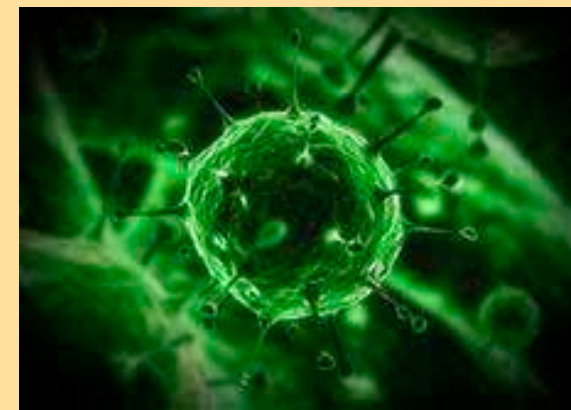




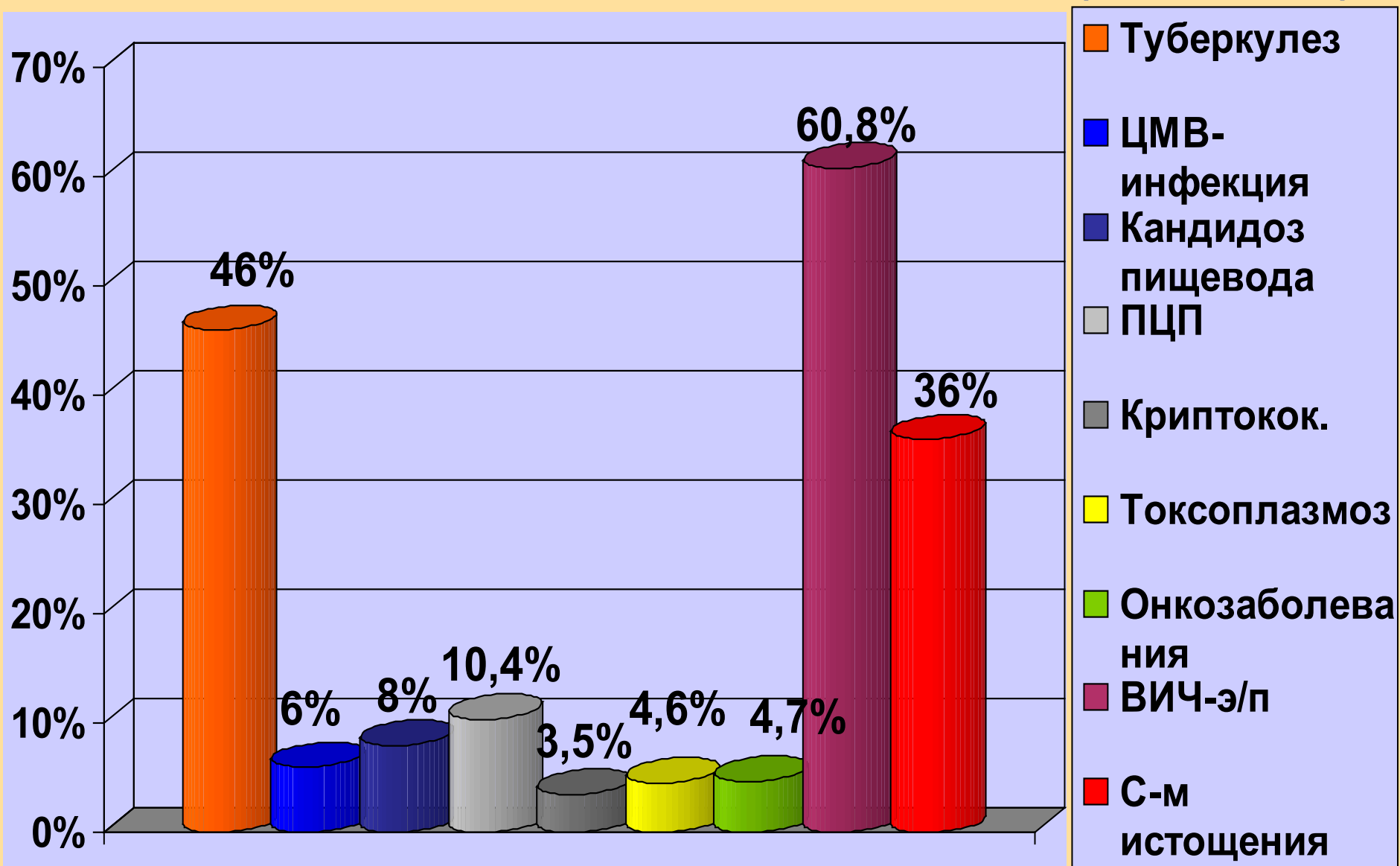
*Международный конгресс  
«Женщина, ребенок и ВИЧ»  
8-10 октября 2012 г.  
Санкт-Петербург, Россия*

# **Цитомегаловирусная инфекция у больных с ВИЧ**

Степанова Е.В., Леонова О.Н.,  
Кабанова В.И.



# Опportunистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в СПб (ст. 4В-5)



# СЕМЕЙСТВО HERPETOVIDAE

- **ПОДСЕМЕЙСТВО  $\alpha$**

- HV 1, 2 - HSV 1, 2 (ВПГ 1, 2)
- HV 3 - VZV (ВГ 3, ВЗВ)

- **ПОДСЕМЕЙСТВО  $\beta$**

- HV 5 - CMV (ЦМВ)
- HV 6
- HV 7

- **ПОДСЕМЕЙСТВО  $\gamma$**

- HV 4 - EBV (ВЭБ)
- HV 8 - KSHV

# ЦМВИ у больных с ВИЧ-инфекцией

- Поражение ЦНС (энцефалит)
- Поражение глаз (ретинит)
- Язвенное поражение слизистой полости рта
- Поражение пищевода (эзофагит)
- Хроническая диарея (колит)
- Поражение легких (пневмонит)
- Поражение печени, почек
- Поражение надпочечников

# *ЦМВ - энцефалит*

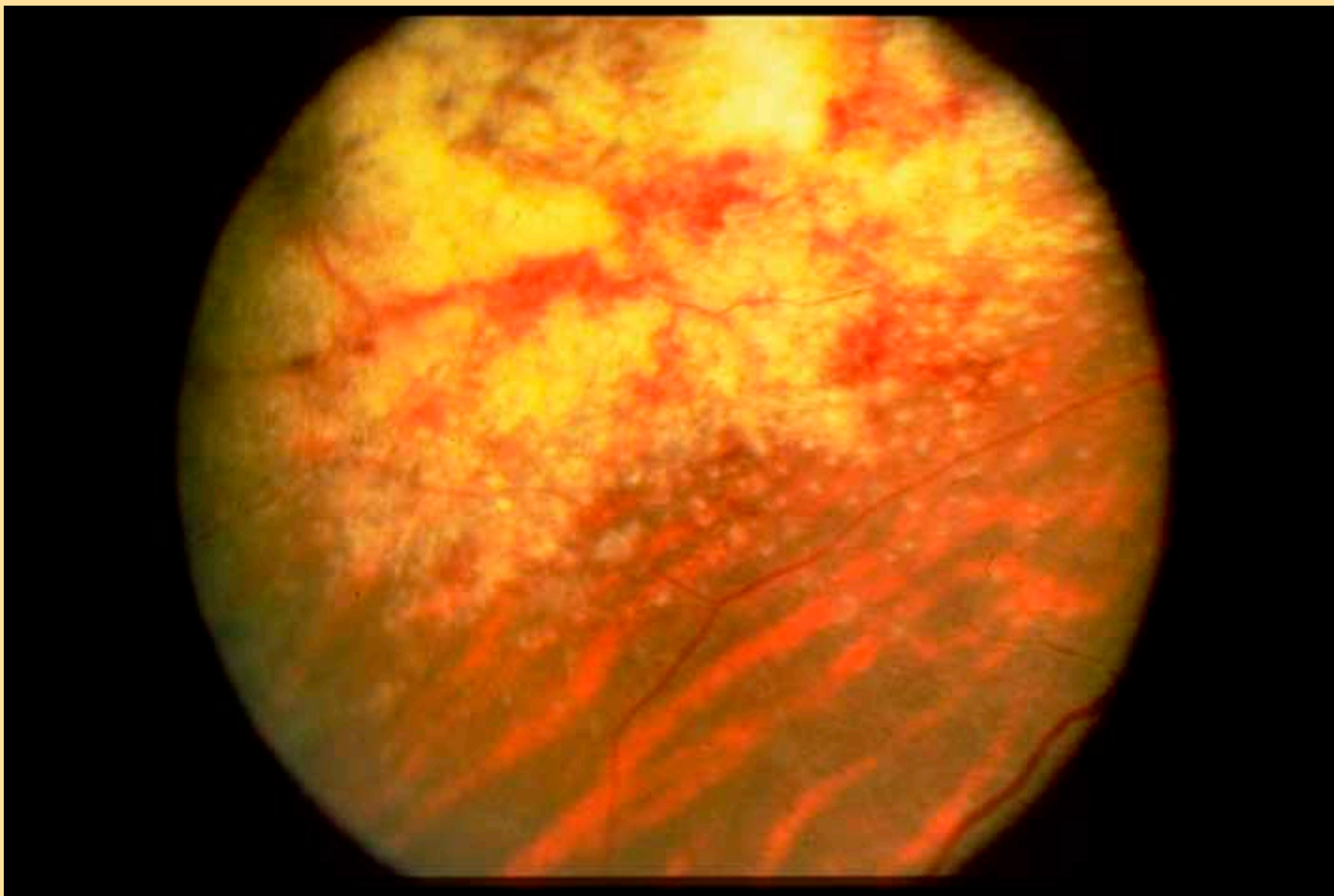
- число лимфоцитов CD4  $<50$  мкл<sup>-1</sup>.
- Клиника СПИД-деменции
- Энцефалит – подострый, агрессивный
- часто быстро прогрессирующий, нарушение функции черепных нервов, нистагм, атаксия, головная боль с лихорадкой  $\pm$  ЦМВ ретинит
- Наряду с тяжелыми энцефалитами может развиваться вялотекущая энцефалопатия, заканчивающаяся слабоумием, полирадикуломиелопатией
- При исследовании СМЖ - лимфоцитарный плеоцитоз, повышение глюкозы, белка
- Описаны периферические нейропатии, протекающие по типу синдрома Гийена-Барре. Заболевание может прогрессировать в течение нескольких недель и заканчиваться параплегией.
- Возможны васкулиты, тромбоцитопения и др.
- МРТ, КТ – неспецифические нарушения, характерны субэпендимальные изменения с венрикулитом, перивентрикулярные сливные очаги с усилением контраста
- П/морф: деструктивный венрикулит, паравентрикулит с распространением на подкорку.

- Прогноз при генерализованной форме ЦМВИ, протекающей с поражением ЦНС, чрезвычайно серьезный
- У больных с ВИЧ-инфекцией цитомегаловирусный менингоэнцефалит может быть одной из причин смерти

# ЦМВ - хориоретинит

- На поздних стадиях ВИЧ у 20-25%, м.б. ранним симптомом, реактивация ЦМВ при тяжелой иммуносупрессии ( $CD4 < 50 \text{ мкл}^{-1}$  )
- Клиника: острое и подострое нарушение зрения, нечеткость, ослабление зрения, мушки, потеря центрального зрения, последовательно оба глаза, появление плавающих пятен в одном глазу
- не характерны боль, жжение, слезотечение, раздражение конъюнктивы
- Осмотр глазного дна – **НУЖНО ПРОВЕСТИ В ТОТ ЖЕ ДЕНЬ НЕМЕДЛЕННО!** Выявляются очаги с экссудатом и кровоизлияниями, зона некроза белого цвета с отеком, геморрагиями, атрофия сетчатки. У 50% - «ватные пятна» - поверхностные поражения сетчатки

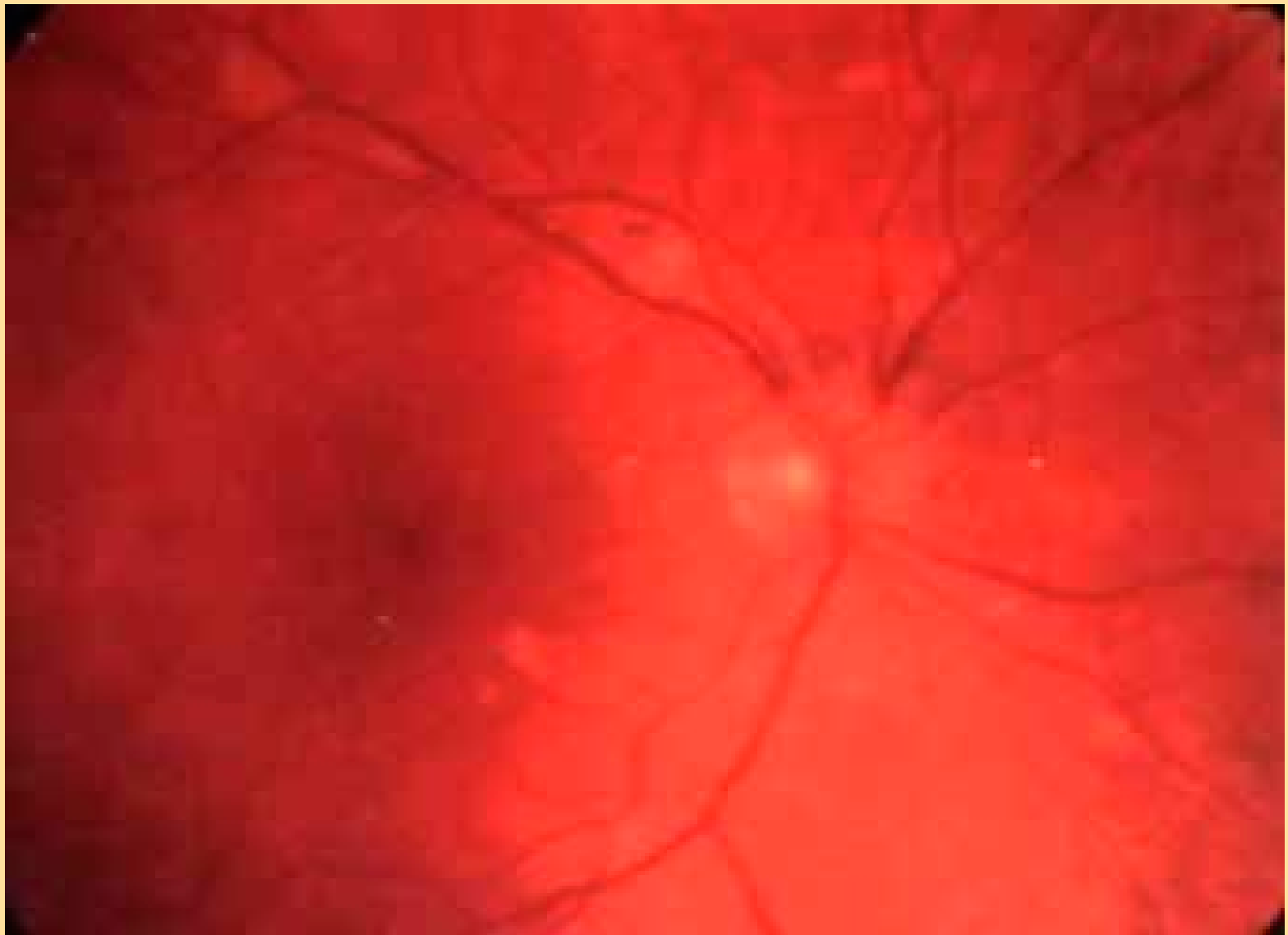
# ЦМВ ретинит







**ЦМВ-ретинит  
(некроз сетчатки, геморрагии,  
атрофия зрительного нерва)**



**ЦМВ-ретинит**

## Рекомендации больным с ВИЧ-инфекцией

- регулярное офтальмологическое обследование (особенно при снижении CD4 лимфоцитов менее 50 кл/мкл)
- пациенты, у которых повысился иммунный статус более 100 кл/мкл на фоне лечения могут проходить осмотр офтальмологом 1 раз в 3 месяца

# ЦМВ: эзофагит, колит, энтерит

- **ЧАСТОТА:** 5-10%
- **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:**
  - эзофагит – множественные неглубокие язвы в дистальном отделе пищевода
  - колит и/или энтерит;
    - в кале лейкоциты, иногда кровь;
    - спастические боли в животе; лихорадка;
    - частый жидкий стул, может быть с примесью крови;
    - возможно язвенно-некротическое поражение желудочно-кишечного тракта, которое может привести к перфорации и кровотечению

# ЦМВ: эзофагит, энтерит/колит

- **ДИАГНОСТИКА:**

- Эндоскопическая диагностика (ЭФГДС, колоноскопия)
- Биопсия (со дна язвенного поражения)
- КТ
  
- Нельзя поставить диагноз лишь на основании обнаружения маркеров ЦМВ инфекции в анализах крови или кала, необходима биопсия

# ЦМВ поражение легких - пневмонит

- Поздние стадии ВИЧ-инфекции
- ТЕЧЕНИЕ: подострое или хроническое
- ТИПИЧНЫЙ СИМПТОМ: интерстициальные инфильтраты

# ЦМВ поражение легких - пневмонит

- ДИАГНОСТИКА:
  - вирус обнаруживается в смывах с поверхности бронхов у 20–50% больных;
  - для постановки диагноза ЦМВ пневмонита: наличие ЦМВ в цитологических образцах или биоптате легочной ткани (характерные внутриядерные включения), прогрессирующее течение заболевания, отсутствие других возбудителей, способных вызвать поражение легких

# Генерализованная ЦМВИ

- может развиться тяжелое поражение надпочечников (в виде очаговых коагуляционных некрозов коркового и мозгового слоев с наличием в местах некрозов цитомегалоклеток),
- гепатит, склерозирующий холангит, нефрит, миокардит, панкреатит, пневмонит, энцефалит
- панцитопения



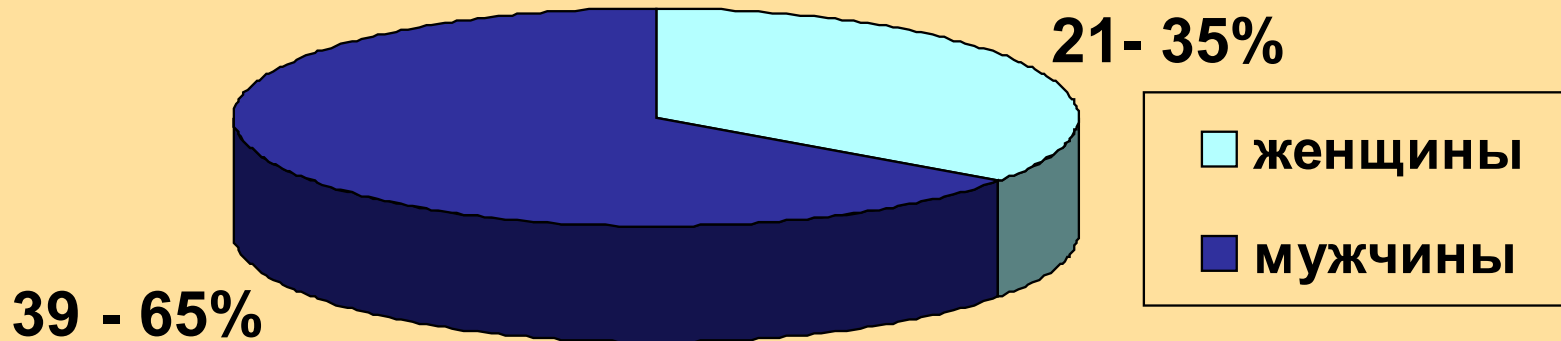
- ЦМВ может играть роль в развитии заболеваний половых органов женщин, с обнаружением вируса в шейке матки, эндометрии, яичниках, маточных трубах

# Диагностика ЦМВ-инфекции

- Культуральный метод
- Серологический (Ig M, IgG) – ИФА -  
диагностически не значимы
- ПЦР качественный и количественный анализ  
ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях  
(кровь, ликвор, внутриглазная жидкость и др.)
- Биопсия мозга, печени (при генерализации) –  
иммуногистохимический метод – Аг
- Микроскопический

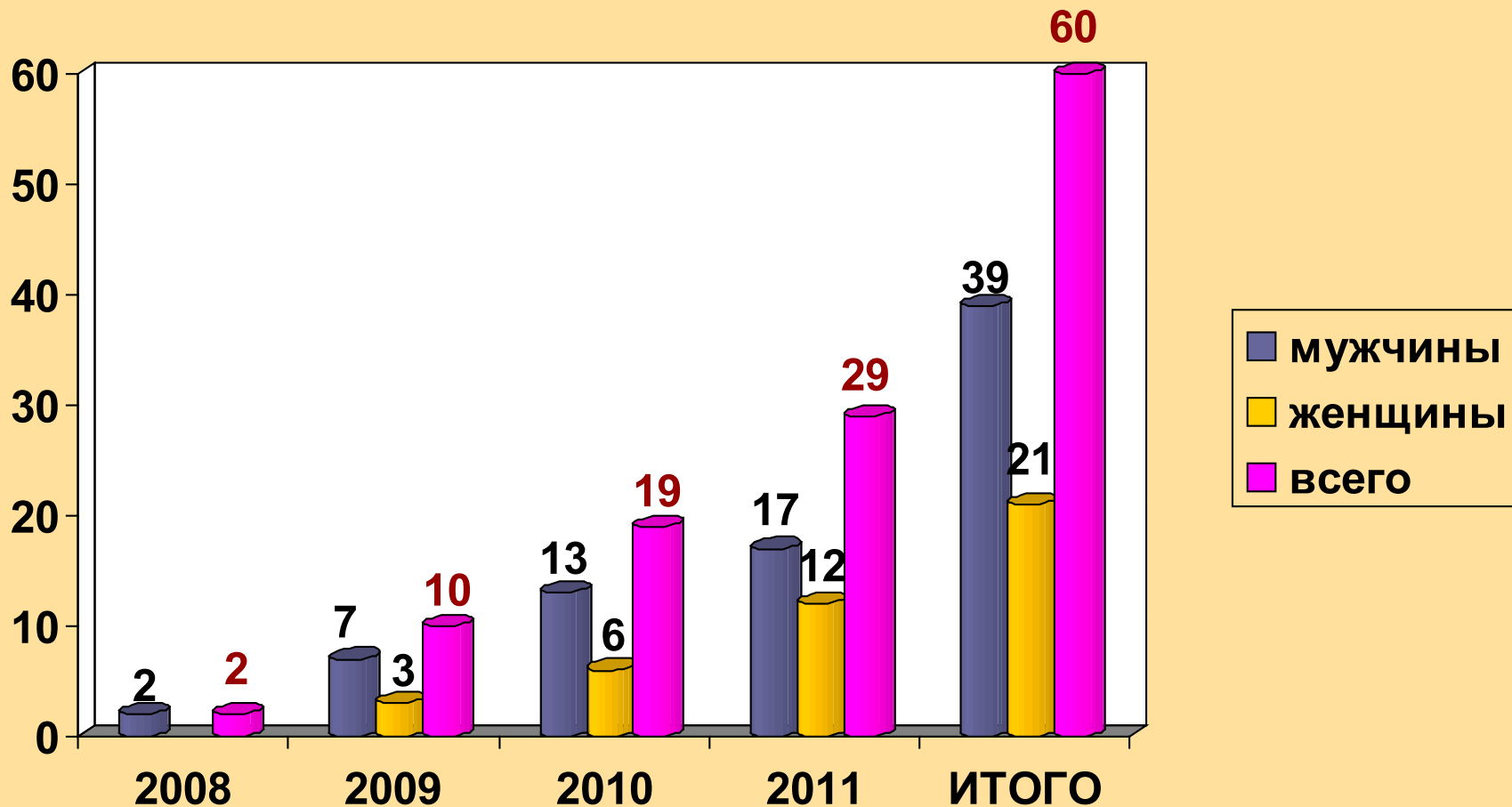
# СПб Центр СПИД 2008-2011 гг.

- 60 больных с ЦМВИ
- Средний возраст 34 года



Выявлены в 2000 – 2011 гг.  
приблизительные сроки заражения 5-10 лет

# Характеристика ВИЧ-инфицированных с ЦМВИ



## Характеристика больных с ЦМВ и ВИЧ-инфекцией, лечившихся в стационаре в 2008 – 2011 гг.

	Женщины n = 21	Мужчины n = 39	Всего n = 60
Средний возраст	33,1 24 – 47 лет	35,0 25 – 48 лет	34,0 24 – 48 лет
Потребители наркотиков	14 – 66,7%	25 – 64,1%	39 – 65%
Злоупотребление алкоголем	4 – 19,3%	3 – 7,7%	7 – 11,7%

Все больные были в ст. 4В

Назначена ВААРТ – 45 чел

6 – бросили прием

38-ми – назначена недавно

# Лабораторные показатели

Показатель		
CD4	56,5±0,81	ж 63,8 ±1,62 м 49,2 ±1,02
	<50кл/мкл – 73% >50кл/мкл – 27%	
ВН	>100000коп/мл – 75%	38% > 1млн.
	1192766,6 ±478296,4	
Нв	105,2 ±3,01 г/л	
Тромбоциты	106,4 ±12,14x10 <sup>9</sup> /L	

# Вторичные и оппортунистические заболевания

Заболевания	Женщины n=21	Мужчины n=39	Всего n=60
Туберкулез	4,8	10,3	5 - 8,3%
Токсоплазмоз	9,5	12,8	7 – 11,7%
ПЦП	0	23,1	9 – 15%
Кандидоз	90,5	94,9	56 – 93,3%
Криптококковая инфекция	4,8	2,6	2 – 3,3%
Онкологические заб.	4,8	18,0	8 – 13,4%
ХВГ	81,0	66,7	58 – 96,7%



# Формы цитомегаловирусной инфекции

Форма ЦМВИ	Женщины n= 21	Мужчины n= 39	Итого n= 60	
	абс - %	абс - %	абс. к-во	%
Генерализованная в т.ч. с хориоретинитом	<b>8 – 38,0</b> 3	<b>20 – 51,3</b> 7	<b>28</b> 10	<b>46,7</b>
Хориоретинит	6 – 28,6	5 – 12,8	11	<b>18,3</b>
Менингоэнцефалит + хориоретинит	1 – 4,8	0	1	1,7
Пневмонит+хориоретинит	1 – 4,8	0	1	1,7
<b>Хориоретинит всего</b>	<b>11 – 52,4</b>	<b>12 – 30,8</b>	<b>23</b>	<b>38,3</b>
<b>Менингоэнцефалит</b>	<b>4 – 19,1</b>	<b>4 – 10,3</b>	8	<b>13,3</b>
Пневмонит	1 – 4,8	1 – 2,6	2	3,3
Поражение ЖКТ	1 – 4,8	1 – 2,6	2	3,3

# Диагностика ЦМВИ

- ПЦР (колич., кач.) в крови – 92,7%
- СМЖ, промывные воды, моча – 58%

- Умерло – 18 чел. - 30%
- ЦМВИ генерализованная – 15 – 25%

Четырем больным диагноз  
не удалось поставить при жизни

# Основные причины смерти больных с ВИЧ с ЦМВ инфекциями, лечившихся в стационаре

Причины	Кол-во больных n = 18
Генерализованная ЦМВИ	15
Криптококковый менингоэнцефалит	2
Токсоплазменный м/энцефалит	3
Пневмоцистная пневмония	1
Лимфома Ходжкина	1
Кандидоз (генерализованный, тяжелый псевдомембранозный колит)	5
ХГС,В с декомпенсированным циррозом печени	2
Генерализованный туберкулез	1

- Лечение ЦМВИ – 38 чел.
- Положительный эффект – 34 чел. – 89,5%

# Чувствительность ГВ к противовирусным препаратам

## 1 группа – аналоги нуклеозидов

Ацикловир	ВПГ, ВЗВ, ВЭБ
Валацикловир	ВПГ, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ
Фамцикловир пенцикловир	ВПГ, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ
Ганцикловир Валганцикловир	ВПГ, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, ВГ 6

# Чувствительность ГВ к противовирусным препаратам

## 2 группа – аналоги пирофосфата

Фоскарнет	ВПГ, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, ВГ 6
-----------	--------------------------

## 3 группа – аналоги нуклеотидов

Адефовир	ВПГ, ЦМВ, ВГ 6
Цидофовир	ВПГ, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, ВГ 6

# Лечение ЦМВ ретинита

## Предпочтительная терапия

- валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в день в течение 14-21 дня, затем 1 раз в сутки

*При угрозе потери зрения -внутриглазной имплантант ганцикловира*



## Альтернативная терапия

- **ганцикловир** 5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня, затем 5 мг/кг внутривенно 1 раз в день или ганцикловир 5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов в течение 14-21 дня, затем валганцикловир 900 мг внутрь 1 раз в сутки или
- **фоскарнет** 60 мг/кг внутривенно каждые 8 часов или 90мг/кг каждые 12 часов в течение 14-21 дня, затем 90-120 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки или
- **цидофовир** 5 мг/кг в 1 раз неделю внутривенно дважды, затем 5 мг/кг 1 раз в 2 недели (+ пробенецид).

## Вторичная профилактика ЦМВ ретинита

- Валганцикловир 900 мг внутрь 1 раз в сутки или
- внутриглазной имплантант ганцикловира (подлежит замене каждые 6-8 месяцев) + валганцикловир 900 мг внутрь 1 раз в сутки до восстановления иммунитета

# ЦМВ-эзофагит или колит ПНЕВМОНИТ

## Предпочтительная терапия

- Ганцикловир или фоскарнет внутривенно в течение 21-28 дней или до исчезновения симптомов
- При легкой форме заболевания можно использовать ганцикловир внутрь

# Неврологическая форма

## Предпочтительная терапия

Рекомендуется комбинация ганцикловира 5 мг/кг и фоскарнета 90 мг/кг 2 раза в сутки в/в

Лечение продолжается до значительного улучшения состояния и исчезновения симптомов

## Поддерживающая терапия

валганцикловир внутрь + фоскарнет внутривенно

## Рекомендации по лечению ЦМВ инфекции у больных ВИЧ-инфекцией

- При ЦМВ ретините, эзофагите, колите, пневмоните необходимо назначение ВААРТ
- При неврологической форме начало ВААРТ следует отложить до уменьшения симптомов

- Вторичную профилактику ЦМВ-инфекции можно прекратить при количестве CD4 клеток более 100кл/мкл в течение более 3-6 месяцев в ответ на АРВТ.
- Терапия может быть прекращена только после консультации офтальмолога с учетом активности и быстроты увеличения CD4 лимфоцитов, анатомической локализации поражений, остроты зрения во втором глазу и возможности регулярного офтальмологического мониторинга.
- Рутинный (каждые 3 месяца) офтальмологический контроль рекомендуется для диагностики раннего рецидива и при увеите.
- Критерием для возобновления вторичной профилактики является снижение CD4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл.

- Показания для лечения ЦМВИ у беременных должны быть такими же, как и небеременных ВИЧ-инфицированных женщин. При ретините *локальная терапия* назначается, если возможно в первый триместр, чтобы избежать воздействия на плод от системной терапии. **Системную терапию начинают использовать после первого триместра**
- Не рекомендуется использовать фоскарнет и цидофовир вследствие их токсичности и воздействия на плод.

# ЦМВИ

Препарат	Форма болезни, схемы
<b>Валтрекс</b>	1000мг х 3р/сут. 7 – 10 дн. и более
<b>Фамвир</b>	250-500мг х 3р/сут. 7 – 10 дн.и более
<b>Ганцикловир</b> <b>Валганцикловир</b>	5 мг/кг в/в кап. 2 р/сут. 2-3 недели с переходом на поддерживающую дозу 5 мг/кг 1 р/сут. или 6мг/кг 5 раз в неделю Внутри 900мг х2р/сут.
<b>Фоскарнет</b>	90 мг в/в кап. каждые 8 час.
<b>Цидофовир</b>	5мг/кг 1 раз в неделю в/в кап. 2 недели, поддерживающая 5мг/кг 1 раз в 2 недели
<b>Цитотект</b> <b>Анти-ЦМВ-Ig</b>	Лечение: 2мл/кг в/в кап. каждые 2 дня до улучшения Профилактика: 1мл/кг в/в кап. 6 раз с интервалом 2-3 недели



Больная Н., 25 лет

Поступает 4 апреля 2012г. с дз:

ВИЧ-инфекция 4В, прогрессирование на фоне прерванной ВААРТ

Осл. Криптококковый менингит. ДМТ до 10%. Орофарингеальный кандидоз.

- При поступлении жалобы на головную боль, слабость, головокружение
- Менингеальные с-мы – отриц.

- CD4 1% - 3кл/мкл
- ВН – 289183 коп/мл
- ПЦР токсо, ЦМВ – отр
- СМЖ 3/3 ( $1,0 \times 10^6$ /л)
- Криптококкоки в большом кол-ве
  
- Амфотерицин В
- Дифлазон
- Дифлазон 400 мг\сут + Амфолип 30- 42<sup>→</sup> мг/сут.

ЦИТОЗ	3/3	117/3	145/3	17/3	12/3
белок	0,028	0,6	0,6	0,3	0,3
глюкоза	4,9	4.5	7,0	5,5	4,5
	5.04	8.04	17.04	26.04	30.04

- ВААРТ: видекс, эпивир, презиста/ритонавир
- Панкреатит, повышение глюкозы
- кивекса+реатаз/ритонавир, усиление фузеоном
  
- Положительная клиническая динамика, цитоз 7/3, белок норм., единичные криптококки



- Повышение Т, головокружение, слабость, эпилептические приступы, снижение зрения. Офтальмологически – без патологии
- МРТ - картина симметричного поражения подкорковых образований (бледных шаров) в виде зон гиперинтенсивного сигнала, более вероятно, обусловленное хронической интоксикацией, очагового поражения головного мозга (нейроинфекция?)
- Прогрессирует нарушение зрения (снижение, мушки, нечеткость), офтальмологически - частичная атрофия зрительного нерва обоих глаз. Эпилептические приступы
- СМЖ цитоз 1/3, ПЦР ЦМВ в ликворе, крови - >3,0lg коп/10<sup>5</sup> клеток
- Ганцикловир 5 мг/кг в/в 2р/сут. (14 дней) с переводом через 14дн. на вальцит 900мг x 2р.

- Выписана в июле
- Цитоз в СМЖ 1/3 (0,33 x10<sup>6</sup>/л), количество CD 4 лимфоцитов увеличилось до 45 кл/мкл, ВН ВИЧ – 388 коп/мл.
- ВИЧ – инфекция 4В, фаза прогрессирования (начало ВААРТ). Осложнения: Орофарингиальный кандидоз. Дефицит массы тела менее 10%. Криптококковый менингоэнцефалит. ЦМВ инфекция, менингоэнцефалит (с-м реконституции). Частичная атрофия зрительного нерва, больше на ОД нисходящего генеза. Анемия смешанного генеза. Сопутствующие: Хронический панкреатит, обострение. Нарушение толерантности к глюкозе.

При выписке больной рекомендовано: ВААРТ по назначенной схеме, валганцикловир 900 мг 1 раз в сутки, микосист, бисептол в профилактических дозах

- В представленном случае у больной
- на поздней стадии ВИЧ-инфекции с длительностью заболевания более 6-ти лет,
- на фоне прерванной АРВТ,
- низких показателей иммунитета, высокой вирусной нагрузки по ВИЧ наблюдалось развитие криптококкового менингита с последующим присоединением цитомегаловирусного менингоэнцефалита
- Причиной развития ЦМВИ мог быть синдром реконституции, развившийся на фоне ВААРТ
- Назначенное лечение (системные антимикотики, противовирусная терапия ЦМВИ), присоединение антиретровирусной терапии привели к положительному эффекту: исчезновению симптомов криптококкового и ЦМВ менингоэнцефалита, санации ликвора, увеличению количества CD4 лимфоцитов, снижению вирусной нагрузки.

# Выводы

- Факторы риска развития ЦМВИ у больных ВИЧ-инфекцией: прогрессирование, развитие др. оппортунистических заболеваний, длительность ВИЧ-инфекции >5 лет, количество CD4 лимфоцитов - < 50 кл/мкл, высокая ВН, отсутствие АРВТ, отсутствие химиопрофилактики ЦМВИ, неблагоприятный социальный статус
- Возможно развитие ЦМВИ при более высоких показателях количества CD4 лимфоцитов (более 50 кл/мкл у 26,7%)
- Из форм ЦМВИ самые частые: генерализованная (46,7%), хориоретинит (38,3%)
- Из диагностированных форм ЦМВИ: генерализованная в 1,4 раза чаще наблюдалась у мужчин; среди женщин в 2 раза чаще встречался менингоэнцефалит и в 1,7 раз чаще – хориоретинит
- У больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа наблюдается высокий процент летальности, связанной с ЦМВИ (25%)
- Своевременно поставленный диагноз ЦМВИ, начатое лечение с присоединением в последующем антиретровирусной терапии дает положительный эффект



*Благодарю за внимание*

