

УДК 616.98:578.828.6:616.83-092-07-08

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-89-96>

РОЛЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РЕТИНИТА У ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

©Р. И. Касимова, Н. Э. Мусабаева, Р.З. Пулатова

Научно-исследовательский институт вирусологии, Ташкент, Узбекистан

Цель: выявление больных с манифестными формами цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) среди лиц, живущих с ВИЧ, с неврологическими проявлениями и поражениями глаз. **Материалы и методы.** Обследовано 85 больных с уровнем CD4 менее 330 кл/мкл, которым проводилось количественное определение ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в лейкоцитах крови. Больные в зависимости от уровня CD4 были разделены на две группы: 1-я группа — больные с уровнем CD4<100 кл/мкл (n=42) и 2-я группа — больные с уровнем CD4 от 101 до 330 кл/мкл (n=43). Больным по показаниям проводилась ломбальная пункция с определением ДНК ЦМВ в ликворе. **Результаты и их обсуждение.** Больных в III клинической стадии было 20 (23,5%) и в IV клинической стадии — 65 (76,5%). Вирусная нагрузка ЦМВ среди больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл была положительной у 52,4%, а с уровнем CD4 более 101 кл/мкл — у 18,6% пациентов. Вирусная нагрузка ЦМВ менее 1000 копий/мкл выявлена у 23,8% больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл и у 16,3% больных с уровнем CD4 101–330 кл/мкл. Диагноз ЦМВ-ретинит поставлен 6 больным (28,6%) из 21 обследованного окулистом пациента с ДНК ЦМВ в крови. ДНК ЦМВ в спинномозговой жидкости определена у 3 больных. Из 42 больных с тяжелой и конечной стадией нарушений когнитивной и моторных функций у половины (52,4%) выявлена генерализованная форма ЦМВИ. Физикальные, клинические и биохимические показатели не имеют высокой информативности для определения генерализации ЦМВИ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, менингоэнцефалит, ретинит

Контакт: Касимова Рафна Ибрахимовна, Rano_k@list.ru

THE ROLE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM LESIONS AND RETINITIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV

©R. I. Kasimova, N. E. Musabaeva, R. Z. Pulatova

Research Institute of Virology, Tashkent, Uzbekistan

Purpose: identification of patients with manifest forms of CMVI among PLHIV with neurological manifestations and eye lesions. **Materials and methods:** 85 patients with CD4 less than 330 cells were examined who quantified CMV DNA in blood leukocytes. Patients depending on CD4 were divided into 2 groups: group 1 — patients with values of CD4<100 cells (n=42) and group 2 — patients with values of CD4 from 101 to 330 cells (n=43). According to indications, the patient underwent lumbar puncture followed by determination of CMV DNA in the cerebrospinal fluid. **Results and discussion:** There were 20 patients in the III clinical stage (23,5%) and 65 (76,5%) in the IV clinical stage. VL CMV among patients with CD4 less than 100 cells was positive in 52,4%, and with CD4 more than 101 cells in 18,6%. VL CMV of less than 1000 copies was detected in 23,8% in patients with CD4 less than 100 cells and in 16,3% in patients with CD4 101–330 cells. The diagnosis of CMV retinitis was made in 6 out of 21 patients (28,6%) with CMV DNA in the blood. CMV DNA in CSF was determined in 3 patients. Half of 42 patients (52,4%) with severe and final stages of cognitive and motor impairment showed a generalized form of CMVI. Physical, clinical and biochemical parameters are not highly informative for determining the generalization of CMVI.

Key words: HIV infection, cytomegalovirus infection, meningoencephalitis, retinitis.

Contact: Kasimova Rano, Rano_k@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Касимова Р.И., Мусабаева Н.Э., Пулатова Р.З. Роль цитомегаловирусной инфекции в развитии поражений нервной системы и ретинита у лиц, живущих с ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. № 2. С. 89–96, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-89-96>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kasimova R.I., Musabaeva N.E., Pulatova R.Z. The role of cytomegalovirus infection in the development of the nervous system lesions and retinitis in people living with HIV // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. No. 2. P. 89–96, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-89-96>.

Введение. В развивающихся странах, несмотря на усилия программ, направленных на предотвращение ВИЧ-инфекции, ВИЧ часто диагностируется в поздних стадиях заболевания, что приводит к высоким показателям летальности, обусловленными оппортунистическими инфекциями (ОИ). Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из ОИ, обуславливающей тяжелые состояния в результате реактивации ее из латентной инфекции. К тому же ЦМВИ ассоциируется с ВИЧ-прогрессией, требующей мультидисциплинарного подхода для ведения пациента с привлечением инфекциониста, невропатолога, окулиста, гастроэнтеролога с выполнением множества диагностических тестов и дорогостоящего лечения. Клинические проявления ЦМВИ у лиц, живущих с ВИЧ, незначительно отличаются от проявлений других ОИ, которые наблюдаются при иммуносупрессии [1, 2]. По данным В. И. Шахгильдяна частота поражения легких ЦМВ у больных ВИЧ-инфекцией составила 70% (12% среди поражений легких на стадии СПИДа), сетчатки — 45% (95% среди поражений органов зрения), надпочечников — 60%, ЖКТ — 39%, пищевода — 13% (10% среди больных эзофагитом), печени — 13%, головного мозга — 16% (2% среди поражений ЦНС), спинного мозга — 8%, корешков спинных нервов — 20%. Летальность среди страдающих ЦМВИ стационарных больных ВИЧ-инфекцией составляет 25–27% [1].

Существует несколько взаимодействий между ЦМВ и ВИЧ. Вирус иммунодефицита человека вызывает иммуносупрессию и способствует манифестации всех герпесвирусов, в том числе ЦМВ. С другой стороны, ЦМВ усиливает патогенность ВИЧ, активируя провирусную ДНК ВИЧ либо продукцию провоспалительных цитокинов, которые активируют ДНК ВИЧ. Таким образом, ЦМВ действует как кофактор для ВИЧ с более высокой вирусной продукцией и более быстрым прогрессированием в синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). У лиц, живущих с ВИЧ, ЦМВ встречается в поздних стадиях заболевания. Чаще встречается у пациентов с тяжелым иммунодефицитом с уровнем CD4 ниже 100 кл/мкл, у пациентов, которые получают АРВТ [3].

В 1995–1996 гг. с введением высокоактивной антиретровирусной терапии заболеваемость ЦМВ-ретинитом, который представляет собой наиболее распространенное проявление ЦМВ у ВИЧ-инфицированных, уменьшилась с 17,1 на 100 до 5,6 на 100 пациенто-лет. В странах Юго-Восточной Азии ЦМВ-ретинит все еще встречается у 20–30% лиц, живущих с ВИЧ [4, 5].

Цитомегаловирусный ретинит является основной причиной слепоты у ВИЧ-инфицированных пациентов. Среди направленных к офтальмологу 1915 ВИЧ-инфицированных пациентов за период 2003–2007 гг. в клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина патология органа зрения, вызванная ЦМВ, выявлена у 590 (30,8%) человек. Патология сетчатки и хориоидей обнаружена у каждого десятого пациента. Сложность диагностики этой патологии заключается в том, что пациент не испытывает боли и не замечает каких-либо внешних изменений, даже покраснения глаза. С этим связано позднее обращение к офтальмологу, когда необратимые изменения произошли и площадь поражения сетчатки уже велика. В своих исследованиях Т. В. Хижняк и соавт. (2011) отмечают на основании своих данных, что на момент осмотра пациентов с ЦМВ-ретинитом жалобы имелись лишь у 38,9% пациентов [6]. Систематизируя жалобы пациентов, пораженных ЦМВ-ретинитом, Wei и соавт. (2002) выявили, что глазные симптомы имелись у 83% пациентов. Чаще всего пациенты отмечали затуманивание зрения — 67%, плавающие «мушки» перед глазами — 49%, вспышки света — 16%, боль в глазу — 7% случаев. Выпадение участка поля зрения обнаружено у 3% пациентов [7].

Цитомегаловирусной инфекцией центральная нервная система поражается в виде подострого энцефалита, менингоэнцефалита, миелита, полирадикулопатии нижних конечностей. Поражение ЦМВ нервной системы составляет менее 1% всех заболеваний ЦМВ у ВИЧ-инфицированных пациентов, но смертность составляет 100% у нелеченых пациентов и медиана выживаемости с начала неврологических симптомов менее 2 месяцев. Признаки и симптомы ЦМВ-энцефалита неспецифичны: сонливость, лихорадка, дезориентация, спутанность

сознания, апатия, относительно резкое начало изменений психического статуса или очаговые неврологические признаки могут быть похожими на инфекции, вызванные другими патогенами, такими как токсоплазма, другие герпесвирусы, криптококки или полиомавирусы. Больные ЦМВ-энцефалитом чаще имеют измененный психический статус, который трудно клинически отличить от деменции, связанной с самим ВИЧ [8]. Среди 957 больных на стадии ВИЧ-инфекции 4B (СПИД), проходивших лечение в ИКБ № 2 Москвы, поражение ЦНС имело место у 16,3% [9].

Клинические признаки ЦМВИ тяжелы, во многом неспецифичны, и в подавляющем большинстве случаев клинический диагноз ЦМВИ не может быть поставлен без лабораторного подтверждения активной репликации вируса. ЦМВ в организме человека может пребывать в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития органных поражений и быть причиной тяжелой, клинически выраженной патологии. Следовательно, цель лабораторного обследования больного при подозрении на манифестную ЦМВИ заключается не в установлении факта присутствия вируса в организме и даже не в выявлении косвенных признаков его активности, а в доказательстве этиологической роли ЦМВ в имеющейся патологии [1]. Диагностика ЦМВИ проводится серологическими и молекулярными методами. Определение ЦМВ-специфических антител (IgG) методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке выявляет пациентов, у которых может произойти реактивация ЦМВ. При реактивации из латентной стадии IgM к ЦМВ могут отсутствовать из-за низкого иммунного ответа больных ВИЧ.

Обнаружение ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах крови оказалось наиболее информативным для выявления манифестации ЦМВ. Для более эффективной диагностики и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов выполняется количественная оценка ДНК ЦМВ в крови. Уровень ДНК, который достоверно указывает на высокий риск развития поражения органов ЦМВ и, следовательно, требует профилактической терапии, пока не установлен. Чувствительность качественного теста по определению ДНК ЦМВ в цельной крови составила 100%, специфичность — 87,7%. У 67,2% обследованных лиц при отсутствии манифестной ЦМВИ была выявлена ДНК ЦМВ в цельной крови. Чувствительность низкого количества ДНК ЦМВ

(1,0–1,9 log10) в 105 лейкоцитах периферической крови в качестве теста, подтверждающего цитомегаловирусную природу органной патологии у больного ВИЧ-инфекцией, составила 3%, специфичность — 92,5%, среднего количества (2,0–2,9 log10 ДНК ЦМВ) — 24 и 96,6%, высокого количества (3,0–3,9 log10 ДНК ЦМВ) — 46,9 и 99,7%, и очень высокого количества (более 4,0 log10 ДНК ЦМВ) — 26 и 100% соответственно. Выявление ДНК ЦМВ в крови в количестве более 4,0 log10 в 105 лейкоцитах всегда свидетельствовало о наличии заболевания ЦМВ-этиологии (специфичность 100%) [10]. Bowen и соавт. (1997) обнаружили, что каждое увеличение вирусной нагрузки на 0,25 log10 связано с увеличением вероятности развития заболевания ЦМВ на 37% [11]. Erice и соавт. (2003) определили повышенный риск заболевания ЦМВ у пациентов с уровнем ДНК ЦМВ >100 000 копий/мл [12].

Таким образом, знание клинических проявлений, оптимальное использование лабораторных исследований, правильная терапевтическая тактика необходимы для ведения пациента и снижения количества осложнений, в том числе летальных исходов.

Цель исследования: выявление больных с манифестными формами ЦМВИ среди лиц, живущих с ВИЧ, с неврологическими проявлениями и поражениями глаз.

Материалы и методы. Больных в III клинической стадии было 20 (23,5%) и в IV клинической стадии — 65 (76,5%). Больные в зависимости от CD4 были разделены на две группы: 1-я группа — больные со значениями CD4<100 кл/мкл (n=42), 2-я группа — больные со значениями CD4 от 101 до 330 кл/мкл (n=43).

Исследования проводились в референс-лаборатории МЗ РУз по проекту АДСС 15.20.3. «Разработка системы мероприятий по выявлению причин неэффективности антиретровирусной терапии и оптимизации диагностики и лечения нейроинфекций у больных ВИЧ-инфекцией». Для выявления больных с манифестными формами ЦМВИ нами на количественную оценку ЦМВ было обследовано 85 больных с CD4 менее 330 клеток, госпитализированных с различными жалобами в клинику НИИ вирусологии. Количественное определение ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови проводилось с помощью набора «АмплиСенс® CMV-Монитор-FRT», ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Определение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови проводилось 45 больным на автоматическом

анализаторе RotorGene Q с использованием тест-системы АмплиСенс ВИЧ-монитор-FRT. Больным по показаниям проводилась лумбальная пункция с последующим определением ДНК ЦМВ в спинномозговой жидкости набором реагентов «АмплиСенс CMV-FL».

Из офтальмологических методов обследования проведены визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, В-сканирование, ОСТ глазного дна.

Для определения тяжести когнитивных и моторных функций больных классифицировали по шкале Memorial–Sloan–Kettering (Price 1988) (табл. 1).

«Программные и сетевые технологии» Национального университета Узбекистана. Информативность параметров как количественных, так и качественных показателей определялась значениями в интервале 0–1. Значение, близкое к 0, указывает на малое или полное отсутствие различия между группами, значение, близкое к 1 — на высокое различие.

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе больных мужчин было 24 (57,2%), женщин — 18 (42,8%). Средний уровень CD4 составил 46,7 кл/мкл (4–99). Во 2-й группе больных мужчин

Таблица 1

Классификация по шкале Memorial-Sloan-Kettering (Price 1988)

Table 1

The Memorial-Sloan-Kettering scale (Price 1988) for determine the severity of the condition

Стадия 0 (норма)	Нормальные когнитивные и моторные функции
Стадия 0,5 (сомнительная/субклиническая)	Трудовая деятельность и повседневная активность не нарушены. Походка в норме. Возможно слабо выраженное замедление моторики глаз и конечностей
Стадия 1 (легкая)	На работе и в повседневной жизни может выполнять любую деятельность, кроме самой сложной. Однозначные признаки когнитивных или моторных нарушений. Возможна ходьба без поддержки
Стадия 2 (средней тяжести)	Пациент нетрудоспособен. В повседневной жизни может выполнять только простые действия. Нарушения походки, возможна потребность в поддержке при ходьбе
Стадия 3 (тяжелая)	Выраженные когнитивные нарушения (больше не может усваивать значимую для себя новую информацию, комплексная беседа невозможна, выраженное замедление психомоторных реакций) или выраженные моторные нарушения (ходьба возможна лишь с использованием поддержки, к примеру, колесных ходунков, значительное замедление и неловкость ручной моторики)
Стадия 4 (конечная)	Полный мутизм или близкое к нему состояние. Выраженный спастический тетрапарез или тетраплегия. Недержание мочи и кала. Выражение и понимание лишь простейших вещей

Обработку данных проводили с использованием математической модели «искусственного мозга», реализованной в виде искусственных нейронных сетей, которая способна принимать решения, основываясь на выявлении скрытых закономерностей. Организм — это сложная система, в котором изменения одного параметра могут оказывать взаимосвязанное влияние на функции или клинические проявления какого-либо состояния. По этой причине оценивание параметра в сравниваемых группах без учета других показателей не дает возможность получить истинную картину. Данный метод позволяет выявить информативность клинических, лабораторных и других показателей в совокупности и во взаимодействии друг с другом даже при неполноте имеющихся данных. Обработку данных проводили по 67 количественным и качественным признакам у 85 больных. Для численных расчетов применялись компьютерные программы-алгоритмы, разработанные на кафедре

было 16 (37,2%), женщин — 27 (62,8%). Средний уровень CD4 составил 203 кл/мкл (101–330). Частота выявления ДНК ЦМВ в зависимости от уровня CD4 представлена на рис. 1.

Согласно полученным данным, ДНК ЦМВ среди больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл было положительным у 52,4%, а с уровнем CD4 более 101 кл/мкл — у 18,6%. Вирусная нагрузка ЦМВ менее 1000 копий/мкл выявлена у 23,8% у больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл и у 16,3% больных с уровнем CD4 101–330 кл/мкл.

Как показывают данные рис. 2, у 20 (47,6%) больных 1-й группы ЦМВ находится в латентном состоянии, а у 10 (23,8%) — в стадии активной репликации. У 12 (28,6%) больных вирусная нагрузка ЦМВ была больше 1001 копии.

При изучении влияния АРВТ на показатели CD4-клеток и вирусную нагрузку ВИЧ обнаружено, что 33 (76,7%) больных в группе с уровнем CD4 более 101 кл/мкл находятся на терапии,

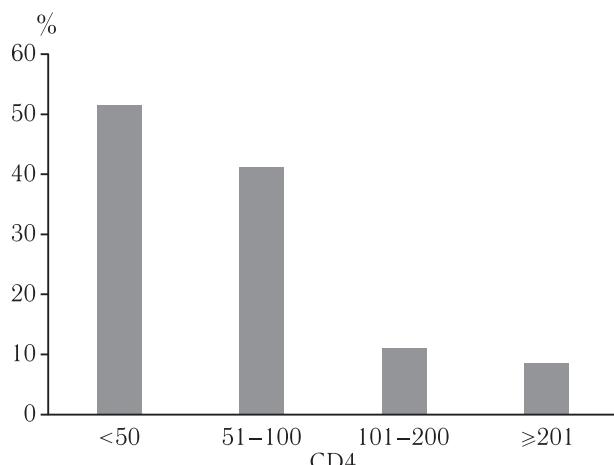


Рис. 1. Частота выявления ДНК ЦМВ в зависимости от уровня CD4 (%)

Fig. 1. The frequency of detection of CMV DNA depending on CD4 (%)

а в другой группе — 25 (59,5%) больных, при этом у 3 больных произошла замена схемы, а у 1 пациента наблюдалась неэффективность АРВТ.

В группе больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл 16 (80%) из 20 пациентов с отрицательным ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови получают АРВТ. Среди пациентов, у которых вирусная нагрузка ЦМВ менее 1000 копий/мкл, принимают АРВТ 3 (30%) больных. Среди больных с вирусной нагрузкой ЦМВ более 1001 копии стабильно

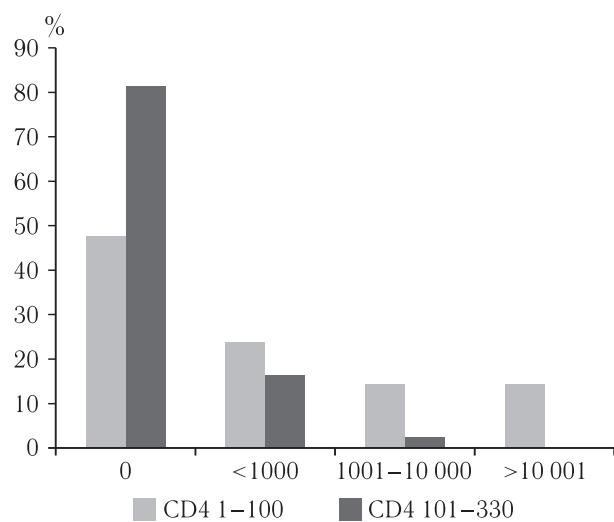


Рис. 2. Вирусная нагрузка ЦМВ в зависимости от уровня CD4

АРВТ принимает только 1 (8,3%) пациентка в течение 8 лет. Возможно, у нее развилась резистентность к схеме, так как уровень CD4 у нее составил 39 кл/мкл, а вирусная нагрузка ВИЧ — 278 975 копий/мкл.

Для сравнения вирусной нагрузки ВИЧ и ЦМВ абсолютные значения были переведены в десятичный логарифм. При анализе данных между вирусной нагрузкой ВИЧ и ЦМВ установлена прямая связь, при этом вирусная нагрузка ВИЧ была на 1,1–1,2 log больше, чем ЦМВ (рис. 3).

При изучении частоты встречаемости оппортунистических инфекций у больных 1-й группы методом интеллектуального анализа данных по 67 параметрам выявлено, что только лабораторное определение ЦМВИ методом количественного ПЦР позволяет диагностировать манифестную форму ЦМВИ.

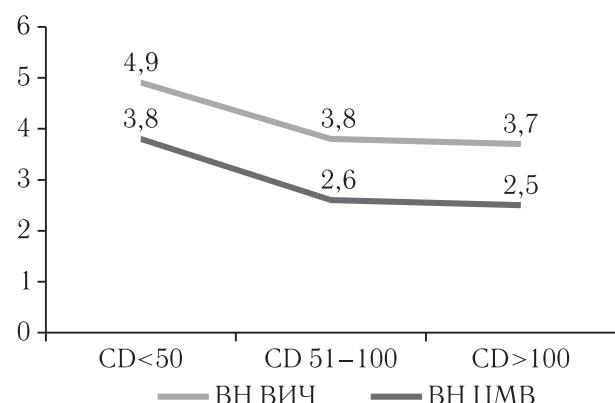


Рис. 3. Значения вирусной нагрузки ВИЧ и ЦМВ в зависимости от уровня CD4

Fig. 3. The values of the viral load of HIV and CMV depending on CD4

По физикальным, клиническим или биохимическим показателям невозможно установить генерализацию ЦМВИ. По данным табл. 2 лихорадка, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции дыхательных путей чаще встречаются в группе с положительным ДНК ЦМВ в плазме. Однако с учетом того, что помимо ЦМВИ у больных могут быть функциональные и органические нарушения со стороны органов и систем, в совокупности интеллектуальный анализ не показал высокую информативность для данных показателей. Эти показатели имеют малый информативный вес (табл. 2).

Различные степени тяжести состояния с превалированием тяжелой и конечной стадий наблюдались у 42 больных с нарушением когнитивной и моторных функций, обратившихся для стационарного лечения, и у половины из них (52,4%) выявлена генерализованная форма ЦМВИ. К сожалению, ни один из показателей не имеет значения для дифференциальной диагностики органных поражений ЦМВ и других ОИ. Такие состояния, как необъяснимая лихорадка больше месяца, хроническая диарея, похудание, наруше-

ние когнитивной сферы, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, менингеальные симптомы, часто диагностируемые у госпитализированных больных, не являются значимыми и однаково часто могут наблюдаться у больных с ДНК ЦМВ в крови так и без него.

У 3 больных, состояние которых оценивалось как конечная стадия по шкале Memorial-Sloan-Kettering, из спинномозговой жидкости была выделена ДНК ЦМВ. Клинически поражение ЦНС у 2 больных проявлялось диффузным энцефалитом, у 1 выявлялась очаговая симптоматика. Жалобы

Окулист при осмотре глазного дна выявил ЦМВ-ретинит. Уровень CD4 составил 54 кл/мкл, вирусная нагрузка ВИЧ — 289 856 копий/мкл, Вирусная нагрузка ЦМВ в лейкоцитах крови — 25 000 копий. ИФА токсоплазма гондии IgG — отрицательный. Из общего анализа крови: гемоглобин 74 г/л, лейкоциты $0,77 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 67 мм/ч. Установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, IV клиническая стадия без АРВТ. ЦМВ-энцефалит, ЦМВ-ретинит, постоянная лихорадка, хроническая диарея, необъяснимая потеря веса более 10%, анемия. Больной начата терапия Ганцикловиром из расчета 5 мг/кг каж-

Таблица 2

Информативность некоторых клинических и лабораторных показателей у больных с уровнем CD4<100

Table 2

The informative value of some clinical and laboratory parameters in patients with CD4<100

Показатель	ЦМВ ДНК+ (n=22)	ЦМВ ДНК- (n=20)	Значение веса признаков
Стадии 4 по Memorial-Sloan-Kettering	13 (59,1%)	14 (70%)	0,306
Менингеальные симптомы	2 (9%)	0 (0%)	0,283
Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме (медиана)	4,7 log	4,3 log	0,252
Лихорадка	15 (68,2%)	9 (45%)	0,233
Хроническая диарея	13 (59,1%)	11 (55%)	0,222
Рецидивирующие инфекции дыхательных путей	18 (81,8%)	16 (80%)	0,218
Туберкулез легких	3 (13,6%)	6 (30%)	0,212
Потеря веса более 10%	15 (68,2%)	14 (70%)	0,123

больных были на лихорадку, головную боль, тошноту, резкую слабость. У 2 больных были положительные менингеальные симптомы. Отсутствие сознания наблюдалось у 2 больных, состояние мутизма — у 1 больной. Приводим пример клинический пример, в котором назначенная терапия Ганцикловиром оказалась положительный эффект, и в последующем больная была переведена на АРВТ.

Клинический пример. Больная Г., 48 лет поступила на стационарное лечение в соматическую клинику с жалобами на высыпания герпетического характера на правой половине лица, длительную лихорадку, похудание, диарею более 1 месяца, ухудшение зрения. На фоне лечения герпес-зостерной инфекции у больной речь стала невнятной и наступила потеря сознания. Больной впервые установлен диагноз: ВИЧ-инфекция. При проведении МРТ головного мозга обнаружен очаг размерами $71 \times 56 \times 36$ мм с наличием отека с перивентрикулярным поражением обеих полушарий. Анализ спинномозговой жидкости не выявил патологии. ПЦР-диагностика ликвора: ЦМВ — положительный, ВПГ 1/2 типа, токсоплазма гондии, Эпштейна-Барр, туберкулез — отрицательный.

были 12 часов в течение 21 дня, затем переведена на пероральный прием Валганцикловира. Через 28 дней от начала терапии Ганцикловиром начата АРВТ. МРТ головного мозга через 21 приема Ганцикловира показало уменьшение размеров очага до $35 \times 31 \times 31$ мм. Больная выписана из отделения через 45 дней от момента поступления.

При осмотре окулистом у 6 больных с жалобами на ухудшение зрения выявлена патология органа зрения — нейрохориоретинит, у 4 пациентов было поражение на одном глазу, у 2 выявлены изменения на обоих глазах. При этом жалобы на затуманивание зрения были у 3 (50%), плавающие «мушки» перед глазами — у 1 (16,6%), вспышки света — у 2 (33,3%). Острота зрения была снижена и составляла 0,01–0,5. На глазном дне: множественные ватообразные белые очаги с наличием геморрагических участков по ходу сосудов, симптом «языка пламени» положительный, границы диска зрительного нерва размыты, отмечается отечность. У 2 (33,3%) пациентов выявлен витреит, а также начальная сегментарная отслойка сетчатки. У всех больных вирусная нагрузка ЦМВ была больше 100 000 копий/мкл.

В обзорной статье Steininger и соавт. отмечают, что диагностика клинических форм ЦМВИ требует другой стратегии, чем оценка риска реактивации ЦМВ, поскольку причинные отношения должны быть установлены между ЦМВИ и другими оппортунистическими инфекциями. ЦМВ может повторно активироваться в ходе других оппортунистических инфекций, не вызывая заболевание. Параметры, указывающие на репликацию ЦМВ, могут только способствовать дальнейшей оценке возможной манифестации ЦМВ. В статье приведены различные пороговые значения, при которых возможно развитие органных поражений. Следовательно, рассматривать пациента для лечения ЦМВ на основании положительного результата ПЦР из крови подразумевает лечение без какой-либо необходимости каждого третьего и четвертого больных ВИЧ с виремией ЦМВ. А выделение ДНК ЦМВ из спинномозговой жидкости у пациентов с энцефалитом или с ретинитом наиболее информативно для решения о начале терапии Ганциловиром. Erice и соавт. (2003) определили повышенный риск органного поражения ЦМВ у пациентов с уровнем ДНК ЦМВ $>100\,000$ копий/мл [12]. Другие авторы определили, что ДНК ЦМВ в крови в количестве более $4,0 \log_{10}$ в 105 лейкоцитов всегда свидетельствовало о наличие заболевания ЦМВ этиологии (специфичность 100%) [10]. Проведенные нами исследования пока-

зывают, что у 7 больных 1-й группы ДНК ЦМВ в крови было более $4,0 \log_{10}$ в 105 лейкоцитов, или более 100 000 копий у 6 больных, хотя терапия Ганциловиром показана 9 больным (6 с ретинитом и 3 с ЦМВ-энцефалитом). Возможно, органные поражения начинаются при более низких показателях вирусной нагрузки ЦМВ. А 28,3% больных 1-й группы нуждаются в регулярном мониторировании уровня ДНК ЦМВ в крови для начала терапии Ганциловиром.

Таким образом, хотя АРВТ в Узбекистане была внедрена более 15 лет назад, значительное число ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 ниже 100 кл/мкл госпитализируются в отделения с различной степенью когнитивных и моторных нарушений, причем 50–70% больных имеют тяжелую степень нарушений. Не всегда эти состояния обусловлены ЦМВИ. Реактивация ЦМВ происходит у половины больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл, и только третья из них нуждается в проведении лечения Ганциловиром. У $\frac{2}{3}$ пациентов в первые месяцы АРВТ и до полного восстановления клеточного иммунитета все еще остается высокий риск развития заболеваний, вызванных ЦМВИ. По этой причине раннее и своевременное выявление активации ЦМВИ с определением вирусной нагрузки имеет первостепенное значение для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лекции по ВИЧ-инфекциии / под ред. В.В.Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с. [*Lectures on HIV infection* / ed. V.V.Pokrovsky. 2nd ed., Revised. and add. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2018, 848 p. (In Russ.)].
2. Шахгильдян В.И. Герпесвирусные инфекции // ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / под ред. В.В.Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 202–236. [*Shahgildyan V.I. Herpes virus infections. HIV infection and AIDS*. National Leadership / Ed. V.V.Pokrovsky. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2013, pp. 202–236 (In Russ.)].
3. El Fane M., Sodqi M., El Rherbi A., Chakib A., OuladLahsen A. et al. Cytomegalovirus Disease in Patient with HIV Infection // *J. Antimicrob.* 2016. Vol. 2, No. 108. doi: 10.1001/jama.282.23.2220.
4. Heiden D., Ford N., Wilson D., Rodriguez W.R., Margolis T., Janssens B. et al. Cytomegalovirus Retinitis: The Neglected Disease of the AIDS Pandemic // *PLoS Med.* 2007. Vol. 4 (12). e334. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040334>. doi: 10.1371/journal.pmed.0040334.
5. Salmon-Ceron D., Mazeron M.C., Chaput S., Boukli N., Senechal B., Houhou N. et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. 2000. Vol. 14, P. 1041–1049. doi: 10.1097/00002030-200005260-00017.
6. Хижняк Т.В., Астахов Ю.С., Рахманова А.Г. К вопросу о ранней диагностике ЦМВ-ретинита у больных с ВИЧ-инфекцией // *Офтальмологические ведомости*. 2011. Т. 4, № 2. С. 39–45. [Khizhnyak T.V., Astakhov Yu.S., Rakhmanova A.G. To the question of early diagnosis of CMV retinitis in patients with HIV infection. *Ophthalmological sheets*, 2011, Vol. 4, No. 2, pp. 39–45 (In Russ.)].
7. Wei L.L., Park S.S., Sciest D.J. Prevalence of visual symptoms among patients with newly diagnosed cytomegalovirus retinitis // *Retina*. 2002. No. 22. P. 278–282.
8. Steininger Ch., Puchhammer-Stöckl E., Popow-Kraupp Th. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) // *Journal of Clinical Virology*. 2006. Vol. 37. P. 1–9. doi: 10.1016/j.jcv.2006.03.005.

9. Шахгильдян В.И., Тишкевич О.А., Пархоменко Ю.Г., Цветкова О.О., Зюзя Ю.Р., Беляева В.В., Сафонова А.П., Флигиль Д.М. Клинико-морфологическое наблюдение цитомегаловирусного вентрикулоэнцефалита при ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 3. С. 56–59. [Shakhgildyan V.I., Tishkevich O.A., Parkhomenko Yu.G., Tsvetkova O.O., Zyuzya Yu.R., Belyaeva V.V., Safonova A.P., Fligil D.M. Clinical and morphological observation of cytomegalovirus ventriculoencephalitis in HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*, 2010, No 3, pp. 56–59 (In Russ.)].
10. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сафонова А.П., Долгова Е.А., Шипулин Г.А. Клиническая интерпретация молекулярных методов в диагностике цитомегаловирусной инфекции // Молекулярная диагностика ВИЧ. Т. 1, раздел 3. С. 161–167 [Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Yu., Safonova A.P., Dolgova E.A., Shipulin G.A. Clinical interpretation of molecular methods in the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Molecular diagnosis of HIV*, Vol. 1, section 3, pp. 161–167 (In Russ.)].
11. Bowen E.F., Sabin C.A., Wilson P., Griffiths P.D., Davey C.C., Johnson M.A. et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease // AIDS. 1997. Vol. 11. P. 889–893. doi: 10.1097/00002030-199707000-00008.
12. Erice A., Tierney C., Hirsch M. et al. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS clinical trials group protocol 360) // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37. P. 567–578. doi: 10.1086/375843.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 13.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Касимова Раъно Ибраҳимовна — кандидат медицинских наук, свободный соискатель Научно-исследовательского института вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; 700000, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Янгишахар, д. 7; e-mail: Rano_k@list.ru;

Мусабаева Наргиза Эркиновна — базовый докторант PhD Научно-исследовательского института вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; 700000, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Янгишахар, д. 7;

Пулатова Рушания Захидовна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; 700000, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Янгишахар, д. 7.

**Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**

Сообщаем, что открыта подписка на 2020 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина.— **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2020 года (2 выпуска) — **950** руб.