

**Цитомегаловирусная инфекция:
клиническое значение, диагностика и
лечение у больных ВИЧ-инфекцией**

Группы риска для манифестной ЦМВИ

- а) больные ВИЧ-инфекцией;
- б) реципиенты органов (*особенно, D+R- при пересадке солидных органов, реципиенты аллогенного костного мозга, сверхинтенсивная иммуносупрессия (при угрозе отторжения)*);
- в) больные онкологическими заболеваниями (в частности, гемобластозами), получающие цитостатическую терапию;
- г) антенатально инфицированные ЦМВ дети (недоношенные, с низкой массой тела при рождении);
- д) лица, имеющие иммунодефицит иной природы (ожоговая травма, тяжелый стресс, длительный прием кортикостероидов и др.);
- е) пациенты, инфицированные ЦМВ во время гемотрансфузий.
- ж) беременные женщины с первичной ЦМВИ

ЦМВИ – частая причина врожденной патологии

- **Среди всех новорожденных 0.3% – 3% инфицированы ЦМВ** (*Stagno S, 1995; Lesnikowski Z., 2002; Halwachs-Baumann G., 2003, Русанова Н.Н., 2001; Чешек С.Г., 2001 Тютюник В.Л., 2002*)
- **~ 10% из них имеют клинически выраженную патологию**
(*Хахалин Л.Н., 1997, Stagno S., 1995*)
- **~ 8 - 15% случаев бессимптомного течения инфекции ведет к формированию поздних неврологических осложнений.**
- **~ 10% умерших детей в возрасте до 1 года имеют ЦМВ-патологию**
(*Коровина Н.А., Заплатников А.Л., 1999*).
- **Среди умерших детей во 2 полугодии жизни около 60% имели ЦМВ-поражение внутренних органов** (*Самохин П.А., 1987*).
- **ЦМВ – основная причина врожденных пороков, задержки психического и умственного развития у детей раннего возраста, не имеющих хромосомных нарушений** (*Stagno S, 1995*).
- **ЦМВИ – главная причина врожденной сенсорноневральной потери слуха**
(*Halwachs-Baumann G. and Genser B., 2003*)

Наиболее типичные проявления врожденной ЦМВИ

- **Пороки развития:** анэнцефалия, микроцефалия, гипоплазия легких, гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, атрезия пищевода, стенозы, дисплазии мочеточников дефекты перегородок сердца, магистральных сосудов, микрофтальмия, атрофия зрительного нерва, врожденная катаракта, гипопластическая дисплазия тимуса и др.

Пороки развития в большинстве случаев несовместимы с жизнью (выкидыш, гибель плода, мертворождение, гибель ребенка в первые дни жизни).

- **Тромбоцитопеническая пурпура (76%)**
- **Желтуха (67%)**
- **Гепатоспленомегалия (60%)** (гепатомегалия 95%, спленомегалия 42%)
- **Микроцефалия (53%)**
- **Гипотрофия (50%)**
- **Недоношенность (34%)**
- **Гепатит (20%)**
- **Судороги (7%)**
- **Хориоретинит, увеит**

(Володин Н.Н,2001; Хахалин Л.Н,1997; Чебуркин А.В,1999; Stagno S.,Whitley R.1990)

Отдаленные последствия врожденной ЦМВИ

Stagno S., 1995

(продолжение)

- 8 - 15% случаев бессимптомного течения инфекции ведет к формированию поздних неврологических осложнений.
- Сенсорноневральная глухота
- Детский церебральный паралич
- Эпилепсия
- Задержка психического развития
- Атрофия зрительного нерва
- Задержка психомоторного развития
- Задержка в развитии речи
- Неспособность к обучению

Причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в России(70 территорий РФ, 2005 – 2007 гг)

- Туберкулез: 52,1% (2005), 60% (2007)
- Кандидозная инфекция: 8,6% (2005), 12% (2007)
- **ЦМВ-инфекция**, церебральный токсоплазмоз, пневмоцистная пневмония, лимфопролиферативные заболевания: **0,7 – 3%**.
- Нерасшифрованные вторичные заболевания: 18,8% (2005), 22,4% (2007)
- Синдром истощения: 4,5% (2005), 6,8% (2007)
- Терминальная стадия ХГС, ХГВ: 13,4% (2005), 14,5% (2007) – 1-е место среди других причин смерти.

Классификация ЦМВ-инфекции

(Шахгильдян В.И., 2006 г.)

I. Врожденная ЦМВИ.

- а) бессимптомная форма,
- б) манифестная форма (ЦМВ-болезнь).

II. Приобретенная ЦМВИ.

1. Острая ЦМВИ

- а) бессимптомная форма,
- б) моноклеозоподобный синдром,
- в) манифестная форма (ЦМВ-болезнь)

2. Латентная ЦМВИ.

3. Активная ЦМВИ.

- а) бессимптомная форма,
- б) ЦМВ-ассоциированный синдром,
- в) манифестная форма (ЦМВ-болезнь)

Острая ЦМВИ (первичное заражение ЦМВ)

Латентная форма (90-95% случаев)

Мононуклеозоподобный синдром (5-10% случаев).

Повышение температуры тела, выраженная утомляемость, недомогание, боли в горле, миалгии, головная боль, спленомегалия, повышение активности аминотрансфераз, ЩФ, относительный лимфоцитоз (более 10% атипичные лимфоциты).

Ангина и увеличение з/ш, затылочных л/у – редко.

Характерен длительный астенический синдром.

При заражении ЦМВ путем гемотрансфузий через 2–8 нед.: лихорадка, сильная слабость, боли в горле, лимфаденопатия, миалгия, артралгия, нейтропения, тромбоцитопения, реже – сыпь. Пневмония, плеврит, гепатит, миокардит, артрит.

- **Латентная ЦМВИ:** в крови определяются только антитела к ЦМВ класса IgG. Возможно присутствие ДНК ЦМВ в слюне. Наличие антител к ЦМВ в абсолютном большинстве случаев говорит о присутствии вируса в организме человека.
- **Активная ЦМВИ:**
 - а) Реактивация ЦМВ – появление на фоне иммуносупрессии ДНК ЦМВ в крови или в моче у больного с наличием анти-ЦМВ IgG.
 - б) Реинфекция - заражение новым штаммом ЦМВ и обнаружение его в биологических жидкостях (у больного также присутствуют анти-ЦМВ IgG).
- Отличить реактивацию от реинфекции крайне сложно, т.к. в обоих случаях присутствуют одни и те же лабораторные маркеры.

- **Степень активности инфекции** (степень репликации вируса) может быть различной: от минимальной, когда ДНК ЦМВ выявляют только в моче, до высокой, когда ДНК ЦМВ присутствует в крови. Имеет значение и концентрация – количество ДНК ЦМВ в цельной крови или плазме.
- **ЦМВ-синдром.** Нарастание активности ЦМВ (увеличение количества ДНК ЦМВ в крови) может привести к развитию ЦМВ-синдрома: лихорадка неправильно типа с $t > 38^{\circ}\text{C}$, слабость, анорексия, боли в горле, увеличение л/у, миалгии.
- **Манифестная ЦМВИ.** Дальнейшее нарастание активности инфекционного процесса (дальнейшее увеличение концентрации ДНК ЦМВ в крови) может привести к развитию клинически выраженного заболевания ЦМВ-этиологии. Манифестная ЦМВИ (синонимы: клинически выраженная ЦМВИ, ЦМВ-болезнь, ЦМВ-заболевание, «инвазивная» ЦМВИ) – заболевание, протекающее с поражением внутренних органов (легких, кишечника, пищевода, печени, надпочечников, реже – сетчатки глаза) на фоне иммуносупрессии (снижения количества CD4-лимфоцитов)

ЦМВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных больных

- У больных ВИЧ-инфекцией ЦМВ самый частый этиологический фактор ретинита, поражения надпочечников, полирадикулопатии, миелита, склерозирующего холангита, дилатационной кардиопатии.
- ЦМВ входит в тройку основных этиологических причин эзофагита у больных ВИЧ-инфекцией.
- ЦМВ – основная причина язвенных дефектов в пищеварительном тракте.
- Цитомегаловирусный ретинит – основная причина полной потери зрения у больных СПИДом.
- ЦМВ-энцефаловентрикулит приводит к развитию деменции у больных ВИЧ-инфекцией.

Манифестная ЦМВ-инфекция – одна из причин смерти больных на стадии СПИДа.

Частота поражения органов у больных ЦМВИ при ВИЧ-инфекции

- Ретинит - 45% (95% среди поражений органа зрения);
- Пневмония - 70% (12% среди поражений легких на стадии СПИДа);
- Эзофагит – 13% (10% больных эзофагитом);
- Гепатит - 13% (21% больных СПИДом с поражением печени и отсутствием маркеров ГВ и ГС);
- Поражение ЖКТ – 39%;
- Поражение надпочечников - 60% (в большинстве случаев посмертно);
- Энцефалит - 16%, миелит - 8%, радикулопатия - 20%.

Летальность при ЦМВИ - 27,3%

ЦМВ-поражение пищеварительного тракта у ВИЧ-инфицированных больных

- **Стоматит, гингивит, сиалоаденит, эзофагит, гастрит, энтерит, колит, проктит, гепатит, холецистит, склерозирующий холангит, панкреатит.**

ЦМВ-эзофагит у больных ВИЧ-инфекцией

- **Частота: эзофагит – 17% больных ЦМВИ.
Из 40 больных эзофагитом - 70% Candida albicans, 20% - ЦМВ,
10% - ВПГ, СК, н/этиологии.
Единичные случаи микобактерии, криптоспоридии, пневмоцисты,
лимфома.**
- **Клиника: выраженные дисфагия, одинофагия, неэффективность
противогрибковой терапии (Dietrich, 1995).**
- **ЭГДС: эрозии, обширные (несколько см в d) плоские овальные
хронического типа язвы в средних и нижних отделах пищевода.**
- **Эзофагография с контрастированием – малая диагностическая
польза (Conoly, 1999: правильный диагноз - лишь 25% случаев)**
- **Окончательный диагноз – наличие ЦМК (ДНК ЦМВ?) в биоптатах из
глубоких отделов пищевода (из дна язвы).**

- У больных ВИЧ-инфекцией ЦМВ самый частый этиологический фактор склерозирующего холангита, акалькулезного холецистита.
- У ВИЧ-инфицированных больных среди оппортунистических агентов ЦМВ второй по частоте этиологический фактор, вызывающий поражение печени (13% больных манифестной ЦМВИ; 3% больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа; 21% больных СПИДом с поражением печени)

- **Гепатит**
- **Склерозирующий холангит**
- **Первичный склерозирующий холангит (в сочетании с неспецифическим язвенным колитом (70%), или без него)**
- **Инфекционный склерозирующий холангит**
- **Сосудистый склерозирующий холангит**
- **Первичный билиарный цирроз**

ЦМВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных больных

- У ВИЧ-инфицированных больных с ЦМВ-инфекцией надпочечники являются наиболее часто поражаемым органом.
- Поражение надпочечников является наименее изученной патологией у больных ЦМВ-инфекцией.
- Адrenalит с развитием надпочечниковой недостаточности может быть непосредственной причиной смерти больного ЦМВ-инфекцией.

Поражение надпочечников ЦМВ- этиологии у больных ВИЧ-инфекцией

- Частота: адреналит - 60% среди погибших больных с манифестной ЦМВИ
- Морфологические изменения
тромбонекротический васкулит, обширные некрозы коркового и мозгового слоев.
- ✓ Симптомы:
 - «немотивированная» крайне выраженная слабость, адинамия, апатия
 - потеря аппетита (анорексия)
 - похудание
 - гипотония, тахикардия, головные боли, головокружение
 - раздражительность
 - тошнота, диспепсические явления
 - гиперпигментация кожи

Лабораторные данные при поражении надпочечников

✓ Лабораторные данные:

снижение уровня Na^+ , хлоридов,
повышение уровня K^+ в крови,

снижение базального уровня кортизола в плазме утром < 3 мг/дл (N 18-20 мг/сут) или (при нормальном уровне в утренние часы) неадекватного подъема уровня кортизола при проведении провакционного теста с АКТГ (кортизол $< 18-20$ мг/дл через 30 мин после введения 0.25 мг АКТГ).

Полирадикулопатия

Симптомы.

Быстрое развитие слабости и онемения в ногах (как в проксимальных, так и в дистальных отделах). Расстройство функции тазовых органов по периферическому типу (недержание мочи, кала).

CD4 > 500 или < 50 кл/мкл.

Клинические особенности.

Общая слабость в ногах.

Распространенные нарушения (снижение, изменение) чувствительности в ногах и ягодицах.

Снижение или отсутствие коленных и ахилловых рефлексов.

Дополнительные исследования.

ЭМГ/ЭНМГ показывают вовлечение в патологический процесс нервных корешков.

Исследование ликвора помогает выявить этиологию заболевания (ЦМВ или ВПГ).

Лимфоматозная инфильтрация.

ЦМВ-энцефаловентрикулит у больных ВИЧ-инфекцией

(Шахгильдян В.И., Беляева В.В., 1998, 2000)

- **Выраженные изменения в психическом статусе (97.1%), в т.ч. в 50% случаях необратимые мнестико-интеллектуальные нарушения – деменция.**

Комплекс синдромов:

- **Снижение психической и двигательной активности**
- **Ослабление памяти**
- **Нарушение ориентировки в месте и времени**
- **Прогрессирующие затруднения в интеллектуальной деятельности**

ЦМВ-энцефаловентрикулит у больных ВИЧ-инфекцией

(Шахгильдян В.И., Беляева В.В., 1998, 2000)

Исход:

- Утрата навыков и элементарных умений, нарушение критических способностей вплоть до развития **анозогнозии** (непонимание собственного дефекта болезни), **сенсорной афазии** (понимание речи как окружающих лиц, так и своей), **лобной апраксии** (нарушение программы сложных действий), **развитие акинетического состояния, полное отсутствие контроля за функциями тазовых органов.**

Поражение кожи ЦМВ-этиологии

- Сыпь
- Желтушность (гепатит, холангит)
- Гиперпигментация (надпочечники)
- Трофические расстройства (полирадикулопатия, миелит)

Сыпь

- пятнистая, пятнисто-папулезная (расширение сосудов, переполнение их кровью, набухание эндотелия с явлениями пролиферации и периваскулярный инфильтрат)
- геморрагическая пурпура (тромбоцитопения + резкое расширение сосудов, стазы с периваскулярными кровоизлияниями; набухание эндотелия с очагами деструкции, воспалительные инфильтраты, кровоизлияние в дерму)
- Язвенные дефекты – локальный некроз, обусловленный дермальными васкулитами ЦМВ-этиологии

Диагностика острой ЦМВИ

- Сероконверсия - наличие антител к ЦМВ класса IgM (*не у во всех случаях*) и появление антител к ЦМВ класса IgG при их отсутствии ранее
 - Низкий индекс avidности анти-ЦМВ IgG (заражение в теч. 3-х месяцев)
 - В крови и/или моче присутствует ДНК ЦМВ
-
- Отсутствие анти-ЦМВ IgG у беременной – консультирование для профилактики заражения

Количественное определение ДНК ЦМВ В БАЛЖ у больных ВИЧ-инфекцией с поражением легких (54 больных)

ДНК ЦМВ в БАЛЖ (коп/мл)

400, 1000, 37 4200, 4800, 81 000, 4800, 2000,
1000, 1300, 1000, 700, 120 046, 400, 400, 4200,
2200, 600,400, 400, 400, 17 600, 53 000, 1000,
2200, 10500, 12 600, 500, 400, 501500, 700,
15 500, 1700, 1900, 98 200, 900, 1100, 1000, 400,
1 132 500, 400, 5900, 400, 4400, 500, 400, 700,
400, 400, 2800, 800, 83 800, 60 000, 400,
79 900 700, 400, 90 000

Количественное определение ДНК возбудителей
вторичных заболеваний в различных биологических
материалах у больных ВИЧ-инфекцией

ДНК ЦМВ в ликворе (коп/мл)

100, 100, 400, 700, 20 900, 100, 25 100, 300,
129 200, 200, 100, 17 700, 100, 1400 (?), 3500 (?),
400, 100, 100, 300.

Лечение манифестной ЦМВ-инфекции

Лекарственные средства,
используемые для лечения
клинически выраженной ЦМВИ

Ганцикловир (Цимевен)

Валганцикловир (Вальцит)

Фоскарнет (Фоскавир) (не зарег. В РФ)

Цидофовир (не зарег. В РФ)

Цитотект (НеоЦитотект)?

Противогерпетические препараты и лечение манифестной ЦМВ-инфекции

ЦМВ в 200 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ.

Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) не должны использоваться для лечения клинически выраженной ЦМВИ.

**Иммуномодуляторы и препараты
интерферонового ряда для лечения
активной и манифестной ЦМВ
инфекции не эффективны, их широкое
применение для терапии
герпесвирусных инфекций в России не
обосновано (Шахгильдян В.И., 2005).**

Лечение манифестной ЦМВ-инфекции

Ганцикловир (Цимевен)

Лечебный (индукционный) курс:

5 мг/кг 2 раза в сутки с 12 часовым интервалом (10/мг/кг/сут)

14 - 21 день и более до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови

(ретинит - 21 день, пневмония, колит - до 28 дней, поражение ЦНС - до 42 дней и более до улучшения клинического состояния)

Противовирусный эффект ганцикловира обусловлен подавлением синтеза ДНК ЦМВ путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы и нарушения удлинения цепи ДНК.

Валганцикловир (Вальцит)

Лечение

клинически выраженной ЦМВ-инфекции (ЦМВ-ретинита у больных ВИЧ-инфекцией)

Биодоступность Валганцикловира по сравнению с Ганцикловиром для перорального приема выше в 10 раз

Схема применения:

- 900 мг 2 раза в сутки per os во время еды

Длительность терапии 14 - 21 день и более

Лечение ЦМВ-поражения пищеварительного тракта

Лечебный курс

Ганцикловир 5 мг/кг в/в в 2 р/сутки 21 – 28 дней или более до исчезновения симптомов заболевания или

Валганцикловир 900 мг 2 р/д внутрь во время еды 21 – 28 дней

Поддерживающий курс (после окончания терапевтического курса)

Валганцикловир 900 мг 1 р/д внутрь (основной режим) или

Ганцикловир 5 - 6 мг/кг в/в в 1 раз в сутки 5 – 7 дней в неделю

- **Комментарии.** Поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) может быть прекращена при отсутствии клинических симптомов заболевания, повышении числа CD4-лимфоцитов в крови до уровня > 100 кл/мм, сохраняющегося не менее 3–6 мес.

Лечение ЦМВ-поражения легких

Лечебный курс

Ганцикловир 5 мг/кг в/в в 2 р/сут 21 день или более до клинического улучшения состояния или

Валганцикловир 900 мг 2 р/д внутрь во время еды 21 день

Поддерживающий курс (после окончания терапевтического курса)

Валганцикловир 900 мг 1 р/д внутрь (основной режим) или

Ганцикловир 5 - 6 мг/кг в/в в 1 раз в сутки 5 – 7 дней в неделю

- **Комментарии.** Эффективность поддерживающей терапии при ЦМВ-пневмонии не ясна. Длительная поддерживающая терапия обычно не проводится до момента возникновения повторной пневмонии или развития поражений ЦМВ других органов. Одновременно с лечением цитомегаловирусной инфекции целесообразно проводить терапию поражений легких другой этиологии (пневмоцистоза, бактериальной, грибковой инфекции), поскольку поражения легких часто обусловлены смешанной инфекцией.

Лечение ЦМВ-поражения нервной системы (энцефалит, миелит, полирадикулопатия)

Лечебный курс

Ганцикловир 5 мг/кг в/в в 2 р/сут 21 – 42 дней или более до клинического улучшения состояния

Поддерживающий курс (после окончания терапевтического курса)

Валганцикловир 900 мг 1 р/д внутрь или

Ганцикловир 5 мг/кг в/в в 1 раз в сутки

- **Комментарии.** При отсутствии восстановления системы иммунитета поддерживающая терапия проводится пожизненно.

Цитотект, Неоцитотект

(способ применения, дозы)

**Препараты выбора при лечении активной ЦМВИ
у беременных женщин и детей**

Лечение активной ЦМВИ у беременных

**Предупреждение перинатального инфицирования ЦМВ
(при наличии у беременной женщины достоверных признаков
активной ЦМВИ)**

- **1 мл/кг массы тела 1 р/сут в/в 3 введения с интервалом в 2 недели**

**Профилактика манифестации заболевания у новорожденных
и детей первого года жизни с активной ЦМВИ**

2 – 4 мл/кг массы тела 1 р/сут в/в 6 введений каждые 2 дня

Скорость введения не более 20 кап в 1 мин (1 мл/мин).

Цитомегаловирусная инфекция

- диагностика
- лечение
- предупреждение