

Полиорганная ЦМВ-патология при ВИЧ инфекции: подходы к терапии.

Милочкина Ю.Н., Папуашвили М.Н.

ГНЦ Институт иммунологии Федерального Управления «Медбиоэкстрем» МЗ РФ.

Введение. Оставаясь основной мировой проблемой среди инфекционных болезней, ВИЧ-инфекция и присоединившиеся к ней оппортунистические заболевания требуют интенсивной и дорогостоящей терапии [8]. Оппортунистические заболевания - основная причина полиорганных поражений и летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией. Развитие и течение смешанных бактериальных и вирусных инфекций на фоне ВИЧ определяют клиническую картину и тяжесть заболевания. Известно что, при отсутствии отягощения преморбидного фона, у пациентов с сохранной иммунной системой генерализация этих инфекций практически невозможна.

Наиболее ранним клиническим показателем прогрессирующего иммунодефицита является кандидоз слизистых оболочек, за ним следуют бактериальные пневмонии, туберкулез легких, герпетические поражения. Кроме того, характерно частое сочетание различных заболеваний, что утяжеляет их течение, затрудняет диагностику и лечение. [5]

Время развития различных оппортунистических инфекций тесно связано с глубиной иммунодефицита и последующими нарушениями гемопоэза.

Инфекции костного мозга, которые приводят к уменьшению гемопоэтического потенциала, обычно вызываются микобактериями, грибами или вирусными инфекциями. Основными симптомами, обусловленными персистенцией оппортунистических инфекций, являются анемия, снижение уровня железа и трансферрина в крови, увеличение концентрации ферритина и фактора некроза опухоли. Более серьезные гематологические нарушения, такие как аплазия красного ростка и гемофагоцитический синдром, наблюдаются при инфицировании парвовирусом-В19 или микобактериями [2]. У ВИЧ-инфицированных пациентов оппортунистические инфекции представляют сильную угрозу для жизни, поэтому необходимо проведение интенсивного лекарственного лечения и регулярной профилактики [7]. Многие оппортунистические агенты становятся резистентными к применяемому лечению [5].

С учетом того факта, что стандартные схемы химиотерапии не обладают абсолютной эффективностью и из-за своей дороговизны недоступны большинству пациентов (особенно в странах, испытывающих экономические трудности), актуальными являются исследования, направленные на поиск альтернативных схем терапии ВИЧ и оппортунистических инфекций.[4]

ЦМВ - оппортунистическая инфекция. Оппортунистические инфекции имеют протозойную, грибковую, бактериальную и вирусную природу. Лидирующей по частоте и значимости среди оппортуни-

стических вирусных инфекций является цитомегаловирусная инфекция. ЦМВ является независимым маркером заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Поэтому цитомегаловирусные поражения ЦНС, желудочно-кишечного тракта, легких, глаз занимают одно из первых мест среди причин смерти больных [5,9].

Цитомегаловирус (ЦМВ) входит в семейство Herpesviridae. Деление представителей Herpesviridae на подсемейства основано на их биологических свойствах. ЦМВ (Cytomegalovirus hominis) относится к бета-герпесвирусам – медленно размножающимся вирусам, он вызывает цитомегалию клеток и латентную инфекцию. Диаметр вирусной частицы (вириона) около 180 нм. В центре вириона находится двенадцатигранный нуклеокапсид, содержащий генетическую информацию - двухнитевую ДНК вируса. ЦМВ поражает самые разнообразные клетки, излюбленными мишенями вируса являются лейкоциты (лимфоциты, моноциты), эпителиальные клетки (дыхательных путей, слюнных желез, почек). В результате цитопатогенного действия вируса клетка увеличивается в 3-4 раза по сравнению с нормальными клетками, при этом ядерно-цитоплазматическое соотношение не изменяется. 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» [1, 10].

В подавляющем большинстве случаев при наличии относительно стабильного иммунного статуса цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных характеризуется вирусносительством без клинических симптомов,

По мнению ряда исследователей, клинически выраженная ЦМВ отмечается в 20-40%, у больных СПИДом, вызывая при этом полиорганные поражения. В то же время установить истинную частоту и клинический облик манифестных форм ЦМВ чрезвычайно трудно, т.к. многие клинические признаки этой инфекции неспецифичны и часто ЦМВИ протекает под маской других нозологических форм или в сочетании с ними [6].

При тяжелой иммуносупрессии развиваются генерализованные формы с неблагоприятным течением, что нередко является непосредственной причиной летальных исходов.

Заболевание, обусловленное ЦМВ, начинается незаметно, так как до 35% ВИЧ-инфицированных пациентов являются латентными носителями вируса

цитомегалии.

Центральная нервная система поражается у 20% пациентов в виде подострого энцефалита, менингоэнцефалита, миелита, полирадикулопатии, полинейропатии нижних конечностей [6].

Последние исследования показали, что в основе СПИД-деменции лежит сочетанное поражение головного мозга ВИЧ и ЦМВ в виде микроскопических инфарктов коры головного мозга, вентрикулоэнцефалита с исходом в некротическое поражение черепномозговых нервов и паравентрикулярной паренхимы [5].

Известно, что ЦМВ является не только оппортунистом ВИЧ-инфекции, но и способствует его прогрессированию, помогая проникать вирусу иммунодефицита человека в CD4-рецепторные Т-лимфоциты хелперы с помощью белка US-28, кодируемого ЦМВ. В свою очередь оболочечный белок ВИЧ-1, гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа (gp120), активирует вирус цитомегалии [6].

В нашей практике клинические проявления ЦМВ-инфекции встречались как язвенно-некротическое поражение желудочно-кишечного тракта (эзофагит, энтероколит), типичными жалобами у таких больных были лихорадка, диарея, похудание, анорексия. При обследовании на ректороманоскопии определялись диффузные геморрагии в подслизистой оболочке и диффузное изъязвление слизистой; при офтальмоскопии наблюдались поражения органов зрения с проявлениями изменений на сетчатке и сосудистой оболочке глаза. У 50% ВИЧ-инфицированных больных с ЦМВ развивались ЦМВ-ретиниты. Хореоретинит обычно диагностировался у пациентов с глубоким иммунодефицитом на фоне других поражений при генерализации цитомегаловирусной инфекции.

При офтальмоскопическом исследовании мы так же обнаруживали зону некроза сетчатки, белого цвета, с отеком и геморрагиями окружающей ткани сетчатки, а так же закупоркой ее сосудов и инфильтрацией стенок сосудов. Были описаны случаи, когда в результате полной атрофии зрительного нерва или тотальной отслойки сетчатки ЦМВ инфекция приводила к полной потере зрения у больных [5].

При серологическом методе диагностики, диагноз свежеприобретенной ЦМВ определяется по наличию сероконверсии, т.е., появлению антител у ранее серонегативного индивидуума. Если у ранее инфицированных лиц происходит рост титров IgM, то можно предположить суперинфекцию тем же штаммом или реинфекцию другим штаммом ЦМВ.

Таким образом, ЦМВ является одним из самых тяжелых оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, наиболее агрессивное течение ЦМВИ отмечено на более продвинутых стадиях ВИЧ: преСПИД и СПИД.

Клинический пример: Пациентка Л., 42 лет, наблюдается в отделении клиники института иммунологии с сентября 1991 года. Впервые антитела к ВИЧ обнаружены в марте 1991 при обследовании в отоларингологическом отделении по поводу хронического гайморита. За период с 1991-1993 гг. больная не-

однократно ложилась в отделение инфекции иммунной системы в связи с ухудшением самочувствия из-за обострения опоясывающего лишая. У пациентки наблюдались слабость, папулезные высыпания на коже спины и бедер, повышение температуры тела, потливость в ночное время, повышенная утомляемость. В нашем отделении с периодичностью 1 раз в 3-4 месяца проводилась интенсивная противовирусная (зовираксом) и иммуномодулирующая терапия (лейкинфероном, иммуноглобулинами) и симптоматическое лечение. С декабря 1990 г по март 1993 г у пациентки отмечено 8 рецидивов герпетической инфекции. Эффективность проводимой терапии оценивалась как кратковременная. В мае 1993 года пациентка отметила значительное ухудшение зрения на левом глазу, искажение очертаний предметов, дефекты поля зрения, «боль в глазах», мелькание «мушек» перед глазами. Офтальмологом был поставлен диагноз: цитомегаловирусный ретинит. Проводилось противовирусное лечение ганцикловиром и гипопармином с кратковременным эффектом. В 1994-1999 гг пациентка находилась за границей, от рекомендованного нами противовирусного лечения отказывалась. За последние 3 года наблюдения на фоне ЦМВИ нами отмечено также возможное развитие у данной больной склерозирующего холангита, нефрита, панкреатита, пневмонии.

В настоящее время для лечения цитомегаловирусного хориоретинита, кроме традиционных ганцикловира и фоскарнета, фирмой Pharmacia & Upjohn (США) разработан новый препарат сидофовир (наиболее эффективен при резистентных к ганцикловиру формах). Сидофовир это нуклеотидный аналог, действующий непосредственно на ДНК цитомегаловируса.

Целью проведенного нами исследования явилась оценка эффективности антигерпетической активности сидофовира при рекуррентных ЦМВ-ретинитах, эзофагитах, колитах у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. При проведении скринингового исследования на наличие герпесвирусных инфекций среди пациентов отделения инфекции иммунной системы клиники ГНЦ Института иммунологии за последние 4 года по отношению к предшествующему 10-летнему периоду наблюдения было отмечено значительное увеличение числа пациентов, страдающих герпесвирусными инфекциями, на основании клинических проявлений того или иного заболевания, подтвержденного впоследствии лабораторно (Табл. 1) [3].

Характеристика больных. В исследование по оценке эффективности антигерпетической активности сидофовира были включены 10 пациентов (6 мужчин, 4 женщины) с различными стадиями ВИЧ инфекции. Возраст пациентов варьировал от 28 до 46 лет (средний возраст 40 лет). Давность установления диагноза «ВИЧ-инфекция» составляла от 3 до 12 лет, в среднем 5,8 лет. Из анамнеза установлено, что 9 пациентов были инфицированы при половых контак-

тах с ВИЧ-инфицированным партнером, 1- через внутривенные инъекции.

Критериями включения в исследование были наличие острых и хронических форм ЦМВ инфекции, которые клинически проявлялись как ЦМВ-ретиниты, ЦМВ-эзофагиты и колиты, так же на этапе скрининга определялись в сыворотке крови титры иммуноглобулинов (IgG и IgM)- маркеров острой и хронических форм ЦМВ-инфекции – у не леченных против ЦМВ пациентов.

Схема лечения Сидофовир+Пробенецид (С+П). Сидофовир (Вистид, CDV) – ациклический нуклеотид близкий к цитозину, обладающий мощной и продолжительной активностью в отношении ЦМВ и герпесвирусов в целом. Сидофовир (CDV) вводили внутривенно капельно (в течение 1 часа) из расчета 5мг/кг веса тела пациента в 100,0 мл физраствора. Проводили три курса терапии сидофовиром 1 раз в неделю.

С целью снижения нефротоксического эффекта сидофовира в схему лечения дополнительно применялся пробенецид (2 г, перорально) с внутривенным введением в физиологическом растворе (1000 мл) до и после инфузии сидофовира. Пробенецид – препарат из группы сульфаниламидов, Широко используется как урикозурический агент при подагре. Подавляет реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и таким образом усиливает ее выведение. Кроме того пробенецид может задерживать экскрецию почками других лекарственных средств, повышая их концентрацию в плазме крови.

Исследование проводилось с биохимическим монитором функции почек (определялись уровень мочевины, мочевой кислоты, креатинина, клиренса креатинина). Так же был запрещен прием нефротоксических препаратов за 14 дней до инфузии, за 3 дня исключались из рациона шоколад, кофе, алкоголь, дополнительно пациентам необходимо было за день и в день инфузии употреблять большое количество жидкости (до 5 л в день).

Результаты и обсуждение. Все пациенты отмечали хорошую переносимость комплексной (С+П)-терапии. В динамике в иммуноферментном анализе (Табл. 2) у всех пациентов, участвующих в исследовании, отмечено значительное снижение титров иммуноглобулинов класса М (маркеров острой инфекции) с одновременным увеличением иммуноглобулинов класса G (маркеров хронической инфекции) через 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения. За счет повышения титров антител происходит усиление иммунного ответа.

При проведении динамического иммунологического обследования (до терапии и через 6-12 месяцев по окончании терапии) была отмечена положительная динамика у 7 пациентов (1, 2, 4, 5, 9, 10) с увеличением всех субпопуляций лимфоцитов клеточного звена иммунитета (Табл. 3). У пациента № 6 отмечено увеличение показателей через 6 месяцев по окончании терапии с последующим снижением значений параметров клеточного звена. У пациента №.8, наоборот, через 6 месяцев была зарегистриро-

вана отрицательная динамика, с последующим увеличением (через 12 месяцев) показателей. У пациента № 3 наблюдалось дальнейшее снижение иммунного статуса.

Относительно гуморального звена иммунитета следует подчеркнуть, что продукция иммуноглобулинов всех классов оставалась неизменно стабильной при прогредиентном снижении CD19-популяционных В-лимфоцитов. После проведения курса (С+П)-терапии концентрации иммуноглобулинов всех классов существенно не изменялись, однако содержание CD19-положительных В-лимфоцитов в крови увеличивалось в 1-1,5 раза в абсолютных значениях (Табл. 4). Можно предположить, что восполнение гуморального звена иммунитета CD19-положительных В-лимфоцитами до нормальных величин способно обеспечить продукцию более «качественных» иммуноглобулинов.

Выводы. Проведенная нами комплексная терапия сидофовиром и пробенецидом, направленная на лечение ЦМВ-ретинитов, эзофагитов и колитов, продемонстрировала высокую антигерпетическую эффективность, результатом которой явилась выраженная положительная динамика у ВИЧ-инфицированных больных после проведения курса. В 80% случаях удалось достичь стойкой ремиссии (до 15 месяцев). Следует отметить для сравнения, что у 50% из них (4 человека) до проведения комплексной (С+П)-терапии количество рецидивов ЦМВ-ретинитов, эзофагитов и колитов отмечены от 2 до 8 раз в год.

Литература:

1. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / М.: Рарогъ, 1996.
2. Папуашвили М.Н. Клинико-эпидемиологический анализ ВИЧ и оппортунистических инфекций. Алгоритмы диагностики и прогнозирования// Иммунопатология, иммунология, аллергология. № 4.- 2002
3. Папуашвили М.Н. Клинико-иммунологический мониторинг ВИЧ-инфицированных пациентов (иммунный статус и алгоритмы альтернативных схем терапии) / Дисс. д. м. н., Москва, 2002.
4. Папуашвили М.Н. Современная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции и проблемы, связанные с ней / Аллергология и иммунология. Т.3., № 3, 2002.
5. Покровский В.В., Ермак Е.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение./ М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.
6. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение / СПб: Из-во ССЗ, 2000
7. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А. СПИД./ М.: Народная академия культуры и общечеловеческих ценностей, 1992
8. Approaches to Development of Broadly Protective HIV Vaccines/ UNAIDS VAC Meeting report. AIDS; No 6; V15: W1-W25.-2000

9. Broder S., Merigan T.C., Bolognesi D. Textbook of AIDS Medicine. 1994. P.359-371.

10. Zuckerman J.N., Banatvala J.E., Pattison J.R. Principles and practice of clinical virology. Brisbane-Singapore-Toronto: John Willey and Sons, 2000. – 607 p.

Таблица №1. Частота герпесвирусных инфекций (отделение инфекции иммунной системы ГНЦ институт иммунологии).

Вирусные инфекции	Всего 62 пациента		Всего 282 пациента	
	1986-1996 гг.		1997-2001 гг.	
	Абс	%	Абс	%
ВПГ-1, ВПГ-2	9	14,5	116	41,1
Герпес зостер	6	9,7	24	8,5
ВЭБ	2	3,2	17	6
ЦМВ	3	4,8	95	33,7

Таблица №2 Титры антител в крови пациентов к вирусу цитомегалии. *В скобках обозначены диагностические пороги.

Номер пациента	до лечения		через 6 мес.		через 12 мес.	
	IgM (0,23)*	IgG (0,456)	IgM (0,23)	IgG (0,456)	IgM (0,23)	IgG (0,456)
1	0,215	2,432	0,175	3,5	0,186	2,526
2	0,581	0,48	0,415	0,492	0,376	0,736
3	0,281	0,919	0,273	1,895	0,281	0,919
4	0,775	2,339	0,338	2,442	0,241	1,84
5	0,133	1,215	0,229	3,343	0,19	0,647
6	0,419	2,501	0,284	3,033	0,22	2,415
7	0,251	1,301	0,302	1,948	0,45	1,583
8	0,154	0,883	0,25	1,38	0,225	0,645
9	0,227	3,5	0,226	2,787	0,344	2,85
10	0,452	3,5	0,32	2,852	0,28	2,63

Таблица №3 Монитор клеточного звена иммунитета на фоне С+П терапии.

№	Терапия	Лейк.	Лимф%	Лимф	CD3+ %	CD3+,	CD4+%	CD4+	CD8+%	CD8+
				абс		абс		абс		абс
1	до	2600	35	910	53	482	10	91	38	345
	6 мес.	2800	43	1204	67	806	14	168	48	577
	12 мес	3600	24	867	61	527	17	146	40	345
2	до	4400	54	2376	42	997	5	118	34	807
	6 мес.	3600	41	1476	70	1033	29	428	38	560
	12 мес	4700	43	2021	76	1535	17	343	46	929
3	до	5800	38	2204	74	1630	17	374	60	1322
	6 мес.	4700	39	1833	72	1319	17	311	56	1026
	12 мес	6000	30	1800	72	1296	13	234	47	1846
4	до	4500	42,5	1912	41	784	20	382	24	458
	6 мес.	8000	36	2880	65	1872	32	921	45	1296
	12 мес	7700	52	4004	60	2402	20	800	40	1601
5	до	9700	17	1649	62	1022	33	544	30	494
	6 мес.	6400	34	2176	83	1806	32	696	51	1109
	12 мес	6700	34	2278	85	1936	35	797	49	1116
6	до	6100	38	2318	61	1413	18	417	48	1112
	6 мес.	5500	46	2530	86	2175	14	354	57	1442
	12 мес	4900	34	1666	78	1299	18	299	58	966
7	до	7200	30	2160	49	1058	23	496	31	669
	6 мес.	9400	36	3384	64	2165	29	981	39	1319
	12 мес	8400	38	3192	70	2234	24	766	22	702
8	до	8500	11	935	42	392	5	46	38	355
	6 мес.	3100	16	496	66	327	12	59	42	208
	12 мес	3600	26	936	58	542	13	121	38	305
9	до	3800	20	760	56	426	13	99	29	220
	6 мес.	4200	26	1092	60	655	15	164	30	328
	12 мес	5000	26	1300	81	1053	14	182	45	585
10	до	5100	25	1275	46	586	6	76	29	369
	6 мес.	4700	32	1504	53	797	30	451	19	285
	12 мес	6900	27	1863	69	1285	44	819	29	540

Таблица №4 Монитор гуморального звена иммунитета на фоне С+П терапии.

№	Терапия	Лейк.	Лимф%	Лимф абс	CD19+ %	CD19+ абс
1	до	2600	35	910	5	45
	6 мес.	2800	43	1204	19	228
	12 мес	3600	24	867	15	129
2	до	4400	54	2376	2	47
	6 мес.	3600	41	1476	6	88
	12 мес	4700	43	2021	5	101
3	до	5800	38	2204	4	110
	6 мес.	4700	39	1833	8	146
	12 мес	6000	30	1800	5	90
4	до	4500	42,5	1912	9	172
	6 мес.	8000	36	2880	8	230
	12 мес	7700	52	4004	13	520
5	до	9700	17	1649	8	131
	6 мес.	6400	34	2176	9	195
	12 мес	6700	34	2278	9	205
6	до	6100	38	2318	5	115
	6 мес.	5500	46	2530	3	75
	12 мес	4900	34	1666	4	66
7	до	7200	30	2160	4	86
	6 мес.	9400	36	3384	12	406
	12 мес	8400	38	3192	5	153
8	до	8500	11	935	6	56
	6 мес.	3100	16	496	10	49
	12 мес	3600	26	936	8	74
9	до	3800	20	760	6	45
	6 мес.	4200	26	1092	5	60
	12 мес	5000	26	1300	5	66
10	до	5100	25	1275	12	153
	6 мес.	4700	32	1504	11	165
	12 мес	6900	27	1863	13	242