно маніфестною ЦМВ-інфекцією.

За МКХ-10: ЦМВ-інфекція – “хвороба, зумовлена цитомегаловірусом”, що включає пневмонію, гепатит, панкреатит, інші ЦМВ-хвороби та ЦМВ-хвороба неуточнена – В 25. Природжена ЦМВ-інфекція – Р 35.1. ЦМВ-мононуклеоз – В 27.1. ЦМВ-енцефаліт – G 05.1 \* .

## Етіологія

ЦМВ – ДНК-вмісний  $\beta$ -вірус родини Herpesviridae , або герпесвірус 5 типу ( herpes human virus – HHV-5) . Між окремими штамми ЦМВ мають місце антигенні розбіжності. Володіє властивостями, загальними для усіх вірусів групи герпесу.

Резервуаром та джерелом інфекції – є тільки людина. ЦМВ може знаходитись у всіх виділеннях людини: слині, молоці, сечі, екскрементах, сім'яній рідині, у вагінальному секреті, крові, слюзах. Шляхи передачі ЦМВ: вертикальний (від матері плоду внутрішньоутробно), горизонтальний (повітряно-крапельний, контактнo-побутовий – “хвороба поцілунків”, статевий, парентеральний, особливо при переливанні крові та її препаратів, трансплантації органів і тканин). Групу підвищеного ризику складають наркомани, гомосексуалісти, ВІЛ-інфіковані. Після первинного інфікування ЦМВ залишаються в організмі людини на все життя. Періодично він репродукується в лейкоцитах крові зовні здорової людини. Специфічні антитіла до ЦМВ знаходять у 50-80 % дорослих людей, що вказує на широке розповсюдження інфекції. В країнах, які розвиваються, цей показник ще вищий.

## Патогенез і патологічна анатомія ЦМВ-інфекції з ураженням ЦНС

Залежно від шляхів передачі воротами інфекції можуть бути слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, органів травлення, статевих органів. Яких-небудь локальних змін на місці воріт інфекції немає. Інкубаційний період невідомий, тому як частіше ЦМВ-інфекція перебігає у латентній формі, а клінічно маніфестні форми хвороби виникають на тлі імунодефіцитного стану іншого походження. Характер інфікування не відбивається і на клінічному перебігу інфекції. ЦМВ володіє тропізмом до тканин слинних залоз і при локалізованих формах визначається тільки в цих залозах. Вірус персистує в організмі людини протягом усього життя. У відповідь на первинне інфікування ЦМВ розвивається імунна перебудова організму. Перехід латентної ЦМВ-інфекції у клінічно маніфестні форми як правило спричиняється якими-небудь провокуючими факторами (наприклад: інтеркурентними хворобами, призначенням цитостатиків, інших імунодепресантів, негативні фактори довкілля, ВІЛ-інфекція та ін.). Значну частку хворих на ЦМВ-енцефаліт, на жаль, складають діти, підлітки та молоді особи, що на нашу думку обумовлено змінами в нейроендокринноімунній системі вікового (пубертатного та соціально-адаптаційного) походження. В структури ЦНС ЦМВ потрапляє гематогенним шляхом за умов порушення проникності ГЕБ.

ЦМВ-енцефаліт представлений некротичним характером процесу з утворенням вогнищ деструкції, головним чином в субependимарних ділянках, та запальною реакцією, яка має різну ступінь виразності. До типових проявів відносять також наявність кальцифікатів та кіст, що свідчить про давність процесу. Гострий ЦМВ-енцефаліт відносять до первинних енцефалітів, пов'язаних з безпосереднім ураженням вірусом мозкової тканини. При хронізації процесу та ураженні периферичної нервової системи включаються аутоімунні реакції.

Під впливом внутрішньоклітинного розвитку ЦМВ в інфікованих тканинах розпочинається клітинний метаморфоз, який призводить до утворення гігантських клітин – цитомегалів – з ядерними та цитоплазматичними включеннями. Світлий обідок, який оточує включення в ядрі, надає клітині вигляд “совиного ока”. Частіше цитомегали утворюються в епітеліальній тканині, рідше – в сполучній, м'язовій та нервовій. Найбільше число цитомегалів зустрічається в звитих каналцях нирок, в порталних жовчних протоках печінки, в слинних залозах, а також в альвеолах легень, головному мозку та в інших органах. Специфічний метаморфоз стосується і астроцитів, мікроглії, гангліоцитів, клітин епендими.

В головному мозку ЦМВ-клітини локалізуються головним чином в субependимарних ділянках. Саме тут частіше за все розвивається деструкція нервової тканини, має місце також проліферативний епендимит. Макроскопічно відмічається потовщення епендими з утворенням залозоподібних структур, внаслідок чого вона набуває вигляду “мохнатої ковдри”. Шлуночки мозку розширені, вміщують збільшену кількість СМР.

Некротичні вогнища, крім субependимарної локалізації, можуть знаходитись в речовині півкуль мозку (скроневі, тім'яні, потиличні частки), його стовбурі, мозочку. Для ЦМВ-енцефаліту характерним є наявність вираженого геморагічного компоненту: крововиливи під епендиму шлуночків, масивні крововиливи у вогнищах некрозу. В поодиноких випадках можливі субарахноїдальні крововиливи.

Запальна реакція при ЦМВ-енцефаліті проявляється утворенням периваскулярних інфільтратів, які складаються з моноклеарних елементів. Вони також локалізуються перш за все в перивентрикулярних ділянках. Ступінь запальної реакції залежить від форми та періоду хвороби. У випадках з великою давністю хвороби запальні явища та некротичні процеси згасають, поступово розвиваються кінцеві стани з обвапненням, гліозом, кістоутворенням, гемосидерозом, інтерстиціальним фіброзом. Однак, протягом певного часу ці процеси можуть іти паралельно.

При патологоанатомічному дослідженні внутрішніх органів померлих може бути встановлена наявність плевропневмонії, часто геморагічно-некротичного характеру, лізис наднирників, гепатит, набряк печінки, виразковий ентероколіт, міокардит. В усіх уражених органах можна знайти ЦМВ-метаплазію клітин.

В судинах всіх калібрів уражених органів виявляються ознаки ДВЗ синдрому: сладж еритроцитів, тромби (фібринові, еритроцитарні, змішані), крововиливи.

## Етіологічна діагностика

З метою етіологічної діагностики ЦМВ-інфекції можуть використовуватись:

1. цитологічні дослідження,
2. гістологічні дослідження біоптатів,
3. імунофлюоресцентне дослідження мазків-відбитків та біоптатів,
4. імуноферментний аналіз (специфічні IgG, IgM ),

5. полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – якісна і кількісна,
6. вірусологічне дослідження біоматеріалу.

Цитоскопічна діагностика засновується на виявленні в мазках з осадів сечі, слини, вагінального та цервікального секрету, бронхолегеневого лаважу або СМР так званих цитомегалічних клітин, в яких за рахунок накопичення вірусних часток формується одне (або два) велике внутрішньоядерне включення, яке значно збільшує розміри інфікованих клітин. Мазки після фіксації в суміші спирту з ефіром фарбують гематоксилін-еозином або за Романовським-Гімза. Утворення таких клітин характерно тільки для ЦМВ-інфекції, і їх виявлення при гістологічному обстеженні матеріалу аутопсії має безперечне діагностичне значення.

Більш чутливим вважається метод виділення ЦМВ на культурі клітин – первинній культурі фібробластів людини або лінії диплоїдних клітин з легень ембріону людини. ЦМВ розмножується повільно, і характерна ЦПД може настати через 2-4 тижні.

Для більш раннього визначення антигенів ЦМВ в культурі тканин використовують імунофлуоресценцію. Діагностичні результати при цьому можуть бути отримані через 25 годин.

Для виявлення антигенів ЦМВ в клітинах та сироватці крові використовують імуногістохімічний аналіз з моноклональними антитілами. Ця методика дозволяє визначати антигени ЦМВ, в тому числі і в тканинах, фіксованих формаліном та заключених у парафінові блоки.

Електронна мікроскопія дозволяє швидко виявляти ЦМВ, але слід враховувати, що за допомогою цього методу діагноз можна встановити тільки у випадку наявності в досліджуваному матеріалі дуже великої кількості вірусних часток ( $>10^6$ /мл). Крім того, далеко не всюди є електронні мікроскопи.

Широке розповсюдження отримала серологічна діагностика, яка ґрунтується на реакціях нейтралізації, зв'язування комплексу, непрямой гемаглютинації. Серологічні методики дозволяють оцінити епідемічну ситуацію, іноді – виявити сероконверсію. Однак, широка розповсюдженість інфікування ЦМВ ускладнює інтерпретацію даних, особливо якщо не визначаються класи імуноглобулінів, до яких належать виявлені антитіла.

Виявлення специфічних анти-ЦМВ IgG в сироватці крові говорить тільки про факт інфікування людини ЦМВ, але ні в якому разі, навіть при дуже високих цифрах, не свідчить про можливу активацію процесу. Знайдення анти-ЦМВ IgG в СМР може мати місце при пошкодженні ГЕБ і проникності антитіл з крові в СМР, але в такому випадку кількість цих антитіл не перевищує 1:10. Більш високий вміст анти-ЦМВ IgG в СМР свідчить про їх інтрацелюлярне походження.

Визначення специфічних анти-ЦМВ IgM в сироватці крові є підтвердженням активації ЦМВ-інфекції. Слід пам'ятати, що ці антитіла зберігаються в крові після активації процесу протягом 30-45 діб. Тому, повторно виявлені позитивні анти-ЦМВ IgM протягом цього терміну не повинні бути приводом до висновку про продовження активності ЦМВ-інфекції при позитивних результатах клінічного та лабораторного перебігу хвороби.

ПЛР – найбільш швидкий (3 години) та достовірний метод діагностики ЦМВ-інфекції. Матеріалом для дослідження можуть бути будь-які біологічні середовища (кров, СМР, слина, сеча та ін.). При постановці діагнозу ЦМВ-енцефаліту первинне значення має знайдення ДНК ЦМВ в СМР. Розповсюджена методика якісного визначення ЦМВ з чутливістю  $> 100.000$  вірусних копій/мкл. При негативному результаті такої ПРЛ слід пам'ятати, що кількість ЦМВ може бути меншою при активному ЦМВ-процесі. Існують методики ПЛР з кількісним визначенням ЦМВ з чутливістю 5-10 вірусних копій/мкл, але в нашій країні вони поки що відсутні. Методика ПЛР на сьогодні вважається у світі “золотим стандартом” діагностики ЦМВ-інфекції, як і інших інфекцій.

Необхідно пам'ятати про можливість асоційованих (мікст) уражень ЦНС. Серед етіологічних агентів, які одночасно були знайдені у хворих на ЦМВ - енцефаліт, повідомлялось про можливість паралельної активації інших персистуючих агентів ( HSV, EBV, *Toxoplasma gondii* , ВІЛ ) , або нашарування іншої вірусної інфекції (епідпаротит) та про ЦМВ-бактерійні асоціації: стафілококові, викликані синьогнійною паличкою. До відмічених нами раніше слід додати поліомавіруси ( JCV, BKV), верифіковані методом ПЛР в СМР, та *Candida albicans* (висів з СМР) . ЦМВ-інфекція може бути ВІЛ-індикаторною, тому доцільно хворих на ЦМВ-енцефаліт обстежувати на ВІЛ-інфекцію.

## **Інструментальні методи діагностики ЦМВ-енцефаліту**

КТ: поряд з давнішими змінами (кісти різних розмірів, розширення шлуночкової системи, підпаутинних просторів, цистерн і міждолевих щілин, атрофія речовини мозку) визначаються свіжі зміни запально-некротичного характеру (зменшення розмірів шлуночків, недостатня візуалізація підпаутинних просторів, іноді зміщення шлуночків і компресія рогів бокових шлуночків, вогнища зниженої щільності в проекції білої речовини), гіперемія кори, іноді з геморагічним компонентом. Можлива верифікація гідроцефалії. Зміни на КТ при гострому ЦМВ-енцефаліті з'являються лише з 2-го тижня хвороби.

Більш інформативною є МРТ головного мозку, при якій зміни можуть реєструватись вже з перших днів ЦМВ-енцефаліту. При цьому методі обстеження також виявляються ознаки гострих запально-некротичних змін іноді поряд із сформованими органічними дефектами (гідроцефалія, поренцефалія, кальцифікати, атрофія). Найбільш типовими є зміни у паравентрикулярних ділянках, паратригональних зонах – від поодиноких дрібних вогнищ гіперінтенсивного сигналу на Т2-зображеннях до великих ділянок ураження (2,5x3,5 см). Вогнища розташовані, як правило, симетрично, у білій речовині, нерідко вогнища можуть бути множинними. Можливе ураження лобових, тім'яних, скроневи часток мозку та мозочку, ніжок мозку, внутрішньої капсули і, навіть, у надгіпофізарній ділянці. В гострому періоді ЦМВ-енцефаліту вогнища мають неправильну форму з нечіткими контурами, можна виявити перифокальний набряк, геморагічне просочування, а також ознаки деструкції речовини мозку в центрі таких вогнищ; можлива деформація шлуночків та незначне зміщення серединних структур. Зміни на МРТ тривають досить довго, регресують вже після клінічного покращання та одужання. Збільшення змін на МРТ свідчить про неефективність лікування, яке проводиться. При рецидивах ЦМВ-енцефаліту з'являються нові ділянки ураження мозкової речовини. Розвиток гідроцефалії може призвести до нейрохірургічного втручання – шунтуючих операцій.

При внутрішньовенному контрастуванні (магневист) у хворих на ЦМВ-енцефаліт можуть мати місце: в гострому періоді хвороби відзначення геморагічного компоненту запалення, в стадії резидуальних явищ – відсутність накопичення контрасту.

Можлива верифікація ЦМВ-мієліту методами КТ та МРТ: як в гострому періоді (зміни запально-некротичного характеру, аналогічні за характеристиками ураження головного мозку), так і підчас завершення процесу (кістоутворення).

Відсутність змін при КТ та МРТ головного та спинного мозку, особливо в перші дні захворювання, не повинно виключати діагноз ЦМВ-енцефаліту, якщо для цього є ґрунтовні клініко-лабораторні та вірусологічні підстави. Слід проводити повторне нейровізуалізаційне обстеження хворого в динаміці.

При ЕЕГ можуть відмічатись зміни, які вказують на підвищену судомну готовність: на фоновому запису – значні іритативні зміни біотоків мозку із включенням епілептоїдних елементів; при гіпервентиляції – дифузне посилення явищ подразнення, гіперсинхронна поліморфна високоамплітудна активність із швидкими повільними хвилями різного періоду, комплекси швидка-повільна хвиля, деформовані комплекси судомного характеру.

При РЕГ частіше реєструється гіпертензивний тип РЕГ-хвилі зі сповільненням висхідної її частини, високим дикротичним зубцем і випуклою висхідною частиною. Кількісні показники РЕГ можуть виявляти підвищення тону великих і дрібних артерій мозку, порушення венозного відтоку і недостатність пульсового кровонаповнення. Рідше виявляється гіпотонічний тип РЕГ-хвилі зі швидким підйомом її початкової частини і швидким спуском, глибоким дикротичним зубцем і пресистоличною венозною хвилею. У частини хворих виявляється міжпівкульова асиметрія кровонаповнення. Тип РЕГ має значення для обрання патогенетичного лікування.

## Класифікація ЦМВ-інфекції та ЦМВ-енцефаліту

Загальноприйнятої класифікації клінічних форм ЦМВ-інфекції не існує. Пропонують виділяти наступні клінічні форми ЦМВ-інфекції [ 10 ] :

- А. Набута ЦМВ-інфекція:
  - 1. латентна (локалізована) форма;
  - 2. гостра мононуклеозна форма (ЦМВ-мононуклеоз, ЦМВ-синдром);
  - 3. генералізована форма.
- В. Уроджена ЦМВ-інфекція:
  - 1. гостра форма;
  - 2. хронічна цитомегалія.
- С. Цитомегалія у ВІЛ-інфікованих і інших осіб зі зниженим імунітетом.

З практичної точки зору в клінічній практиці, на нашу думку, доцільно виділяти варіанти ЦМВ-інфекції:

- За перебігом: гостра, хронічна.
- Клінічно: маніфестна та безсимптомна.
- Вірусологічно: реплікативна та ДНК-негативна.

### Класифікація неврологічних форм ЦМВ-інфекції

- *За перебігом* : гостра (в т.ч. блискавична); підгостра; хронічна: рецидивна, прогресуюча.
- *За синдромом ураження ЦНС* : менінгіт, енцефаліт (паненцефаліт), енцефаломієліт, вентрикулопендимит, менінго(енцефало)мієліт;  
Синдроми: розсіяного енцефаломієліту, паркінсонізму, бокового аміотрофічного склерозу, психічних порушень, гіпоталамічний, судомний.
- *За синдромом ураження периферичної нервової системи*: полі(гангліо)неврит: краніальний, спінальний, краніоспінальний, радикуло(полі)гангліоневрит, полірадикулоневрит, полінейропатії (синдром Гійєна-Барре).
- *Поєднані ураження центральної і периферичної нервової системи*: менінго(енцефало)(мієло)полірадикулоневрит.
- *Наслідки та резидуальні стани*:  
Синдроми: судомний, психоорганічний, інтелектуально-мнестичних розладів, пірамідно-екстрапірамідних порушень (паркінсонізм, БАС, передньороговий чи поліомієліту), гіпертензійно-гідроцефальний, астеноневротичний. Синдром в'ялих (і спастичних) парезів, артрогенні контрактури, депресивно-іпохондричний синдром. Арахноїдит. Апалічний синдром (стан).

### Клініка ЦМВ-інфекції

**Гостра мононуклеозна форма (ЦМВ-мононуклеоз, ЦМВ-синдром)** набутої ЦМВ-інфекції за своїми клінічними проявами нагадує інфекційний мононуклеоз, але з негативними реакціями гетерогемаглютинації (реакції Пауля-Буннеля, Ловрика, Гоффа та Бауера, Лі-Давидсона). Інкубаційний період при цій формі досить тривалий – 20-60 днів. Підвищується температура тіла до високих цифр, часто з ознобами, температурна крива неправильного типу; загальна слабкість, головний біль, міалгії, артралгії, невиражений тонзиліт. Можливе збільшення селезінки. В периферичній крові відносний лімфоцитоз, кількість атипичних мононуклеарів більша за 5-10 %. Кількість лейкоцитів може бути нормальною, частіше зниженою і рідше незначно підвищеною. Часто присутня тромбоцитопенія (<100000 в 1 мкл). Може помірно підвищуватись активність печінкових трансаміназ. Захворювання триває 2 – 6 тижнів. Після гострої форми протягом кількох тижнів зберігається астенізація, вегето-судинні розлади.

### Генералізовані форми ЦМВ-інфекції

За тяжкістю перебігу ЦМВ - енцефаліт в більшості випадків потребує первинного лікування хворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВІТ).

Серед *неврологічних проявів* реєструються: загальномоозкові (до розвитку набряку мозку та коматозного стану) та лікворногіпертензійні симптоми (до розвитку декомпенсованої гідроцефалії) при гострих формах, або загостреннях хронічного процесу; ураження черепних нервів; парези кінцівок (як парапарези, так і за гемітипом) до плегії; синдроми ураження пірамідної та екстрапірамідної систем (з формуванням гіперкінетичного синдрому, синдрому БАС); судомний синдром (від *petit mal* до епістатусу); мозочкові розлади; дієнцефальний синдром; порушення вищої нервової діяльності; корковий синдром; бульбарний синдром (з необхідністю штучної підтримки діяльності вітальних функцій). В поодиноких випадках ЦМВ-паненцефаліт може призводити до апалічного синдрому (стану).

При підгострому та хронічному перебігу ЦМВ-енцефаліту часто загальноінфекційна чи менінгеальна симптоматика не відзначається. У таких хворих вогнищева неврологічна симптоматика розвивається поступово і початково проявляється корковим синдромом. У широкому плані під корковим синдромом слід розуміти різні поєднання продуктивних і непродуктивних форм розладів свідомості, вищих інтегративних функцій з формуванням вогнищевих церебральних симптомів ураження тих чи інших часток головного мозку (лобових, скроневих, тім'яних). При цьому знаходять елементи різних видів афазії чи агнозії, порушення схеми тіла і праксису, сприйняття, мислення та пам'яті, що свідчить про локальне, мозаїчне ураження кори великого мозку.

У клінічній картині псевдофункціональних порушень у таких хворих відзначаються емоційно-вольові та астено-депресивні психопатологічні феномени. У період загострення ЦМВ-енцефаліту на фоні вираженої астенії, зниження фізичної та психічної активності, критики, порушення формули сну й поведінки виникають епілептичні пароксизми. При цьому частіше спостерігаються прості абсанси без втрати свідомості. Однак з плином часу епілептичні напади трансформуються в парціальні або в генералізовані судоми. Досить рідко

ЦМВ-енцефаліт може маніфестувати генералізованими нападами при відносно задовільному самопочутті пацієнтів без попередніх передвісників (аури).

У більшості хворих на ЦМВ-енцефаліт відзначаються прості або міоклонічні абсанси, які в міру прогресування запального процесу часто трансформуються у парціальні форми епілепсії. Останні спостерігаються у вигляді джексоновської та її руховій і сенсорній різновидах, що обумовлено особливостями анатомо-топічного розташування вогнищ. Виявляються генералізовані напади, при яких фокальний компонент відсутній. Джексоновські напади і абсанси частіше супроводжують підгострий чи хронічно-рецидивуючий перебіг ЦМВ-енцефаліту, генералізовані судоми – при гострому варіанті.

*Вентрикуліт та епендимит* - розвивається внаслідок запалення епендими шлуночків мозку, прилеглих до шлуночків структур та потраплення крові в шлуночки мозку в результаті геморагічного компоненту запалення в зоні шлуночків, або з вогнищ крововиливів в ділянках підкіркових ядер чи зорового бугра. Розвивається коматозний стан, з'являються гормеотонія та захисні рефлекси. Відмічається блювота, порушення функції сфінктерів, гіперемія шкіри, гіпертермія, брадикардія, шумне дихання, розбіжна косоокість, маятникоподібний ністагм, міоз, відсутність рогівкових рефлексів, менінгеальні симптоми, лейкоцитоз. Поступово явища гормеотонії зникають, проте асинапсії зростають, розвивається м'язова гіпотонія, дихання Чейн-Стокса, тахікардія, зникають сухожилкові рефлекси.

При *мієліті* ураження спинного мозку має дифузний характер з розвитком спастичної тетраплегії або парезу нижніх кінцівок, пірамідних патологічних рефлексів, значного зниження чутливості в дистальних відділах ніг, залученням у процес мозочкових систем, тяжкого розладу функцій тазових органів за центральним або периферичним типом. Найбільш характерні ознаки ураження ЦМВ нервових стовбурів нижніх кінцівок – заніміння, сильна ломота, різке зниження больової, тактильної та глибокої м'язево-суглобної чутливості в стопах, парестезії, каузалгії та гіперпатії. В результаті в клінічній картині у таких хворих нерідко спостерігається сенситивна, псевдотабетична, або мозочково-сенситивна атаксія.

*Синдром Гійєна-Барре* (СГБ): першими ознаками є парестезії та парези в нижніх кінцівках з наступним розповсюдженням у висхідному напрямку, захоплюючи м'язи ніг, нижнього поясу, тулуба, шиї, дихальної мускулатури. В більшості випадків мають місце ураження рухових ядер лицьових, бульбарних та окорухових нервів. Симптоми прогресують протягом одного-двох тижнів, але у винятках тетраплегія може розвинути протягом кількох годин або діб. При цьому особливе занепокоєння викликає дихальна недостатність: розвиток парадоксального дихання при парезі діафрагмального нерва та зниження екскурсії грудної клітини при парезі міжреберних м'язів, що нерідко потребує переведення хворих на ШВЛ та зондове харчування. Виражені вегетативні розлади з залученням в процес вегетативного апарату серця призводить до аритмії, ортостатичної гіпотензії і часто до зупинки серця. При СГБ, особливо його гострому розвитку, виражений больовий синдром – міалгії, невралгії. Частіше больовий синдром представлений корінцевими симптомами натягу, болючістю нервових стовбурів. Частіше у процес залучаються філогенетично молоді нерви - малогомілковий та променевий, в результаті чого розвиваються "вісячі" стопа та китиця.

*Ураження печінки при ЦМВ-інфекції*. Паралельно з ураженням ЦНС у хворих в патологічний процес залучалась частіше за все печінка ( CMV- гепатит діагностується в 30 – 50 % випадків генералізованої ЦМВ-інфекції з ураженням ЦНС). Відмічається помірно виражений гепатолієнальний синдром (пальпаторно, за результатами УЗД та КТ черевної порожнини), екстрапечінкові знаки, схильність до кровотеч (ясеневих, носових). Показники функцій печінки (білковосинтезуюча, ферментативна, жовчеутворююча та інші) помірно змінюються. Маркери вірусних гепатитів ( HBV, HCV) при цьому від'ємні. Ураження печінки при ЦМВ-інфекції настає внаслідок прямої гепатоцитопатичної дії ЦМВ та за рахунок розвитку аутоімунних процесів, про що свідчать значно підвищені рівні ЦІК, наявність антимітохондріальних, антинуклеарних антитіл та аутоантитіл до тканини печінки. Може розвинути склерозуючий холангіт.

Відзначається спленомегалія (15 % хворих) з явищами гіперспленізму (до діагностики ЦМВ - інфекції деяким хворим пропонувалась навіть спленектомія).

*Ураження органів шлунково-кишкового тракту* може бути вельми різноманітним: хронічні сіаладеніт з порушенням саливації, езофагіт (катаральний, ерозивний, виразковий), ерозивно-виразковий гастродуоденіт, поліпоз шлунку (частіше вражається антральний відділ), виразково-некротичний ентероколіт, виразковий коліт, васкуліт товстої кишки. Серед ускладнень вищеназваної патології можливі ускладнення у вигляді профузної кровотечі, асциту, перфоративних процесів, перитоніту та ін.

*Ураження органа зору* у вигляді хоріоретиніту, ретиніту, кон'юнктивіту, катаракти, іноді двобічної, атрофії зорових нервів. Основні симптоми ретиніту: "плаваючі" плями, крапки, миготливі спалахи, скотома. Хворі скаржаться на розпливчастість контурів оточуючих предметів, зниження гостроти зору або дефекти полів зору, при цьому одне око уражене більше за друге. На очному дні виявляються вогнища ретинального некрозу вздовж крупних судин, які супроводжуються геморагіями в сітківку (симптом "кетчуп і майонез").

Наслідок ЦМВ-ретиніту – хоріоретинальна атрофія та проліферація пігментного епітелію. Ретиніт може ускладнюватись атрофією зорового нерву, відшаровуванням сітківки. При прогресуванні процес стає двобічним і може завершитись амаврозом.

*Лімфаденопатія* реєструється у третини хворих, збільшення периферичних лімфатичних вузлів може бути різного ступеня, болючість їх як правило помірною.

*Пневмонія* – інтерстиціальна або сегментарна, плевропневмонія іноді навіть з розвитком спонтанного пневмотораксу; часто з млявим затяжним перебігом.

Також можуть діагностуватись: міокардит, артрит, гострий нефрит, іноді з гострою нирковою недостатністю; висипка на статевих органах, яка нагадує герпетичну. Реакція з боку системи крові буває різною: відмічена моноклеарна реакція, тромбоцитопенія, характерні для ЦМВ - синдрому, а також гіперлейкоцитоз, гіпереозинофілія, анемія.

СМР при ЦМВ-енцефаліті в більшості випадків прозора, без кольору, лікворний тиск може бути дуже високим, плеоцитоз – частіше двозначний, іноді трьохзначний (до 1000 клітин/мкл), переважають лімфоцити; білок СМР частіше у межах норми або помірно підвищений, іноді може бути незначна білково-клітинна дисоціація. При ускладненні ЦМВ-енцефаліту САК – СМР геморагічного характеру.

У всіх хворих на ЦМВ-інфекцію з ураженням ЦНС істотно знижується кількість та функціональна активність Т-лімфоцитів, поглинальна активність нейтрофілів, суттєве збільшення загальних IgM та IgA без істотного зниження IgG ; спостерігається дисбаланс CD4 та CD8 клітин в бік суттєвого зменшення CD4. Порушення в імунній системі найбільші в гострому періоді хвороби.

Відзначимо деякі особливості клініки ЦМВ-енцефаліту: часте ураження білої речовини, переважно в перивентрикулярних ділянках, виражена внутрішньочерепна лікворна гіпертензія, - і перебігу: висока летальність, значна інвалідизація. Часто (50 %) має розвиток “доброякісного” гепатиту, генералізованої лімфаденопатії, патологічних змін в системі крові (гіперлейкоцитоз, тромбоцитопенія, анемія).

Пропонуємо наступний варіант формулювання діагнозу: “ЦМВ-інфекція з ураженням ЦНС у вигляді енцефаліту з кірковим та судомним синдромом, гепатолієнальний синдром, лімфаденопатія, фаза реплікації, важкий перебіг, генералізована форма.”

## **Невідкладні стани у хворих на ЦМВ-енцефаліт**

Набряк-набухання головного мозку (ННГМ) – діагностується у половини хворих на ЦМВ-енцефаліт, які госпіталізуються в ВІТ. Особливості клініки ННГМ характеризуються непродуктивними (ступор, сопор, кома) і продуктивними (деліріозний синдром) формами порушення свідомості, загальнономозковими явищами, менінгеальним симптомокомплексом, судомними пароксизмами (генералізованими, парціальними, атиповими, міоклонічними), симптомами вогнищового ураження різних церебральних структур.

Судомний синдром – є одним з показань для госпіталізації у ВІТ, розвивається у третини хворих на ЦМВ-енцефаліт, при відсутності відповідного лікування набуває прогресуючого перебігу. Генералізований судомний напад має схильність до повторення, при цьому кожний наступний напад супроводжується наростанням ННГМ і поглибленням розладів життєво важливих функцій. У 10-15 % хворих розвивається судомний статус, при якому ННГМ невинно прогресує з можливим виникненням вторинного стовбурового синдрому. У 15 % хворих на ЦМВ-енцефаліт визначаються парціальні тоніко-клонічні судоми по типу джексоновської епілепсії, при яких втрата свідомості поєднується з міоклоніями. Виникнення джексоновських нападів в період реконвалесценції свідчить про наявність великих ділянок ушкодження (некротів) мозкової тканини.

Кірковий синдром – різноманітні поєднання продуктивних та непродуктивних форм розладів свідомості, вищих інтегральних функцій, що супроводжується вогнищевими неврологічними симптомами ураження кори головного мозку – зустрічається у 40-50 % хворих на ЦМВ-енцефаліт.

Крововиливи внутрішньочерепні – субарахноїдальні (САК) та паренхіматозні (ПК) – клінічно геморагічний компонент запалення мозку та його оболонки за результатами дослідження СМР супроводжує розвиток ЦМВ-енцефаліту в 10 % хворих. До цього слід додати ще 5-10 % хворих, у яких геморагічний компонент діагностується при КТ та МРТ головного мозку, але при цьому СМР прозора, без кольору. А при патогістологічних дослідженнях зміни судин мікроциркуляторного русла у вигляді розволонення їх стінок, розриви стінок мікросудин з екстравазатами, просторим периваскулярним набряком, гемо- та плазморагії, сладж-феномен різного ступеня вираженості реєструються практично у всіх випадках з летальним кінцем.



Нейропаралітичні розлади дихання – проявляються інспіраторною задишкою з участю допоміжної мускулатури, парезом м'язів тулуба, послабленням або зникненням кашльового рефлексу, малою амплітудою дихальних рухів, парезом діафрагми (парадоксальне дихання), парезом м'язів глотки, гортані, піднебіння. Ці розлади з'являлись не тільки у хворих з розгорнутою картиною ННГМ у коматозному стані, а й у пацієнтів при свідомості чи з неглибокими порушеннями свідомості при стовбуровій локалізації ЦМВ-енцефаліту та у хворих з СГБ. Такі розлади сприяли, або були безпосередньою причиною розвитку гострої дихальної недостатності (ГДН) та показанням до переведення хворих на ШВЛ. ГДН розвивається також та поглиблюється при розвитку пневмонії, як ЦМВ, так і бактерійного походження.

Вклинення стовбура – може бути результатом прогресування ННГМ, судомного статусу, але може розвиватись раптово і призводити до летального кінця при стовбуровій локалізації запально-некротичного процесу у хворих на ЦМВ-енцефаліт.

Злоякісна гіпертермія – досить патогномонічний клінічний симптом генералізованої ЦМВ-інфекції та ЦМВ-енцефаліту, зустрічається в 20 % гострих форм цієї патології. Температура до 40-42<sup>0</sup> С неправильного типу може утримуватись до 2-3 місяців, при цьому гарячка резистентна до антипіретиків.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) крові – є компонентом патогенезу ЦМВ-енцефаліту. Гемостазіологічні дослідження виявляють тромбоцитопенію, частіше стадію гіперкоагуляції, рідше – гіпокоагуляції. З клінічних проявів ДВЗ крові найбільш загрозливими є САК та ПК, а також шлунково-кишкові кровотечі, які відмічаються у 5 % хворих.

Гостра циркуляторна недостатність – може бути проявом недостатності функції кори наднирників (іх лізис) та компонентом інфекційно-токсичний шоку при нашаруванні генералізованої бактерійної інфекції.

Гостра ниркова (ГНН) та печінкова (ГПН) недостатність – може розвиватись при блискавичному перебігу генералізованої ЦМВ-інфекції.

## **ЦМВ-енцефаліт в нейрохірургічній практиці**

В нейрохірургічній практиці ЦМВ-енцефаліт доводиться диференціювати з наступними станами:

*Гостре порушення мозкового кровообігу* (ГПМК) за геморагічним типом – гострі форми ЦМВ-енцефаліту можуть дебютувати як ГПМК з усіма клінічними (інсультподібний початок, втрата свідомості, судоми, блискавичний перебіг зі швидкою дислокацією мозку в бік потиличного отвору), лабораторними (геморагічна СМР без ознак запального процесу) та інструментальними даними (на МРТ реєструвались спочатку поодинокі крововиливи в речовину мозку або мозочок).

*Об'ємний процес* (псевдотуморозний перебіг ЦМВ-енцефаліту) – в поодиноких випадках перебіг хвороби і результати МРТ та КТ головного мозку спонукали до нейрохірургічних операцій. Але гістологічне дослідження речовини мозку не підтверджувало пухлинний характер патології, а навпаки – повністю відповідало морфологічним проявам ЦМВ-енцефаліту.

*Кістозні утворення головного та спинного мозку* – іноді великих розмірів, які можуть призводити до стиснення бокових шлуночків, значних порушень ліквородинаміки з лікворною гіпертензією, судомним синдромом, були приводом до оперативного втручання. Такі стани виникали як гостро, вперше в житті, так і у вигляді синдрому хронічної прогресуючої церебральної патології.

*Гідроцефалія набута декомпенсована* – складає значну частку хворих на ЦМВ-енцефаліт, яких було прооперовано. Гідроцефалія розвивалась ніби спонтанно, без будь-яких суттєвих причин, без доведених ознак можливого запального процесу. При МРТ та КТ вогнищеві зміни речовини мозку в таких випадках можуть бути відсутніми, а реєструється тільки гідроцефалія та атрофічні зміни речовини мозку. Після паліативного шунтування в таких випадках наставало загострення патологічного процесу з розвитком субклінічної або розгорнутої картини ЦМВ-енцефаліту.

*Судомний синдром* – може проявлятися гострим початком, вперше в житті, розгорнутими генералізованими судомами до розвитку епістатусу, а також хронічною прогресуючою фокальною епілепсією. Використання будь-яких протисудомних препаратів та методик лікування без використання противірусної терапії при ЦМВ-енцефаліті неефективно.

*Синдром розсіяного енцефаломієліту* (РЕМ) – повільний, нерідко рецидивуючий перебіг хвороби з вогнищевою неврологічною симптоматикою, іноді в поєднанні з ураженням органу зору (ретиніт, атрофія

дисків зорових нервів), та виявлення на МРТ головного мозку так званих “вогнищ демієлінізації” – може бути клінічним варіантом хронічного перебігу ЦМВ-енцефаліту.

У вище названих випадках крім класичного обстеження (КТ, МРТ, в т.ч. в ангіорежимі, ЕЕГ, РЕГ, офтальмоскопія) з метою своєчасної діагностики ЦМВ-енцефаліту слід уважно збирати анамнез (розвиток неврологічної симптоматики після “гострого респіраторного захворювання”, наявність навіть незначних явищ інтоксикації, періодичного субфебрилитету), оглядати хворого (лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, бронхопневмонія) та проводити дослідження крові та СМР на наявність анти-ЦМВ IgG та IgM в обов'язковому поєднанні з ПЛР крові та СМР на наявність ДНК ЦМВ.

## Лікування

Єдиними препаратами, ефективність яких була доведена в лікуванні ЦМВ-інфекції у контрольованих, подвійних сліпих, рандомізованих клінічних дослідженнях, є ганцикловір (Цимевен, “Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.”, Швейцарія; зареєстрований в Україні) та фоскарнет (Фоскавір, “Астра”, Швеція). Ацикловір по відношенню до ЦМВ у 50 разів менше активний, ніж ганцикловір. Відарабін, віразол, неовір, віферон, циклоферон, декарис, Т-активін, тімозин, тімалін при клінічно явній ЦМВ-інфекції у дорослих та дітей в монотерапії неефективні.

Цимевен – є аналогом пуринового нуклеозиду дезоксигуанідину, нормального компоненту ДНК. В клітинах, уражених ЦМВ, цимевен перетворюється спочатку в монофосфат, а потім у трифосфат, який гальмує синтез ДНК та реплікацію вірусу.

Долає ГЕБ – коефіцієнт проникності СМР/кров - 41 %, досягає терапевтичної концентрації в СМР.

У хворих з генералізованими формами ЦМВ-інфекції та ЦМВ-енцефалітом цимевен застосовується у вигляді внутрішньовенних інфузій. Вводиться цимевен у розрахунку 5 мг/кг з постійною швидкістю протягом години кожні 12 годин (тобто 10 мг/кг на добу). Курс лікування цимевеном складає 14 – 21 день.

Хворим з імунодефіцитними станами та ризиком розвитку рецидиву ЦМВ-енцефаліту цимевен вводять по 6 мг/кг на добу 5 разів на тиждень або по 5 мг/кг на добу щоденно.

При лікуванні цимевеном можливий розвиток нейтропенії та гранулоцитопенії, тромбоцитопенії, тому необхідно в процесі лікування суворо контролювати картину крові. Можлива побічна дія препарату на серцево-судинну та нервову системи, шлунково-кишковий тракт, іноді виникають сверблячка, алопеція та ін.

Препарат протипоказаний при вагітності та годуванні грудьми, підвищеній чутливості до ацикловіру.

Необхідно проявляти обережність у хворих з порушеною функцією нирок: цимевен головним чином видаляється з сечею та при порушенні екскреторної функції нирок його виведення суттєво зменшується.

Не слід призначати поряд з цимевеном препарати, які можуть викликати нейтропенію.

Розчини цимевену мають лужну реакцію (рН 9,0 – 11,0); їх рекомендують вводити тільки довенно, повільно.

Форма випуску: у вигляді ліофілізованого порошку у флаконах, які містять 500 мг ганцикловіру основи.

Розчини готують на стерильній воді безпосередньо перед використанням. Готовий розчин може зберігатись у холодильнику протягом 24 годин.

Не дивлячись на можливу побічну дію у хворих на ЦМВ-енцефаліт цимевен слід призначати обов'язково, так як ризик смерті вищий за ризик теоретично можливих побічних реакцій, які можуть бути зменшені або ліквідовані під суворим лабораторним контролем.

Цимевен – препарат вибору при лікуванні ЦМВ-енцефаліту та генералізованої ЦМВ-інфекції з ураженнями органу зору, легень, шлунково-кишкового тракту, при тяжкій клінічно вираженій органічній патології у дітей. Токсичність препарату не повинна бути причиною відмови від лікування в ситуаціях із загрозою життю хворого. Використання цимевену призводить до покращання або стабілізації ЦМВ-ретиніту у 80 – 90 % випадків; ефективність цимевену при ураженні ЦМВ шлунково-кишкового тракту складає 70 – 85 %; при лікуванні ЦМВ-пневмонії позитивний ефект спостерігається в 60 – 65 % хворих. При лікуванні цимевеном ЦМВ-енцефаліту летальність знижується з 90 – 100 % до 22 %.

При неможливості проведення інфузійного використання цимевену з метою профілактики рецидивів ЦМВ-інфекції та ЦМВ-енцефаліту використовується його пероральна форма: цимевен у капсулах .

Синтезований новий препарат для лікування ЦМВ-інфекції – валганцикловір (вальцит, “Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.”, Швейцарія). Його біодоступність значно перевищує біодоступність ганцикловіру при пероральному прийомі.

В зв'язку з тим, що ганцикловір володіє лише віростатичним ефектом, лікування генералізованих форм ЦМВ-інфекції має продовжуватись на протязі всього періоду імуносупресії та, безумовно, паралельно з заходами щодо покращання та нормалізації імунного статусу хворого.

## Імуноглобуліни

*Специфічні імуноглобуліни.* Можливе поєднане лікування ЦМВ-енцефаліту цимевеном та гіперімунним гамма-глобуліном (Цитотек, Німеччина). Протицитомегаловірусний імуноглобулін (Біофарма, Україна) – для внутрішньом'язевого (в/м) введення призначається по 2-4 мл в/м щоденно протягом 10-20 днів.

*Неспецифічні імуноглобуліни.* Для в/в введення може використовуватись полівалентний людський імуноглобулін (Сандоглобулін, “ Novartis Farma A.G. ”, Швейцарія), до складу якого входить широкий спектр опсонізуючих і нейтралізуючих антитіл проти бактерій, вірусів і інших збудників інфекційних захворювань. Період напіввиведення препарату в пацієнтів з нормальними концентраціями IgG в сироватці крові складає в середньому 21 день. Серед багатьох показань представлені: замісна терапія з метою профілактики інфекційних захворювань при синдромах первинного та вторинного імунодефіциту, в якості імуномодулятора та допоміжного протизапального засобу при синдромі Кавасакі, тяжкі вірусні і бактерійні інфекції, сепсис, синдром Гійєна-Барре, хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія, myasthenia gravis, та інше.

При генералізованій ЦМВ-інфекції та ЦМВ-енцефаліті сандоглобулін призначається в дозі 0,4 – 1,0 г/кг маси тіла на добу на протязі 1 – 4 діб. В разі необхідності повторюють курсове введення препарату через тиждень. При хронічному та рецидивуючому перебігу ЦМВ-енцефаліту можливе повторне призначення препарату один раз у 4 тижні в дозі 0,4 г/кг маси тіла.

Пролонгація введення сандоглобуліну показана якщо рівень загального IgG в плазмі крові нижче 5 г/л.

Імуноглобулін людський нормальний для внутрішньовенного введення (Біофарма, Україна) – показання та методика використання ті ж самі, що і для сандоглобуліну.

## Інтерферони та їх індуктори

ЦМВ малочутливий до лейкоцитарного інтерферону, але проявляє чутливість до рекомбінантного  $\gamma$ -інтерферону, особливо в сполученні з хіміотерапією. Тому, доцільно використовувати індуктори інтерферонів, які стимулюють індукцію всіх, в тому числі і  $\gamma$ -, інтерферонів: циклоферон, неовір в/м, амізон, аміксін або протекфлазид per os.

Найбільш доступним з  $\alpha$ -інтерферонів є лаферон, може вводиться в/м та в/в в дозі 1-3 млн. МО щоденно протягом 10-14 днів. Але найбільш якісним препаратом серед  $\alpha$ -інтерферонів є роферон-А, який відзначається відсутністю в його складі сироваткового альбуміну людини, який виконує роль стабілізатора в інших формах інтерферона- $\alpha$ . Це забезпечує високу стабільність препарату, знижує ризик розвитку алергічних реакцій, усуває небезпеку передачі вірусних патогенів з препаратом, а також виключає можливість утворення антитіл до комплексу інтерферон-альбумін при порушенні рекомендованих умов зберігання препарату.

Добре зарекомендував себе новий противірусний препарат рослинного походження “протекфлазид” (Екофарм, Україна), який представляє собою екстракт з флавоноїдами глікозидів диких злаків. Протекфлазид володіє противірусною дією внаслідок блокування вірусспецифічних ферментів (тімідинкіназа, ДНК-полімераза), є індуктором синтезу ендогенних  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів, володіє апоптозмодулюючою та антиоксидантною активністю. Призначається у краплях (1 краплина екстракту містить до 5 мкг флавоноїдних глікозидів): по 5 крапель тричі на день протягом 3-5 днів, потім по 10 крапель тричі на день до вірусологічного та клінічного одужання (може призначатись протягом 3-4 місяців).

Враховуючи, що ЦМВ-інфекція звичайно провокує хронічно перебігаючі захворювання і часто асоціюється з іншими інфекційними хворобами, тактика лікування в цих випадках засновується на ранньому виявленні та

специфічному лікуванні асоційованих інфекцій і підвищенні опору організму шляхом призначення коригуючої терапії.

Як імуностимулятор може використовуватись гропріносін ( Polfa) у дозі 50 мг/кг маси тіла на добу в тричотири прийоми протягом 10-14 днів.

## Патогенетична терапія

Найбільш ефективним методом боротьби з ННГМ, особливо при розвитку судомно-коматозного синдрому, є штучна вентиляція легень (ШВЛ) в режимі помірної гіпервентиляції. При зменшенні явищ ННГМ слід переходити до режиму нормовентиляції з метою запобігання спазму судин головного мозку.

До комплексу інтенсивної терапії, спрямованої на лікування внутрішньочерепної гіпертензії, входять дегідратаційні препарати, які вводяться під контролем осмолярності плазми: при осмолярності плазми вище 320 mOsm/kg та гіпернатріємії вище 155 ммоль/л осмодіуретики не використовують.

Манітол вводиться у вигляді 20 % розчину в розрахунку 1,0 г/кг в/в крапельно протягом 15-30 хвилин, кожні 4-6 годин. Манітол у хворих з внутрішньочерепною гіпертензією призводить також до зниження внутрішньочерепного тиску, підвищує церебральний перфузійний тиск та швидкість мозкового кровообігу. Манітол володіє також антиоксидантною активністю: він зв'язує вільні гідроксильні радикали, які утворюються в умовах ішемії та наступної реперфузії. Манітол сприяє стабілізації клітинних мембран та зменшує проникність судин за рахунок пригнічення синтезу цілої низки біологічно активних речовин (простагландини, тромбоксан та ін.). При тривалому використанні високих доз манітолу (1-2 г/кг), особливо при порушеній цілісності ГЕБ та при його введенні у вигляді тривалої постійної інфузії, можливе проникнення манітолу в тканину мозку. При подальшому його накопиченні здійснюється реверсія осмотичного градієнту, підвищення вмісту води та поглиблення ННГМ – так званий феномен “віддачі”. Манітол не призначається при артеріальній гіпертензії та серцево-судинній недостатності (призводить до гіперволемії), а також при порушенні ниркової фільтрації. Недоліками препарату є здатність викликати синдром “рикошету”, збільшувати кровоточивість, викликати дизелектролітемію, швидкий перехід та затримку його в тканині мозку при порушенні проникності ГЕБ. Крім того, він не забезпечує енергетичних витрат організму, не сприяє нормалізації кислотно-лужного стану в умовах ацидозу, не сприяє нормалізації водноелектролітного обміну в зв'язку з відсутністю в його складі електролітів.

Деяких з цих недоліків можна уникнути використовуючи нові вітчизняні препарати: сорбілакт та реосорбілакт. Переваги цих препаратів перед манітолом: можливість нейтралізації метаболічного ацидозу, підтримка електролітного складу крові (наявність електролітів у збалансованих кількостях – натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлорид) та забезпечення енергетичних потреб. Сорбілакт та реосорбілакт при ННГМ вводиться спочатку струминно, потім крапельно (60-80 крапель за хвилину) в дозі 5-10 мл/кг. При вираженій дегідратації в/в інфузії препаратів слід проводити тільки крапельно (не більше 200-400 мл за добу).

Протипоказаннями для всіх осмотичних діуретиків є виражена серцево-судинна недостатність, крововиливи в мозок, гіпертонічна хвороба III ст., гостра ниркова недостатність. В таких випадках краще використовувати салуретики. Лазикс (фуросемід) доцільно використовувати при гіпернатріємії: 1-2 мг/кг у 2 – 3 прийоми в/в струминно.

Альбумін вводиться при гіпоальбумінемії: 10 – 20 % розчин в розрахунку відповідно 5-10 мл/кг та 2-5 мл/кг в/в крапельно. Гліцерин краще призначати у вигляді 50 % розчину по 1 г/кг 1-2 рази на добу у шлунковий зонд.

Суттєвим доповненням ургентної дегідратації є глюкокортикостероїди, особливо дексазон, які також стабілізують АТ та володіють десенсибілізуючим ефектом. Дексазон призначається в залежності від тяжкості стану – 0,2-0,4 мг/кг маси тіла на добу.

Крім дегідратаційної терапії при ЦМВ-енцефаліті проводиться інфузійна терапія спрямована на нормалізацію білкового, водно-електролітного та кислотно-лужного стану та енергетичного балансу. В перші дві доби лікування об'єм інфузійної терапії обмежується до 75 % добової фізіологічної потреби. Надалі (при зменшенні явищ ННГМ) – 100 % фізпотреби під контролем гематокриту ( Ht - не вище 0,35 л/л).

З метою боротьби з епілептичними нападами призначаються протисудомні препарати. Розпочинати терапію рекомендується з введення діазепаму (0,25-0,4 мг/кг) в/в зі швидкістю 1 мг/хв. Судомний статус є показанням до ШВЛ, одночасного в/в введення міорелаксантів та обов'язково тіопенталу натрію та сибазону. Початкова доза тіопенталу натрію складає 5 – 10 мг/кг/годину у вигляді 0,5 % розчину. При

досягненні ефекту через 1 – 2 години дозу зменшують до 2 – 4 мг/кг/годину протягом 24 – 48 годин. Значним антигіпоксичним ефектом володіє натрію оксибутират, який вводиться в дозі 50 – 100 мг/кг через 4 – 6 годин.

Доцільне призначення сірчаноокислої магнезії, яка є протисудомним, заспокійливим, протинабряковим препаратом.

Патогенетична терапія при ЦМВ-енцефаліті включає також судинні та симптоматичні засоби, скеровані на покращення мозкової перфузії та енергетичного обміну в тканині мозку. Препаратами вибору мають бути пентоксифілін (трентал), або актовегін, інстенон. Пентоксифілін володіє антиагрегантною дією та пригнічує продукцію фактора некрозу пухлин-альфа та цитокіновий каскад, вводиться в/в в дозі 10 – 15 мг/кг. Актовегін – антигіпоксикант, який покращує клітинний обмін, вводиться 2-5 мл в/в повільно на фізрозчині. Інстенон – багатокомпонентний нейрометаболіт з вазоактивною, спазмолітичною дією, призначається в/в по 1-2 мл в розчині 5 % глюкози або фізрозчині 1 – 3 рази на добу. Вазоактивні препарати рекомендується вводити на протязі 7 – 10 діб, або до клінічного покращення. Пірацетам (ноотропіл) – ноотропний засіб, позитивно впливає на обмінні процеси та кровообіг мозку, покращує поглинання глюкози та мікроциркуляцію в ішемізованих ділянках, активує інтегративну діяльність мозку; призначається в дозі 30 – 50 мг/кг на добу у 2 – 3 прийоми, при критичних станах доза пірацетаму може збільшуватись до 10-20 г/добу.

Враховуючи інфекційно-алергічну природу уражень ЦНС при ЦМВ-інфекції в їх лікуванні показане вживання антигістамінних препаратів: димедролу, діазоліну, супрастину, тавегілу, кларитину.

Нестероїдні протизапальні препарати також призначаються при гострих формах ЦМВ-енцефаліту: диклофенак в/м по 75 мг (3 мл) щоденно, індометацин, ібупрофен, бутадіон та ін.

Обов'язкове призначення вітамінів групи В, аскорбінової кислоти, а також антигіпоксикантів – рибоксин в/в, вітамін Є в/м.

Можливе використання каталізаторів клітинного дихання – цитохром С, Цито-Мак ( Макс): 1 – 2 рази на добу в/в по 15 – 30 мг цитохрому С протягом 4 – 10 днів. Протипоказаний при підвищеній чутливості до конячого протеїну.

При геморагічному компоненті запалення при ЦМВ-енцефаліті призначаються гемостатичні препарати: вікасол, етамзилат натрію в/в, а також глюконат кальцію в/м. Тривале знаходження в СМР вилужених еритроцитів і підвищеного вмісту білка при повторних дослідженнях СМР вказує на недостатність терапевтичного ефекту та потребує продовження гемостатичного лікування та ліжкового режиму. З метою профілактики крововиливів хворим з підвищеним артеріальним тиском вводять гіпотензивні препарати.

При нашаруванні бактерійної інфекції, або при загрозі її виникнення, призначаються антибіотики згідно чутливості збудника та з урахуванням проникності препаратів через ГЕБ. Перевагу серед інших антибіотиків має цефтриаксон (роцефін), який добре долає ГЕБ та володіє інтерферонстимулюючим ефектом. Вводиться в/м або в/в по 1,0-2,0 г двічі на добу.

При необхідності можуть використовуватись ендолюмбальні методики лікування: з метою постійного контролю за характером СМР та лікворного тиску, необхідності виведення великих об'ємів СМР, замінного промивання спинномозкового каналу, проведення лікворосорбції, інтратекального (ендолюмбального) введення антибіотиків чи дексазону – можлива постановка ендолюмбального катетера (тривалістю 3-4 дні). Інтратекально можуть вводиться: амфотерицин В, ванкоміцин, гентаміцин, еритроміцин, тобраміцин, амікацин, а також 5% розчин е-АКК по 5-7 мл протягом 6-8 днів при вираженому геморагічному характері СМР.

Після відновлення вітальних функцій, припинення або сповільнення епілептичних нападів призначають плановий прийом базових протиепілептичних препаратів: карбамазепіни (фінлепсин, тегретол), фенобарбітал, бензонал, діфенін, або депакін.

Препарати, скеровані на мієлінізацію: вітамін В12, А, Є, гліцин, дібазол, лецитин, метіонін, бемітіл (10 мг/кг). З метою покращання нервово-м'язової провідності використовують дібазол, прозерин 0,5 – 1,0 мл п/ш.

При спастичних парезах кінцівок застосовують засоби, які знижують м'язовий тонус: мідокалм, баклофен, циклодол, сирдалуд. В таких ситуаціях рекомендована рання відновна терапія з використанням масажу, ЛФК, голкорексфлексотерапія – для запобігання розвитку артрогенних контрактур.

З метою активації заблокованих ферментативних систем та імунomodуляції доцільно використовувати препарати: церебрум-композитум, єхінацея-композитум, убіхінон, коензим, енгістол та інші.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Загострення уваги лікарів на особливостях клінічного перебігу уражень ЦНС вірусом ЦМВ зумовлено тим, що їх діагностика пов'язана з певними труднощами. Клінічна маніфестація ЦМВ-енцефаліту під маскою ГПМК, епілепсії, пухлини, гідроцефалії, РЕМ та іншими захворюваннями нерідко створює перед лікарем складну проблему як у діагностичному, так і в тактичному відношенні. Тому у всіх випадках появи менингеального симптомокомплексу, гіпертензійного синдрому, вогнищевих церебральних симптомів, епілептиформних нападів та психічних розладів у людей молодого віку, особливо в поєднанні з ознаками ураження очей, легенів, печінки, лімфатичних вузлів слід у першу чергу думати про ЦМВ-енцефаліт і піддавати таких пацієнтів ретельному обстеженню з обов'язковими МРТ головного мозку та визначенням ДНК ЦМВ у СМР. У такій ситуації можлива гіпердіагностика з наступною госпіталізацією хворого та призначенням специфічного лікування виправдані як з економічної, так і моральної точки зору. Головним препаратом в лікуванні ЦМВ-енцефаліту є цимевен.

***Дотримання принципів лікування при своєчасній діагностиці дозволило знизити летальність при ЦМВ-енцефаліті до 8,3 %.***

## Перелік рекомендованої літератури:

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 2. – С. 538-542.
2. Діагностика і лікування вірусних менингоенцефалітів / О.К.Тринус, А.О.Руденко, Л.В.Муравська, О.О.Ярош, В.В.Кононенко: Метод. рекомендації. МОЗ України, К., 1995. – 24 с.
3. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей / СПб.: Издательство «Лань», 1999. – 192 с.
4. Клініка, діагностика та лікування перинатальних захворювань з групи TORCH / Л.М.Трубін, В.А.Тишечкіна, М.В.Малікова та співав.: Метод. рекомендації. МОЗ України, Одеса, 1997. – 24 с.
5. Клинико-патогенетические и морфологические аспекты герпетического энцефалита / Барштейн Ю.А., Тринус Е.К., Кононенко В.В. и др. // Доклады АН Украины. – 1992. - № 3. – С.135-141.
6. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих // Лікарська справа – Врачебное дело. – 1999. - № 5. – С. 61-64.
7. Кононенко В.В. Етіологічна діагностика та класифікація герпесвірусних уражень центральної нервової системи // Лікарська справа – Врачебное дело. – 2001. - № 5-6. – С. 24-30.
8. Кононенко В.В., Руденко А.О., Василенко Л.Г. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактерійних менингітів // Журнал практичного лікаря. – 2001. - № 2. – С. 27-32.
9. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. – М.: Медицина, 1990. – 186 с.
10. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. – СПб.: «Издательство Фолиант», 2000. – 936 с.
11. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2001. – 128 с.
12. Марков И.С. Клинический опыт применения Цимевена (ганцикловира) для лечения цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов // Здоровье женщины. – 2001. - № 2 (6). – С. 47-56.
13. Протас И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). Руководство для врачей. – Мн.: 2000. – 176 с.
14. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). – СПб.: Издательство ССЗ, 2000. – 370 с.
15. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. - № 2. – С. 5-11.
16. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) – В., Издательство Винницкого медицинского Университета им. Н.И.Пирогова, 1995. – 233 с.
17. Чепкий Л.П. Интенсивная терапия отека-набухания мозга // Лікування та діагностика. – 1998. - № 2. – С. 46-50.
18. Чепкий Л.П., Кононенко В.В., Гавриш Р.В., Главацький О.Я. Інтенсивна терапія герпесвірусних енцефалітів у нейрохірургічних хворих // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2002. - № 2. – С. 2-6.
19. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый медицинский журнал. – 1997. - № 2. – С. 2-6.