



# Оппортунистические инфекции: СПИД-индикаторные заболевания ЦМВ-ЭТИОЛОГИИ

**Спикер: Татьяна Васильевна Супруненко,**

врач-инфекционист отделения ВИЧ/СПИДа

Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского

НАМН Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

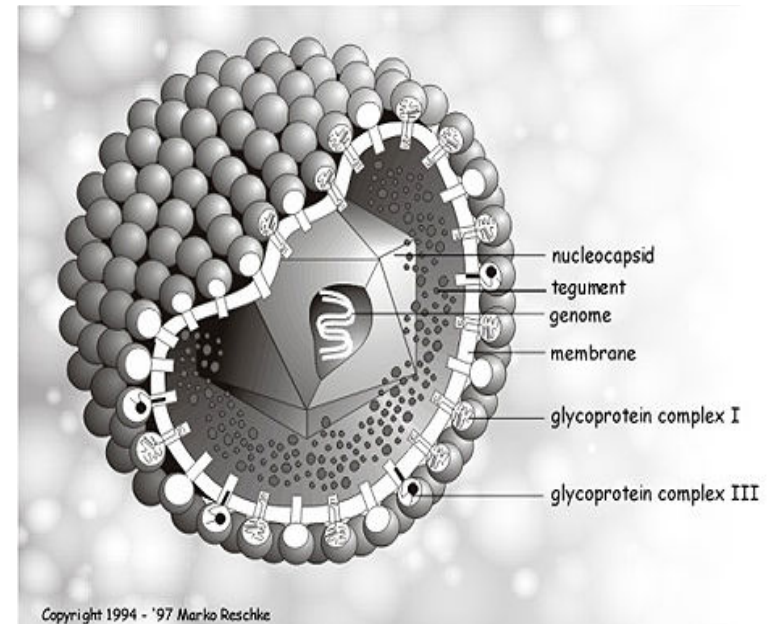
Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

# Вопросы для рассмотрения

- Этиология, эпидемиология ЦМВ-инфекции
- Патогенез ЦМВ-инфекции
- ЦМВ – ретинит у пациентов с ВИЧ: клиника, диагностика, лечение
- Поражение ЖКТ ЦМВ–этиологии у пациентов с ВИЧ: клиника, диагностика лечение
- Поражение ЦНС ЦМВ–этиологии у пациентов с ВИЧ: клиника, диагностика лечение
- Пневмония ЦМВ-этиологии у пациентов с ВИЧ: клиника, диагностика, лечение
- Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов с ВИЧ

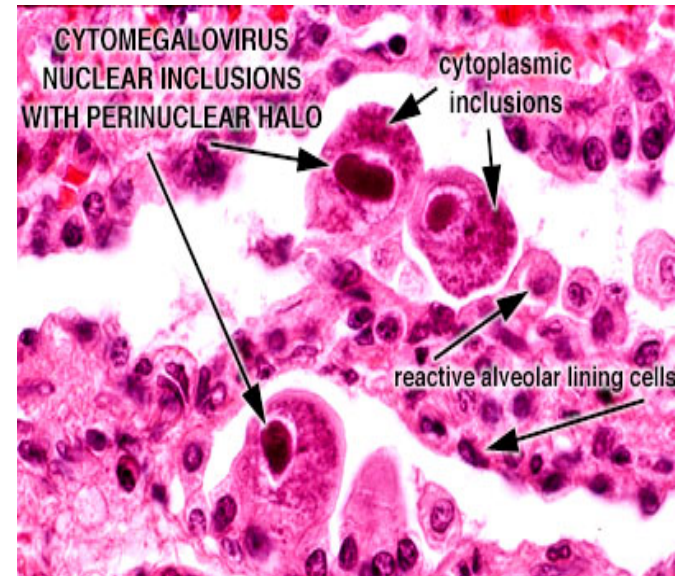
# Цитомегаловирус

- Семейство: герпесвирусы, подсемейство: бета-герпесвирусы, тип: ВГЧ-5
  - Нуклеокапсид содержит двухцепочечную ДНК
  - 162 гексагональных белковых капсомера
  - Дополнительная белковая оболочка
  - Наружная оболочка состоит из гликопротеидов



# Микробиология

- ЦМВ – крупнейший вирус семейства herpesviridae
  - 230-240 тысяч пар оснований
- Большие клетки цитомегалы с увеличенным ядром («совиный глаз»)
  - Фиолетовые внутриядерные включения, окруженные ореолом
  - Базофильная зернистость в цитоплазме



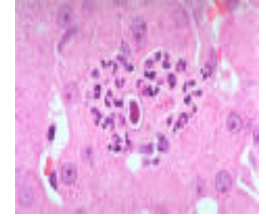
# Эпидемиология

- Распространенность увеличивается с возрастом
- К 40 годам инфицированность в разных странах 70-100%
- Источник инфекции – носители или больные ЦМВИ

## **Факторы передачи:**

- Все биологические субстраты и выделения человека: кровь, ликвор, слюна, цервикальный и вагинальный секрет, сперма, моча, фекалии, амниотическая жидкость, грудное молоко
- Донорские органы и ткани в трансплантологии
- Кровь и ее продукты в трансфузиологии

# Патогенез ЦМВ-инфекции



- Цитопатогенный вирус вызывает лизис клетки
- ЦМВ политропен
- Клетки-мишени: лейкоциты периферической крови, моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки, клетки глии, нейроны.
- Вирус выделен из слюнных желез, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, легких, сердца, печени, поджелудочной железы, почек, кишечника, надпочечников, ЦНС, глаза.
- Входные ворота: слизистые оболочки полости рта (часто слюнные железы), ЖКТ, половых органов.
- Репродукция вируса происходит в лимфоцитах и мононуклеарных фагоцитах.
- ЦМВ оказывает иммуносупрессивное действие
- У иммунокомпетентных лиц вирусемия, как правило, не приводит к развитию манифестных форм болезни и ЦМВ в состоянии латенции сохраняется в лимфоидных органах.
- Может быть **реактивация при иммуносупрессии (ВИЧ)**

# Иммунокомпетентные пациенты (первичная инфекция)

- Обычно бессимптомная (90 %)
- Мононуклеозоподобный синдром
  - Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, фарингит
  - Лейкоцитоз, атипичные лимфоциты
- Силоадент
  - Увеличение слюнных желез, чаще одностороннее
  - Лихорадка и синдром интоксикации отсутствуют
- Редко – экзантема, менингит, миокардит, тромбоцитопения, анемия
- **Реактивация только при иммуносупрессии**
  - Виремия
  - Наличие IgM и IgG

## ЦМВИ у пациентов с ВИЧ

- Значительная заболеваемость и смертность у пациентов с иммуносупрессией (ВИЧ)
  - Диссеминированное заболевание
  - Локализованное заболевание органа-мишени
- Факторы риска:
  - Глубокая иммуносупрессия ( $CD4 < 100$  кл/мкл)
  - Ранее перенесенные ОИ
  - Высокая вирусемия ЦМВ
  - Высокая ВН ВИЧ в плазме ( $> 100\ 000$  копий/мл)
- Реактивация латентной инфекции или реинфекция новым штаммом



# СПИД-индикаторные заболевания ЦМВ-этиологии

- Поражение любого органа за исключением печени, селезенки, лимфатических узлов
- Ретинит (часто)
- Поражения ЖКТ (эзофагит, колит)
- Поражения ЦНС
- Пневмония
- Редко: синусит, поражение почек, надпочечников и других органов

# ЦМВ – ретинит<sup>1</sup>

- При тяжелом иммунодефиците (числе лимфоцитов СД4 < 50 мкл) реактивация ЦМВ – инфекции может привести к ретиниту
- Воспалительный ЦМВ – ретинит, обычно в сочетании с тяжелым эндофтальмитом, может развиваться также, как проявление СВИС (*C.Hoffman 2010*)
- Без своевременной диагностики и лечения ЦМВ – ретинит приводит к безвозвратной потере зрения
- До эры АРТ: у 30% больных СПИДом
- ЦМВ – ретинит остается опасным заболеванием, хотя на фоне АРТ прогноз существенно улучшается (*Coldberg, 2003; Salzberger, 2005; Thorne, 2006*)

# ЦМВ – ретинит<sup>2</sup>

- наиболее частая форма (85%)
- характерно поражение одного глаза
- при прогрессировании процесса – вовлечение второго глаза



## Клиника:

- вначале бессимптомное
- снижение остроты зрения
- «мушки» перед глазами
- выпадение полей зрения, СКОТОМЫ



# Диагностика ЦМВ-ретинита

- Диагноз выставляет офтальмолог при осмотре глаза, глазного дна
- ПЦР образцов, полученных из внутриглазной жидкости или стекловидного тела, может подтвердить диагноз
- ДНК ЦМВ выявляется в стекловидном теле в ~80% случаев
  - только в 70% в крови
  - остальные случаи диагностируются по клиническим критериям плюс по ответу на терапию

# Лечение ЦМВ-ретинита<sup>1</sup>

- Схемы выбора
  - При поражениях, угрожающих потерей зрения: внутриглазной имплантат ганцикловира (*Витрасерт*) каждые 6–8 месяцев + валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в сутки во время еды в течение 14–21 дня, затем 900 мг/сут.
  - Периферическое поражение сетчатки: валганцикловир внутрь (в указанных выше дозах).

# Лечение ЦМВ-ретинита<sup>2</sup>

- Альтернативные схемы при периферическом поражении сетчатки:
  - Ганцикловир 5 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем валганцикловир 900 мг внутрь 1 р/сут
  - Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 14–21 дня, затем 90–120 мг/кг в/в каждые 12 часов
  - Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 14–21 дня, затем 5 мг/кг/сут в/в
  - Цидофовир в/в 5 мг/кг дважды с недельным интервалом, затем 5 мг/кг 1 раз в 2 недели (+ пробенецид)

Поддерживающую терапию можно отменить при количестве лимфоцитов CD4 >100-150 мкл-1 в течение >6 мес.

# Поражения ЖКТ ЦМВ-этиологии

## Эзофагит

---

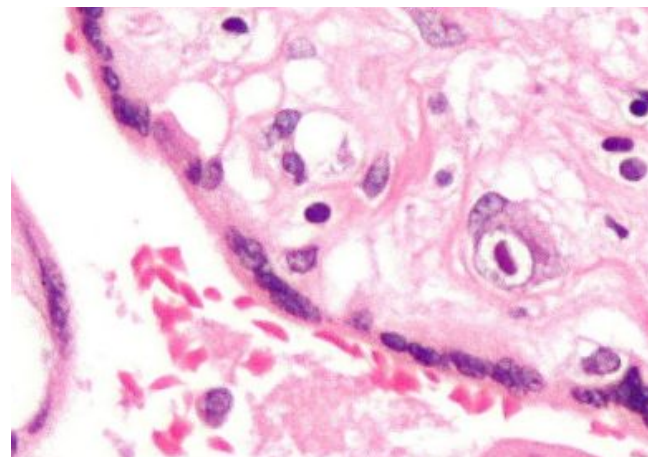
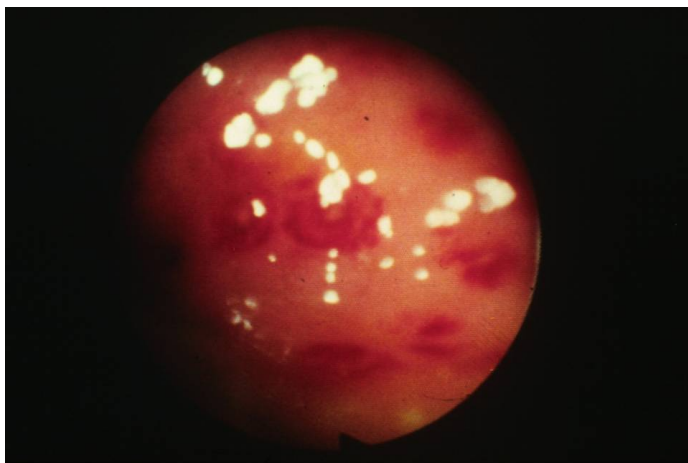
- лихорадка
- одинофагия
- боль за грудиной

## Колит

---

- лихорадка
- потеря веса
- боли в животе
- диарея
- кровотечение, перфорация

# Диагностика ЦМВ - эзофагита



- На ранних стадиях ЦМВ-инфекции выявляются эритема, эрозии, линейные серповидные язвы в средней и нижней трети пищевода
- ЦМВ поражает фибробласты подслизистого слоя и клетки эндотелия сосудов, поэтому биопсию следует брать из центра язвы
- Типичными гистологическими признаками ЦМВ-инфекции являются большие клетки, содержащие цитоплазматические и амфифильные внутриядерные включения
- Применение иммуногистохимических методов и метода гибридизации *in situ* для выявления ДНК ЦМВ повышает диагностическую чувствительность тканевой биопсии



# Диагностика ЦМВ - колита

- Эндоскопия, биопсия: выявление в биоптатах специфических ЦМК (цитомегалоклеток) и ДНК ЦМВ (ПЦР)
- Нельзя поставить диагноз лишь на основании обнаружения маркеров ЦМВ-инфекции в анализах крови или кала (анти-ЦМВ, ПЦР)

# Лечение ЦМВ-поражения пищеварительного тракта

## Лечебный курс

Ганцикловир 5 мг/кг в/в в 2 р/сутки 3 – 4 недели или более до исчезновения симптомов заболевания **или**

Валганцикловир 900 мг 2 р/д внутрь во время еды 3 – 4 недели **или**

Фоскарнет 60 мг/кг в/в каждые 8 часов или 90 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 3 – 4 недель

## 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.

# Поражения ЦНС ЦМВ-этиологии

- Развивается при выраженном иммунодефиците (число лимфоцитов CD4  $< 50 \text{ мкл}^{-1}$  ) в основном на фоне поражения других органов (ретинита, колита, эзофагита, пневмонии)

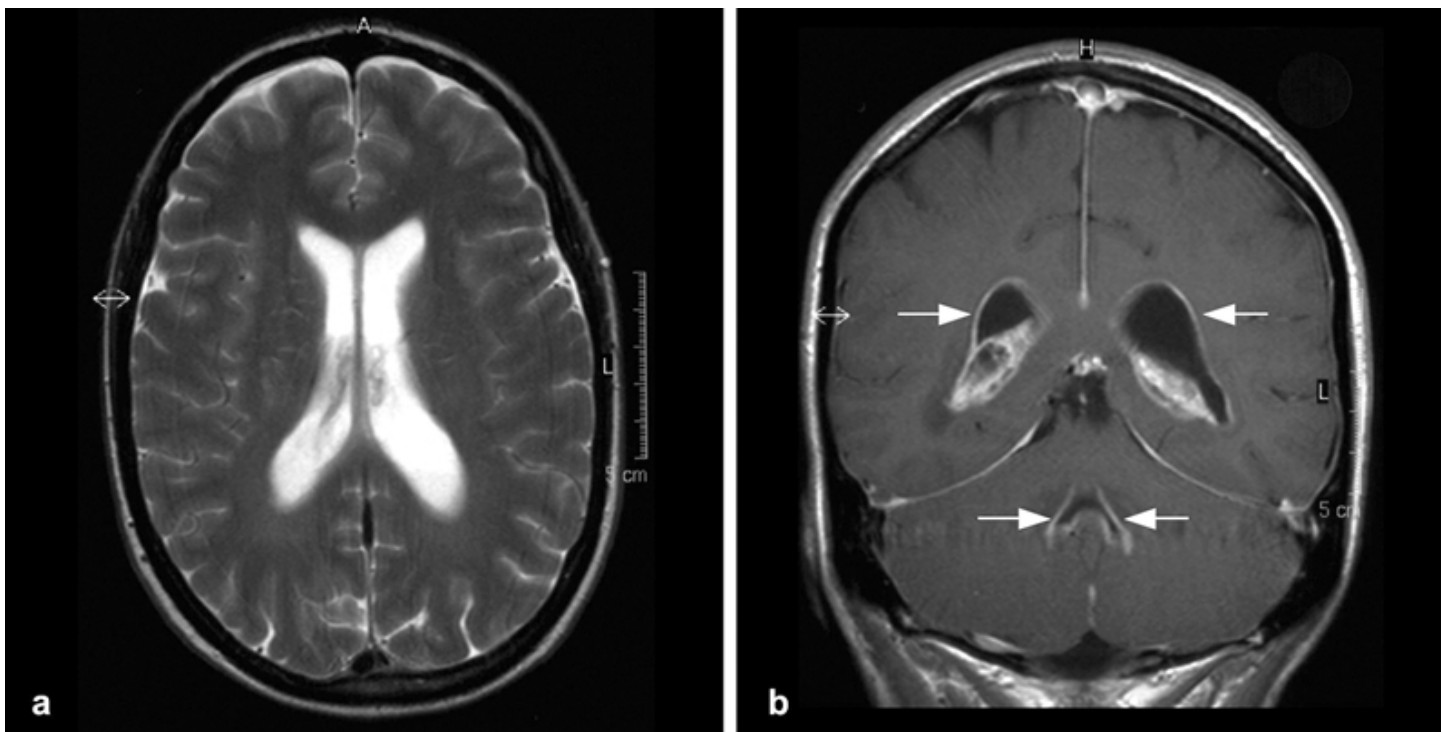
## Формы поражения ЦНС:

- Деменция
- Вентрикулоэнцефалит
- Восходящая полирадикуломиелопатия (миелорадикулит)

# ЦМВ – вендрикулоэнцефалит<sup>1</sup>

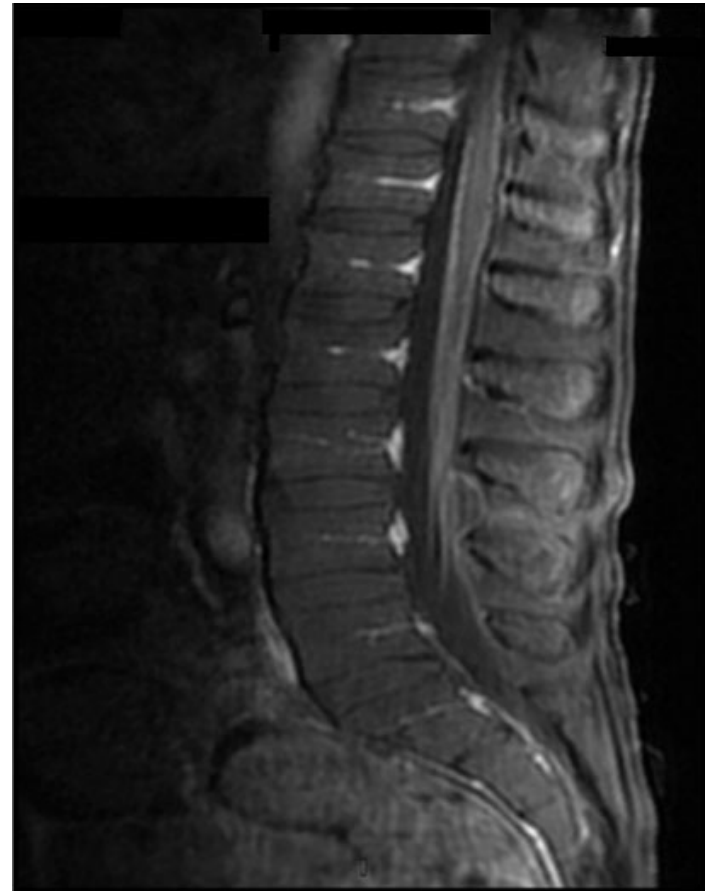
- Сонливость, спутанность сознания, деменция
- Головная боль, лихорадка ± цитомегаловирусный ретинит
- Симптомы поражения черепных нервов, нистагм, атаксия
- Ликвор:
  - лимфоцитарный плеоцитоз
  - глюкоза – нижняя граница нормы
  - белок – верхняя граница нормы
  - ПЦР ЦМВ
- КТ или МРТ: перивентрикулярное усиление

## ЦМВ – вентрикулоэнцефалит<sup>2</sup>



# ЦМВ-полирадикуломиелопатия

- боль в поясничной области
- прогрессирующий парез нижних конечностей
- нарушение функции мочевого пузыря и кишечника
- в ликворе – полиморфноядерный плеоцитоз, повышение белка



# Диагностика поражения ЦНС ЦМВ

- Наличие типичного клинического синдрома в сочетании с обнаружением ЦМВ, обычно методом ПЦР, в СМЖ или ткани мозга.
- Исследование СМЖ методом ПЦР обладает 80% чувствительностью и 90% специфичностью (CID 2002; 34:103).
- Выделить культуру из СМЖ обычно не удастся.
- Биопсия головного мозга с последующим гистологическим и культуральным исследованием.

# Лечение

• Ганцикловир	5 мг/кг в/в каждые 12 часов
---------------	-----------------------------

или

• Фоскарнет	90 мг/кг в/в каждые 12 часов
-------------	------------------------------

Комбинация двух препаратов не показана: исследования показали **преимущества монотерапии**

Альтернатива:	Цидофовир 5 мг/кг в/в 1+2+3 недели
---------------	------------------------------------

Проникновение в ликвор плохо исследовано !

**АРТ для восстановления иммунитета**



# Пневмония ЦМВ-этиологии

- Подострое или хроническое течение
- Лихорадка, кашель, одышка
- Интерстициальные инфильтраты в легких
- Для верификации требуется проведение биопсии легких, а также исключение другой этиологии пневмонии



# Диагностика ЦМВ-инфекции

## Серология

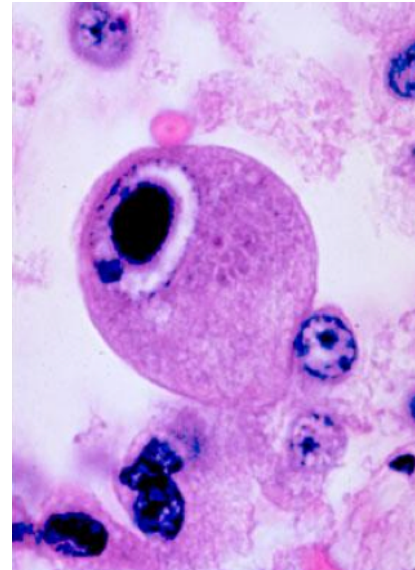
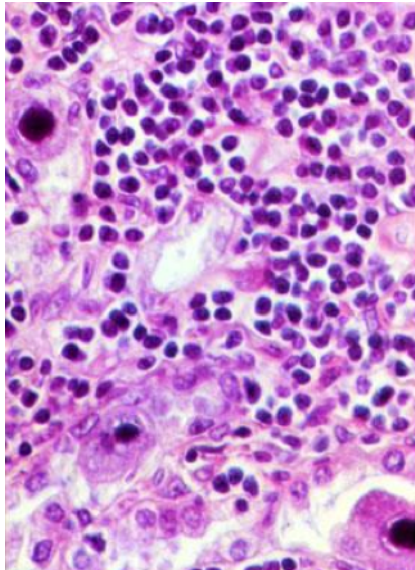
- IgG, IgM, количество IgG, IgG-авидность
- (низкая специфичность и чувствительность, подтверждают факт инфицирования)

## Вирусология

- Изоляция вируса в культуре клеток
- Определение pp65-антигена
- ДНК ЦМВ (ПЦР)
- Количество ДНК ЦМВ в крови (ПЦР)

# Биопсия

- Обнаружение цитомегалоклеток (гигантских клеток с крупным ядром, узкой каймой цитоплазмы и внутриядерными вирусными включениями) при исследованиях биопсийных и аутопсийных материалов является безусловным подтверждением ЦМВ природы патологических изменений в органах



# Прогностическое значение обнаружения ДНК ЦМВ в крови

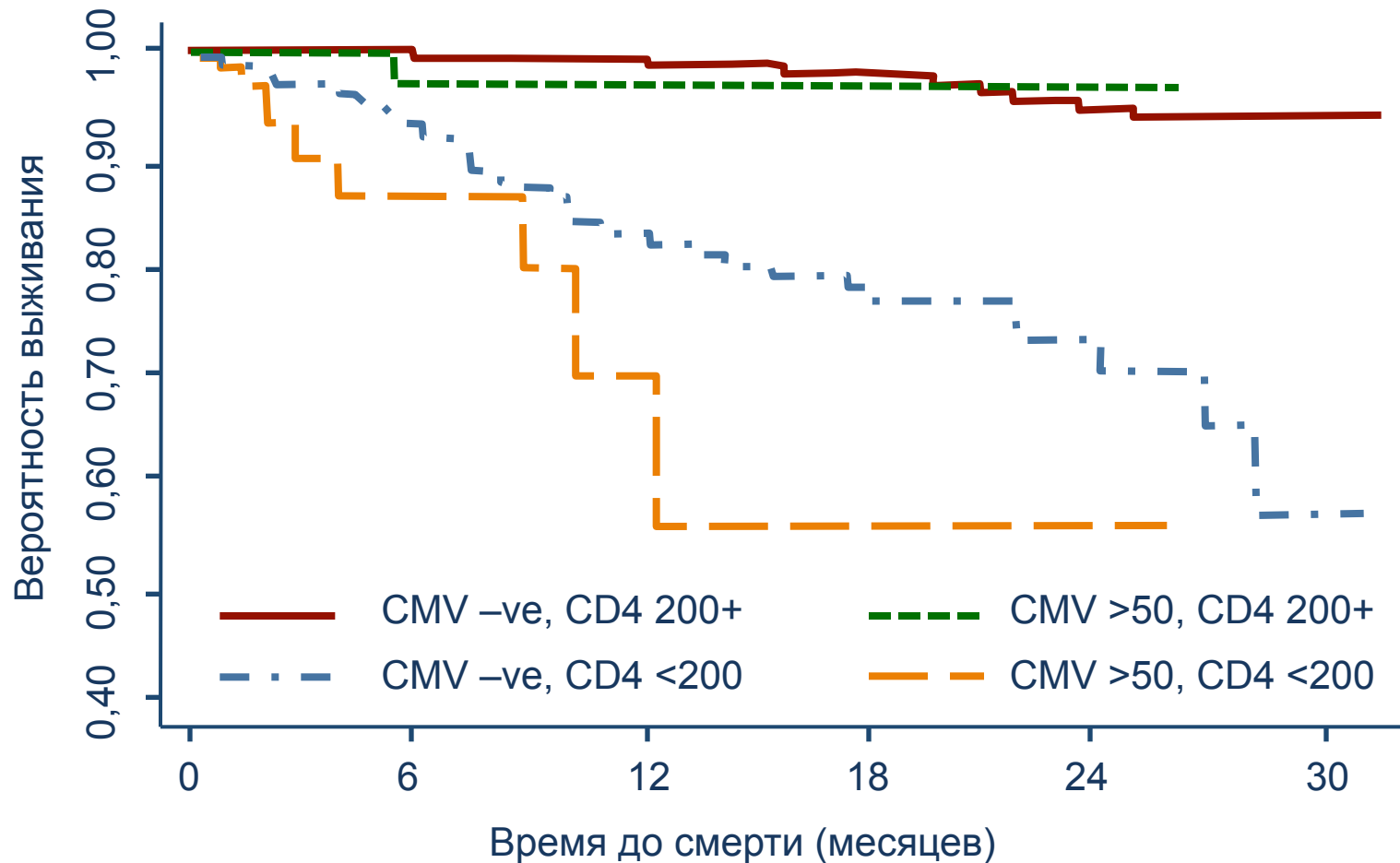
Наличие ДНК ЦМВ в крови у ВИЧ-инфицированного больного

- риск развития манифестной ЦМВИ в увеличен в 3,4 раза
- риск смерти больного в 2,5 раза

Повышение количества ДНК ЦМВ в плазме в 10 раз

- риск развития манифестной ЦМВИ в 3,1 раза
- скорость прогрессии ЦМВ-ретиinitа на 40%
- риск смерти больного в 2,2 раза

# Наличие ЦМВ-ДНК в плазме у пациентов с ВИЧ-инфекцией неблагоприятный прогностический признак



**Citation:** Fielding K, Koba A, Grant AD, Charalambous S, Day J, et al. (2011) Cytomegalovirus Viremia as a Risk Factor for Mortality Prior to Antiretroviral Therapy among HIV-infected Gold Miners in South Africa. PLoS ONE 6(10): e25571. doi:10.1371/journal.pone.0025571

# Превентивная терапия ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией

- Проводится больным, имеющим высокий риск развития клинически выраженной ЦМВ-инфекции:
  - Количество CD4-лимфоцитов  $< 50$  кл/мкл
  - Наличие признаков активной репликации ЦМВ:
    - ДНК ЦМВ в цельной крови  $2,0 - 2,5 \log_{10}$  /мл
    - или обнаружение ДНК ЦМВ в плазме
- Валганцикловир 900 мг 1 р/сут (ганцикловир)
- Терапии проводится под контролем ДНК ЦМВ
- Длительность терапии не менее 1 месяца.

# Профилактика ЦМВИ

- Профилактика ЦМВ заболевания органа мишени = АРТ (поддержание количества CD4 на уровне  $>100$  кл/мм<sup>3</sup>)
- ВИЧ-инфекция, CD4  $<50$  :
  - Ганцикловир не рекомендован, учитывая стоимость, побочные реакции и влияние на выживание
  - Регулярное исследование глазного дна
- Ганцикловир используется для профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию органов

# Ключевые положения

- ЦМВ- и ВИЧ-инфекция – самостоятельные, но весьма часто сочетающиеся формы вирусного поражения и такое сочетание приводит к дополнительной иммуносупрессии
- Для пациентов с ВИЧ и выраженным иммунодефицитом характерна генерализация ЦМВИ
- ЦМВ политропен и вызывает широкий спектр клинко-патогенетических вариантов
- Нередко диагноз поставить трудно, необходимо гистологическое подтверждение
- Этиотропная терапия и раннее назначение АРТ увеличивает выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов



# БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара  
можно посмотреть на нашем сайте:



**Центр Знаний**  
knowledge.org.ua