

**ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА ФОНЕ
ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ**

Дащук А.М., Куцевляк Л.О.

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова:цитомегаловирус, герпес V типа, ВИЧ/СПИД-инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) - герпетическая инфекция V типа. В большинстве случаев ЦМВИ протекает как бессимптомное вирусоносительство и лишь в условиях иммунодефицита может проявляться как клинически выраженная болезнь. Из всех оппортунистических инфекций, развивающихся у ВИЧ-инфицированных больных, особо опасной становится ЦМВИ. Именно ЦМВИ чаще всего является главной причиной заболеваемости и смертности у этих больных.

Цитомегаловирус (ЦМВ) был открыт, в начале века. Он относится к медленно развивающимся вирусам и вызывает цитомегалию клеток. Поэтому E. Goodpasture и E. Tallbot назвали клетки, содержащие вирус, цитомегалами, т.е "большими клетками".

В настоящее время выделены такие штаммы ЦМВ, как – АД169, Davis, Kerr, Towne. Причем от одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса.

ЦМВ поражает самые разнообразные клетки. Это лейкоциты (лимфоциты, моноциты), эпителиальные клетки дыхательных путей, слюнных желез, почек. Проникая в клетку хозяина путем пиноцитоза или виропексиса, ЦМВ индуцирует цитомегалический метаморфоз. В результате цитопатогенного действия вируса клетка увеличивается в 3-4 раза по сравнению с нормальными клетками, при этом не изменяется ядерно-цитоплазменное соотношение. В ядре формируются внутриядерные включения, представляющие собой незрелые вирионы, в апикальной части цитоплазмы - множественные цитоплазматические включения в виде "полулуний". В световом микроскопе цитомегалические клетки имеют вид "птичьего или свиного глаза". По характерным внутриядерным и цитоплазматическим включениям проводят дифференциальную диагностику ЦМВ от других герпетических вирусов. Основными характеристиками ЦМВ являются:

- базофилия внутриядерных включений
- наличие цитоплазматических включений;
- цитомегалия.

Резервуаром и источником ЦМВ являются больные люди с разнообразными вариантами цитомегаловирусной болезни или носители ЦМВ. Факторами передачи вируса могут служить кровь,

моча, слюна, слезы, фекалии, вагинальное отделяемое, сперма, грудное молоко, амниотическая жидкость, дыхательные секреты, ткани и органы, используемые для трансплантаций.

Для этого вируса характерно широкое носительство. У людей с нормальным иммунитетом вирус находится в латентной фазе и персистирует в клетках хозяина в виде геномного материала; вирионы при этом отсутствуют и появляются только при активации инфекции.

По механизму передачи ЦМВ имеет большое сходство с вирусом иммунодефицита человека. В организм человека вирус проникает гематогенно (при внутриутробном инфицировании, при трансплантации органов и переливании крови инфицированного донора), перкутанно, при прохождении ребенком родовых путей матери, перорально (при инфицировании в родах, грудном вскармливании, поцелуях матери), аэрогенно (при кашле), контактно-бытовым путем (контакт с секретами и экскрементами, оседающими на предметах обихода), половым путем.

Соответственно основными группами риска по заражению ЦМВ являются:

- Новорожденные дети
- Реципиенты трансфузий и трансплантантов различных органов
- Гомосексуалисты
- Инъекционные наркоманы
- Проститутки
- Женщины с венерическими заболеваниями
- Женщины, ухаживающие за больными детьми; медперсонал роддомов, детских инфекционных больниц, лабораторный персонал.

Патогенез ЦМВ обусловлен как свойствами самого вируса (клеточная политропность, терратогенность, способность угнетать клеточный иммунитет, онкогенный потенциал), так и свойствами организма хозяина (путь заражения, возраст, состояние иммунной системы, преморбидный фон). Попавший в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов или персистирует в лимфоидной ткани. У иммунокомпетентных лиц состояние слабой репликации или персистенции вируса может продолжаться неопределенно долго без выраженных клинических проявлений. Последние развиваются на фоне первичного или вторичного иммунодефицита, при этом вирус выходит в кровь и разносится током крови в различные органы.

Широкий спектр органных поражений связан с большим разнообразием поражаемых вирусом клеток. Способность ЦМВ угнетать клеточный иммунитет хозяина содействует генерализации инфекции. И не случайно до открытия в 1983 г. ВИЧ

цитомегаловирусу отводили ведущую роль в патогенезе синдрома приобретенного иммунодефицита.

Путь проникновения часто определяет форму течения ЦМВИ у инфицированного хозяина: при гематогенном попадании ЦМВ в организм инфекция чаще протекает остро, с генерализацией процесса. При проникновении вируса другими путями инфекция протекает по преимуществу субклинически или латентно.

Проникновение вируса в организм человека вызывает защитную реакцию в виде образования специфических Ат, активации Т-киллеров и развития реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). К проявлениям реакций ГЗТ относят наблюдаемые в пораженных ЦМВ органах узелковые инфильтраты, состоящие из скопления лимфоцитов и мононуклеарных клеток. При сохранной иммунореактивности вирус инактивируется и постепенно элиминируется, и цитомегалический метаморфоз клеток при этом не происходит. При наличии у больных различных дефектов клеточного иммунитета иммунный ответ на вирусные Ат снижается; чем выше степень иммунодефицита, тем обильнее цитомегалическая трансформация клеток в пораженных органах.

Характерной особенностью ЦМВИ является преобладание субклинических форм над манифестными. Впервые человек может быть поражен вирусом еще во внутриутробном периоде. Раннее заражение плода приводит к самопроизвольным абортam и мертворождениям. При более позднем инфицировании уже преобладают поражения ЦНС. Дети рождаются с признаками гипотрофии и выраженными неврологическими нарушениями.

Активация вируса в детском возрасте, в периоде полового созревания и у взрослых обычно наступает при иммунодефицитах, особенно вызванных ВИЧ. У лиц без нарушений иммунитета инфекция протекает скрыто и лишь в редких случаях может проявляться ремиттирующей лихорадкой, апатией и другими симптомами общего характера. Возможно самопроизвольное обратное развитие болезни.

У взрослых с нарушениями иммунной системы заболевание вначале протекает в субклинической форме, а в дальнейшем развиваются выраженные поражения различных органов. При прогрессировании иммунодефицита наблюдается выраженная цитомегалическая трансформация клеток. ЦМВИ при СПИДе носит генерализованный характер, а тяжелые органные поражения приводят к летальному исходу.

Проблема распространения ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией напрямую связана со сходством передачи у взрослых ЦМВ и ВИЧ, а поэтому и сходством групп риска заражения ЦМВИ. Основным путем заражения ЦМВ у взрослых является половой. Поэтому повышенная

частота встречаемости этого вируса и высокая серопораженность наблюдается среди гомо- бисексуалистов, проституток, венерических больных.

Патогенез ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией, так же как и у больных с различными нарушениями иммунного статуса, по большей части обусловлен состоянием инфицированного ЦМВ организма. Поэтому основные органые поражения, вызванные ЦМВ у этих больных, мало чем отличаются от таковых без ВИЧ-инфекции. Кроме того, есть сведения, что ЦМВ может являться не только этиологическим агентом свойственных для него поражений, но и ко-фактором развития или отягощения некоторых патологических процессов, наблюдаемых у больных СПИДом.

Роль ЦМВ как ко-фактора пневмоцистной пневмонии предполагается на основании частых совместных находок возбудителей этих двух инфекций. По данным ряда авторов, пневмоцистная пневмония и цитомегаловирусная инфекция являются взаимоактивирующими свое распространение, и, что в трансформации пневмоцистной инфекции в болезнь и в неблагоприятном ее исходе ЦМВ играет важную роль. Об этом же сообщают и другие исследователи, выявив ЦМВ у достаточно большой группы больных с пневмоцистозом на фоне ВИЧ-инфекции.

Американскими исследователями было установлено, что саркома Капоши превалирует у гомосексуалистов, больных СПИДом и реципиентов трансплантированных органов. В биоптатах больных СК в некоторых случаях имелись либо нуклеиновая кислота ЦМВ, либо ранние Ат, либо геном вируса. Судя по экспериментальным данным, ЦМВ, стимулируя синтез ДНК и РНК в пораженных им клетках, может привести к развитию саркоматозных опухолей из этих клеток. Эти данные позволяют говорить о неслучайном сочетании этих двух нозоформ у больных с иммунодефицитным состоянием.

Предполагается, что ЦМВ играет роль важного ко-фактора в процессе инфицирования лимфоцитов ВИЧ и во многих случаях также в степени экспрессии ВИЧ-инфекции. Как правило, больные СПИДом - это лица с уже имеющейся латентной ЦМВИ. В связи с чем, заболевание начинается незаметно. Чаше заболевание манифестирует позже других оппортунистических инфекций, когда уровень CD_4^+ -лимфоцитов уже составляет менее $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (особенно менее $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$). Характерными признаками для ЦМВИ у больных СПИДом являются поражения сетчатой и сосудистой оболочек глаза; поражение ЖКТ (эзофагит, колит, синдром истощения); поражение ЦНС и пневмония.

В основном процесс носит генерализованный характер и обычно поражается несколько органов. По патологоанатомическим данным чаще всего обнаруживается поражение надпочечников, легких, тонкой

кишки, пищевода, поджелудочной железы, печени, головного мозга, почек и селезенки, желудка, двенадцатиперстной кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря и гортани. У женщин поражались яичники. При исследовании легочной ткани, взятой у умерших от СПИДа, в 80% случаев был обнаружен цитомегаловирус. При этом наличие этого вируса сочетается с признаками очагового или диффузного пневмонита. Антиген к цитомегаловирусу часто обнаруживается также в бронхоальвеолярных смывах.

Как уже говорилось, ЦМВ пневмония как изолированное заболевание встречается относительно редко. Чаще ее выявляют в сочетании с другими поражениями: пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, раком легкого, саркомой Капоши.

У больных, у которых поражение легких было обусловлено только цитомегаловирусом, определялись лихорадка (выше 38°C), державшаяся более недели, умеренная одышка, приступообразный сухой или со скудной мокротой кашель. Аускультативно: ослабление дыхания в нижних отделах легких. При рентгенологическом исследовании выявлялись двусторонние интерстициальные изменения, редко - мелкоочаговые тени в верхних долях.

Клиническая диагностика, как правило, трудна как в случае изолированной цитомегаловирусной пневмонии, так и при сочетании ее с другими поражениями, поскольку во всех этих случаях отсутствуют патогномичные для ЦМВИ клинические и рентгенологические признаки.

Клинический диагноз цитомегаловирусной инфекции требует обязательного лабораторного подтверждения. В настоящее время используют серологические, вирусологические и морфологические методы диагностики этого заболевания. Важным является не столько установление наличия ЦМВ в организме, сколько выявление больного с активной, клинически выраженной формой болезни.

Обязательным является одновременное использование нескольких различных методов. Материалом для исследований могут быть мокрота, лаважная жидкость, моча, пунктаты органов, спинномозговая жидкость.

Для выделения цитомегаловируса используются стандартные методы вирусологических исследований. Оптимальной клеточной культурой являются фибробласты легкого эмбриона человека.

Выявление антигена ЦМВ производится методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью диагностических наборов "Monofluo KIT CMV". Метод молекулярной гибридизации для обнаружения вирусной нуклеиновой кислоты позволяет обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемом материале.

В последнее время для количественного и качественного определения ДНК цитомегаловируса в биологических жидкостях

широко используется метод ПЦР. Об активной цитомегаловирусной инфекции будут свидетельствовать высокие титры ДНК.

При цитологическом исследовании биологических жидкостей и биоптатов тканей можно обнаружить характерные, трансформированные по гигантскому типу клетки, содержащие центрально расположенные внутриядерные включения с большим ядром и узкой каймой цитоплазмы ("птичий глаз", "совиный глаз"), являющиеся патогномичным признаком активной цитомегаловирусной инфекции.

При невозможности использования вирусологических методов диагностики большую помощь могут оказать серологические методы. Наиболее доступными из них являются реакция свертывания комплемента (РСК) и иммуноферментный анализ (ИФА). Выявление IgG к цитомегаловирусу методом ИФА осуществляется с помощью диагностического набора "Platelia CMV IgG". Определение IgM и общих антител к цитомегаловирусу проводится аналогичным методом с использованием диагностических наборов: "Platelia CMV IgM" и "CMV total" соответственно.

Однако, выявление при серологических исследованиях IgM не всегда свидетельствует о первичном заражении ЦМВ, как это принято считать у обычных больных. Было показано, что у гомосексуалистов очень часто обнаруживают IgM как результат реактивации вирусной инфекции или повторного заражения различными штаммами ЦМВ, что для данной группы, в связи с высокой частотой передачи вируса при половых контактах, очень характерно. Кроме того, у многих пациентов с выраженным иммунодефицитом и тяжелой цитомегаловирусной инфекцией выработка Ат к ЦМВ замедлена.

Достоверным критерием активной цитомегаловирусной инфекции является сочетание обнаружения ДНК цитомегаловируса в крови с длительной (более 3 месяцев) персистенцией антител к ЦМВ класса IgM и выделение вируса из мочи.

Чувствительным и специфическим методом является определение в крови структурного белка оболочки ЦМВ - фосфопротеина pp65, находящегося в циркулирующих полиморфноядерных лейкоцитах. Недостатком метода является его субъективность, поскольку результат выражается в подсчете отношения положительных клеток к общему числу исследованных лейкоцитов.

Однако, даже результаты самых высокочувствительных методов должны интерпретироваться в комплексе с клиническими данными.

Таким образом, диагноз ЦМВ пневмонии правомочен, если клинические и рентгенологические данные подтверждаются обнаружением клеток с типичными включениями ЦМВ, выявлением ЦМВ Ат, ДНК в легочной ткани, выделением культуры ЦМВ из легких при отсутствии других патогенов.

Как только диагноз цитомегаловирусной инфекции установлен, сразу начинают лечение. Понятно, что лечение ЦМВИ проводится параллельно системному лечению ВИЧ-инфекции. Основными препаратами являются ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Механизм действия препаратов заключается в торможении репликации всех герпесвирусов, особенно цитомегаловируса. Лечение активной цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных проводят по одинаковым схемам независимо от клинической формы, так как все они являются отражением единого процесса генерализации инфекции.

Ганцикловир назначают внутривенно в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки или фоскарнет по 60-100 мг/кг 2 раза в сутки также внутривенно. Длительность начального периода составляет 14-21 день в зависимости от клинического эффекта. Во избежание рецидивов болезни, сразу после курса лечения начинают поддерживающую терапию, которая проводится пожизненно. С этой целью внутривенно вводят ганцикловир по 5 мг/кг ежедневно или по 6-7 мг/кг один раз в сутки 5 дней в неделю либо фоскарнет по 90-120 мг/кг ежедневно. Хороший эффект наблюдается от комбинированной терапии ганцикловиром и фоскарнетом. Для поддерживающей терапии применяют сочетание ганцикловира по 5 мг/кг ежедневно и фоскарнета по 90 мг/кг также ежедневно.

Литература.

1. Дашук А.М., Черникова Л.И. ВИЧ/СПИД-инфекция. Х.: Водный спектр. 2017:254с.

2. Вольф К., Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 Т. Пер. с англ., общ. ред. Акад. А.А.Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013; 3: 2100-2114с.

3. Степаненко В.И., Сизон О.О., Шупенько Н.М. и др. Дерматология, венерология: учебник. К.:КИМ. 2012:904с.

4. Хэбиф П.М. Дерматология. Справочник по дифференциальной диагностике. Пер. с англ. под ред. В.П.Адашкевич. М.: Практика; 2014: 350 с.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА ФОНЕ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ

Дашук А.М., Куцевляк Л.О.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) - герпетическая инфекция V типа. В большинстве случаев ЦМВИ протекает как бессимптомное вирусоносительство и лишь в условиях иммунодефицита может проявляться как клинически выраженная болезнь. Из всех оппортунистических инфекций, развивающихся у ВИЧ-инфицированных больных, особо опасной становится ЦМВИ. Именно

ЦМВІ чаще всего является главной причиной заболеваемости и смертности у этих больных.

ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ НА ТЛІ ВІЛ/СНІД-ІНФЕКЦІЇ

Дащук А.М., Куцевляк Л.О.

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) - герпетична інфекція V типу. У більшості випадків ЦМВІ протікає як безсимптомне вірусоносіство і лише в умовах імунодефіциту може проявлятися як клінічно виражена хвороба. З усіх опортуністичних інфекцій, що розвиваються у ВІЛ-інфікованих хворих, особливо небезпечної стає ЦМВІ. Саме ЦМВІ частіше за все є головною причиною захворюваності та смертності у цих хворих.

CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN THE BACKGROUND OF HIV/AIDS INFECTION

Dashchuk A.M., Kutsevlyak L.O.

Cytomegalovirus infection (CMVI) is a type V herpetic infection. In most cases, CMVI proceeds as an asymptomatic virus carrier and only under conditions of immunodeficiency can it manifest itself as a clinically expressed disease. Of all the opportunistic infections developing in HIV-infected patients, CMVI is becoming especially dangerous. It is CMVI that is most often the main cause of morbidity and mortality in these patients.