

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ВИЧ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Н.Г. Зумбулидзе¹, Т.Д. Сизова², В.М. Хокканен¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург;

² СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург

Для цитирования: Зумбулидзе Н.Г., Сизова Т.Д., Хокканен В.М. Офтальмологические проявления цитомегаловирусной инфекции при ВИЧ (обзор литературы) // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 57–64. <https://doi.org/10.17816/OV12257-64>

Поступила: 12.03.2019

Одобрена: 15.04.2019

Принята: 20.05.2019

✧ Инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) широко распространено: в ряде стран число серопозитивных лиц достигает 90 % среди взрослого населения. Эта латентная инфекция, способная поражать любые органы и ткани человека, приобретает особое значение в случаях тяжёлой иммуносупрессии. Цитомегаловирусный ретинит является инвалидизирующим заболеванием и нередко заканчивается слепотой. В статье рассмотрены некоторые вопросы эпидемиологии, течения, особенности клинической картины цитомегаловирусного поражения глаз в контексте ВИЧ-инфекции. Особое внимание уделено методам выявления, сложностям диагностики на фоне синдрома иммунной реконституции, способам лечения в клинической практике и существующим рекомендациям.

✧ **Ключевые слова:** цитомегаловирусный ретинит; вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); ВИЧ-инфекция; оппортунистические заболевания; синдром иммунной реконституции.

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN HIV (LITERATURE REVIEW)

© N.G. Zumbulidze¹, T.D. Sizova², V.M. Khokkanen¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zumbulidze NG, Sizova TD, Khokkanen VM. Ophthalmic manifestations of cytomegalovirus infection in HIV (literature review). *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2):57-64. <https://doi.org/10.17816/OV12257-64>

Received: 12.03.2019

Revised: 15.04.2019

Accepted: 20.05.2019

✧ Cytomegalovirus (CMV) contamination is very common: in several countries, the number of seropositive people reaches 90% among the adult population. It is a latent infection able to affect any human organs and tissues that assumes special importance in severe immunosuppression cases. Cytomegalovirus retinitis is a disabling disease, and often leads to blindness. The article deals with some issues of epidemiology, clinical course, clinical presentation characteristics of cytomegalovirus eye disease in the context of HIV-infection. A special attention is given to detection methods, problems of diagnosis against the background of immune reconstruction syndrome, treatment approaches in clinical practice, and existing recommendations.

✧ **Keywords:** cytomegalovirus retinitis; human immunodeficiency virus (HIV); HIV-infection; opportunistic disease; immune reconstruction inflammatory syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус цитомегалии (*Cytomegalovirus hominis*) относится к группе герпетических ДНК-содержащих вирусов, общей особенностью которых является способность к длительной персистенции

в организме за счёт встраивания вирусного генома в генетический материал клетки хозяина [1, 2]. В 1956 г. он был описан как герпесвирус 5-го типа, который оказался самым крупным в этой группе [1]. В большинстве случаев при нормальном им-

мунитете цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) протекает бессимптомно и переходит в латентное состояние с возможностью быстрой реактивации при благоприятных условиях. В результате повреждающего действия вируса образуются гигантские клетки с внутриядерными включениями, содержащими реплицирующийся вирус [2, 3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В силу широкого распространения инфекции полная элиминация вируса после первичного контакта невозможна. Согласно литературным данным инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) среди взрослого населения достигает 90 % [1–3]. Источником служит заражённый человек. Пути передачи: половой, контактный, парентеральный, перинатальный, воздушно-капельный [2, 3]. При первичных инфекциях вирус выделяется из организма в течение нескольких месяцев, при врождённых — непрерывно в течение нескольких лет. Иммуноглобулины М образуются примерно через 4–7 недель после заражения и находятся в крови на протяжении 16–20 недель. Обнаружение их в эти сроки может быть свидетельством первичной ЦМВИ. Затем иммуноглобулины М заменяются на иммуноглобулины G, которые присутствуют в крови на протяжении всей жизни.

Согласно данным, полученным немецкими исследователями, частота выявляемости серопозитивных лиц увеличивается соответственно возрасту [1]. Кроме того, частое обнаружение антител оказалось связано с полом (чаще у женщин), образованием, наличием сестёр и братьев и соседей старше 18 лет. Примечательно, что большое количество соседей по дому увеличивало серопозитивность, а фактор проживания в сельской или городской местности влияния не оказывал [4]. Вероятно, к подобным результатам привело небольшое количество многоквартирных высотных домов и, соответственно, меньшая скученность населения в городских районах Германии. Известно, что в детском возрасте вирус выделяется из организма в большем количестве и более длительный период, но среди обследованных лиц, работавших с детьми (учителя, воспитатели детских садов и др.), инфицированность оказалось низкой.

Инфицирование вирусом цитомегалии в мировом масштабе варьирует в зависимости от региона [1, 5]. Так, исследователи из Мексики сообщили о высоком уровне инфицирования ЦМВ у беременных женщин. Кроме того, в их наблюдении у женщин, беременных повторно, чаще от-

мечался положительный тест иммуноглобулинов класса G. Авторы связывают это с частыми контактами с детьми. У первобеременных уровень антител оказался на 15 % ниже. На частоту выявления инфицирования не оказывали влияние уровень образования, социализации или проживание в сельской/городской местности. В этом, а также в ряде других наблюдений показано значение гигиенических навыков для предупреждения инфицирования. Например, банальное мытьё рук перед едой существенно снижало частоту обнаружения антител к ЦМВ [3, 5]. Таким образом, согласно приведённым данным социальный и материальный уровень жизни может оказывать влияние на частоту распространения инфекции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО РЕТИНИТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Первые исследования офтальмопатологии при вирусе иммунодефицита человека были проведены Holland et al. ещё в 1982 г. Согласно многочисленным источникам ВИЧ-ассоциированные поражения структур глазного яблока и защитного аппарата глаза наблюдаются у 70–80 % пациентов [1, 3, 6, 7]. Однако данные литературы о частоте глазных проявлений крайне противоречивы. Например, исследователи из Ганы, в наблюдение которых в 2016 г. вошли пациенты на разных стадиях заболевания, приводят цифру 5,8 % [6]. Возможно, широкое применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), которая существенно улучшает прогноз пациентов с ВИЧ, оказало влияние на частоту глазных проявлений инфекции. Кроме того, скорость прогрессирования основного заболевания связана с некоторыми аллелями комплекса гистосовместимости (в частности, аллель HLA-C*07 защищает от развития цитомегаловирусного ретинита (ЦМВ-ретинита) при ВИЧ-инфекции) [8].

Наиболее выраженное противовирусное действие оказывают лимфоциты CD4 и CD8, поэтому при угнетении клеточного иммунного ответа происходит реактивация ранее латентных инфекций, в том числе и ЦМВИ. Целесообразно оценивать частоту встречаемости офтальмопатологии на продвинутых стадиях ВИЧ, поскольку неоднократно доказана её связь с низким уровнем CD4-лимфоцитов [1, 2, 9].

Ретинит, вызванный вирусом цитомегалии, является наиболее частой причиной снижения зрения при ВИЧ и при отсутствии лечения может приводить к слепоте [1–3, 8, 10–12]. Внедрение ВААРТ в клиническую практику привело к значительно-

му снижению частоты выявления этой патологии и уменьшению числа тяжёлых и запущенных случаев [1, 8, 10]. Согласно некоторым данным частота ретинитов снизилась на 75 % [1, 10]. Своевременное назначение антиретровирусной терапии предотвращает наступление глубокой иммуносупрессии (и, как следствие, различных оппортунистических заболеваний), улучшает эпидемиологическую ситуацию. Хочется надеяться, что широкое применение и ранние сроки назначения ВААРТ сведут к минимуму количество офтальмологических проявлений ВИЧ-инфекции. Однако ситуация пока далека от идеала, согласно информационному бюллетеню «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2019» антиретровирусную терапию получали 60,1 % от числа наблюдаемых, и это один из самых высоких показателей по России.

ЦМВ-ретинит при ВИЧ-инфекции представляет собой грозное осложнение основного заболевания. Он развивается в условиях глубокой иммунной супрессии и относится к маркерам стадии синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД). Частота патологии увеличивается по мере снижения уровня CD4-лимфоцитов, при их количестве 50 кл/мкл риск развития ЦМВ-ретинита крайне высок [2, 6, 7, 10, 13]. В некоторых исследованиях влияние стадии заболевания на развитие глазных проявлений не подтверждается [6]. Этот факт необъясним, особенно с учётом того, что именно присоединение оппортунистических инфекций и их тяжесть лежат в основе всех классификаций ВИЧ-инфекции — как Centers for Disease Control and Prevention (CDC), общепринятой за рубежом, так и В.И. Покровского (2001), используемой в России и странах СНГ. Эти же авторы не выявили влияния ВААРТ. Возможно, это связано с не совсем корректным формированием групп (в наблюдение не попали пациенты с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл). Другие исследователи проанализировали наличие глазной патологии у пациентов с разным уровнем CD4-лимфоцитов (больше или меньше 200 кл/мкл). По их результатам, ЦМВ-ретинит не развивается у пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов 200 кл/мл и выше (0 %), а во второй группе частота достигала 3 %. Прослеживается чёткая тенденция к увеличению количества таких наблюдений в случаях снижения иммунного статуса (4 % при CD4 меньше 100 кл/мкл, 5 % при CD4 меньше 50 кл/мкл) [9]. Это можно объяснить тем, что ЦМВ не только является оппортунистической инфекцией, но и способствует прогрессированию основного заболевания. Доказано, что с помощью белка US-28 вирус цитомегалии помогает ВИЧ прони-

кать в CD4-лимфоциты. В то же время белок ВИЧ (gp 120) активирует ЦМВ [2, 3]. Таким образом, каждая инфекция способствует прогрессии другого заболевания, замыкая порочный круг.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО РЕТИНИТА

С. Chiotan et al. выделяют несколько форм ЦМВ-ретинита [7]:

- 1) типичную (отёчную) — характеризуется центральной зоной поражения с отёком, кровоизлияниями и «нитями» распространения заболевания к периферии;
- 2) атипичную (медленную) — обострение заболевания на фоне медленного рубцевания и отёчности вокруг старых очагов;
- 3) периваскулярную — ретинит по типу «морозной ветви»;
- 4) оптическую нейропатию — ретинит с вовлечением в процесс зрительного нерва, ЦМВ-папиллит.

ЦМВ-ретинит может быть одно- или двусторонним, центральным или периферическим. Характерно появление «ватных очагов» фокусов белого цвета во внутренних слоях сетчатки, проминирующих в стекловидное тело. Они возникают на одном, а затем на втором глазу с интервалом в 1–4 месяца, наиболее частая локализация — вокруг диска зрительного нерва, реже — экваториально. Размеры и количество варьируют от $\frac{1}{8}$ до $\frac{1}{2}$ диаметра диска и от 1–2 до нескольких десятков [14]. Классическая клиническая картина предполагает значительные зоны отёка сетчатки, обширные кровоизлияния по типу «лесной пожар» (bushfire-like, как её характеризуют зарубежные авторы), «ватные» экссудаты [10]. Такое течение наблюдается достаточно часто в запущенных случаях, при позднем обращении к офтальмологу. В основе «ватных» очагов лежит микроангиопатия. Так как вирус цитомегалии способен размножаться в эндотелии, повреждение сосудистой стенки является первичным, а уже в дальнейшем происходит поражение сетчатки [2, 3]. Часто в заключениях специалистов встречается формулировка «некротический ретинит», что не совсем корректно, но точно отражает происходящий в сетчатке процесс. Клинически отмечаются отёк, экссудации, а в патологоанатомическом препарате — некроз. В литературе описаны и другие клинические формы, например ретинит по типу «замороженной ветви» [15] с формированием периваскулярных инфильтратов вокруг крупных сосудов. В большинстве случаев при любом варианте

течения ретинита в патологический процесс вовлекается сосудистое русло.

Пациенты с ЦМВ-хориоретинитом предъявляют жалобы на туман, пелену или завесу перед глазами, появление плавающих пятен, фотопсию, снижение зрения. При этом на глазном дне частую уже выявляется обширное поражение с кровоизлияниями [2, 3, 10, 16–18]. В случае лечения, начатого на этой стадии, удаётся сохранить неповреждённые участки сетчатки, но вернуть зрительные функции невозможно.

Развитие ретинита у ВИЧ-инфицированных происходит в разные сроки. Возможно медленное постепенное прогрессирование с нарастанием клинической картины за несколько недель или месяцев [10]. В других случаях наблюдается фульминантный (молниеносный) ЦМВ-ретинит, когда за 1–2 недели возникает атрофия зрительного нерва и утрачивается предметное зрение. Для медленно прогрессирующего ретинита характерно наличие зернистых очагов на периферии сетчатки: без лечения площадь поражения увеличивается на 1–3 мм в месяц. При молниеносном течении выявляют сливные желтовато-белые участки помутнения сетчатки, имеющие вид географической карты [14, 19]. Иногда при присоединении симптомов ЦМВ-иридоциклита отмечается болевой синдром цилиарного происхождения. Иридоциклит обычно выражен резко и осложняет ЦМВ-ретинит. Существуют лишь единичные наблюдения изолированного ЦМВ-иридоциклита [14]. Любое течение может быть сопряжено с рядом осложнений, в частности с отслойкой сетчатки [10, 16, 18].

ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РЕТИНИТА

Стандартный осмотр офтальмологом подразумевает использование ряда рутинных методик. Особое место занимает непрямая офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза [2, 9, 15]. Лабораторное подтверждение безусловно необходимо, но применение лабораторных методов ограничивает их чувствительность, техническое оснащение медицинского учреждения и др.

В ряде случаев для обнаружения ЦМВ определяют внутриклеточные включения по типу «совиного глаза» в осадке слюны, мочи и других средах организма [3].

В клинической практике выявляют сывороточные антитела к ЦМВ. Определение методом ИФА иммуноглобулинов класса G свидетельствует об инфицированности, но не позволяет оха-

актеризовать период заболевания, класса M — об активации инфекции или (чаще) о первичной инфекции. Для более точной информации необходим повторный анализ, а также определение авидности антител, которая повышается с течением времени. Интерпретация результатов этих анализов в условиях иммуносупрессии затруднительна, поэтому выявление сывороточных антител применительно к ВИЧ-инфекции диагностически незначимо [2, 16, 20].

ЦМВ может быть диагностирован методом ПЦР, которая позволяет провести качественный и количественный анализ ДНК вируса в биологических жидкостях [2, 16, 20]. В качестве материала используют как плазму крови, которая косвенно указывает на пролиферацию ЦМВ в организме, так и непосредственно глазные жидкости, такие как водянистая влага или стекловидное тело. Процедура забора внутриглазных тканей является хирургическим вмешательством, поэтому не всегда доступна для врача и пациента, особенно в амбулаторных условиях. Однако комплексная оценка, включающая в себя данные офтальмоскопической картины, учёт сопутствующих заболеваний, положительного ВИЧ-статуса, уровня вирусной нагрузки ВИЧ и CD4-лимфоцитов, даёт возможность установить правильный диагноз и начать лечение.

Метод определения антигенемии ЦМВ широко применяется в зарубежной клинической практике с 1980 г. В России эту методику используют редко. В её основе лежит определение антигенов вируса цитомегалии в крови методом ИФА. Преимущество методики заключается в относительной скорости выполнения (24 часа), а также в количественном выражении результатов. Исследования, проведённые в Южной Корее, свидетельствуют, что чувствительность данного метода была различна у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов. При лейкопении возможен ложноотрицательный результат. Авторы пришли к выводу, что данные, полученные при помощи этого метода, необходимо интерпретировать в контексте основного заболевания, клинической картины и офтальмоскопических результатов [21].

СИНДРОМ ИММУННОЙ РЕКОНСТИТУЦИИ

Этот синдром занимает особое место в структуре ВИЧ-инфекции и выделен в отдельную нозологическую подъединицу [13, 22, 23]. Он характеризуется парадоксальной иммунной реактивацией, которая возникает после начала антиретровирусной терапии и заключается в проявлении всего комплекса им-

мунного ответа на попавший в организм антиген. Выделяют увеит синдрома иммунной реконституции, так как инфекционный агент не всегда выявляется диагностическими методиками, особенно после проведения профилактической/поддерживающей терапии. Он предположительно опосредован восстановлением иммунных реакций, специфичных к остаточным цитомегаловирусным антигенам в глазу [23]. Предложено пять критериев, которые должны присутствовать для определения такого диагноза, в частности:

- 1) ВИЧ-инфицированный пациент в стадии СПИДа;
- 2) проведение ВААРТ, начатой в стадии СПИДа;
- 3) постепенное увеличение количества CD4-лимфоцитов, уровень последних более 100 кл/мкл в течение двух месяцев;
- 4) перенесённый ЦМВ-ретинит в анамнезе;
- 5) появление нового внутриглазного воспаления, не связанного с лекарственной токсичностью и другой оппортунистической инфекцией.

Восстановление иммунитета на фоне антиретровирусной терапии позволяет некоторым пациентам прекратить анти-ЦМВ-терапию после перенесённого хориоретинита, однако в ряде случаев развивается хроническая, плохо поддающаяся лечению воспалительная реакция. Подобные проявления отмечаются у больных старше 50 лет в среднем через 6 месяцев от начала ВААРТ, в то время как у более молодых — через 2 года [23], поэтому офтальмолог должен длительно наблюдать пациентов с перенесённым ЦМВ-ретинитом в анамнезе. В клинической картине при восстановлении иммунитета могут возникать макулярный отёк, ангиит по типу морозной ветви, неоваскуляризация, кровоизлияния, эпиретинальные мембраны. К основным проявлениям следует отнести передний увеит и витреит. Могут развиваться отслойка сетчатки, хронический ирит, осложнённые катаракты различного вида. Быстрота иммунного ответа повышает развитие таких осложнений, как катаракта или офтальмогипертензия [13, 22, 23].

Частота увеита иммунного восстановления может зависеть от выбранного специалистом способа доставки ганцикловира к очагу поражения. Например, применяемые исследователями из Сингапура интравитреальные инъекции не предотвращают иммуновосстановительные реакции, так как не оказывают лечебного эффекта на организм в целом и не элиминируют персистирующий в крови вирус цитомегалии [23]. Этим объясняется также высокая частота двустороннего увеита (77 %) в рамках данного синдрома.

ЛЕЧЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО РЕТИНИТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Лечение ЦМВ-ретинита при ВИЧ имеет два направления: этиотропное и восстановление иммунного статуса [13]. По мере восстановления иммунитета этиотропное лечение может быть прекращено. Решение о завершении терапии зависит от многих факторов: от уровня CD4, снижения системной вирусной нагрузки ВИЧ, длительности ВААРТ и неактивности ЦМВ [10]. Служба общественного здравоохранения США (The US Public Health Service) в 1999 г. опубликовала рекомендации, согласно которым предлагается прекращать лечение пациентов со стабилизированным ретинитом по достижении устойчивого восстановления иммунитета, определённого как уровень CD4 \geq 100 кл/мкл при двух последовательных посещениях в течение 6 месяцев и более [10, 11]. Клинически ЦМВ-ретинит считается стабилизированным, если отсутствуют новые и не распространяются имеющиеся очаги — при этом они приобретают чёткие границы и постепенно замещаются зонами хориоретинальной атрофии. Дополнительные критерии стабилизации — уменьшение увеальной реакции и васкулита.

Антиретровирусную терапию в России назначает комиссия инфекционистов, состояние больного контролирует лечащий врач-инфекционист. Специалист узкой направленности, в данном случае офтальмолог, проводит этиотропное лечение и в случае выявления побочных реакций направляет пациента для корректировки ВААРТ. При назначении лечения руководствуются общим состоянием больного, наличием/отсутствием ВААРТ в прошлом, синергизмом/антагонизмом сопутствующих препаратов, так как некоторые препараты вызывают аналогичные побочные эффекты и их совместное применение может приводить к тяжёлым последствиям.

Специфическое этиотропное лечение можно осуществлять ганцикловиrom, валганцикловиrom, фоскарнетом, цидофовиrom. Пути введения препаратов в организм могут быть разными: внутривенный, энтеральный (таблетированный препарат) или интравитреальный. Кроме того, разработан глазной имплантат с медленным высвобождением ганцикловира.

В лечении ЦМВ-ретинита при ВИЧ-инфекции выделяют индукционную (первичную) терапию, в большей дозировке, направленную на быстрое купирование основных клинических проявлений, и поддерживающую, которая может быть длительной, вплоть до пожизненного приёма препарата [1–3, 16].

Способы лечения в разных регионах мира отличаются, что обусловлено уровнем доступности медицинской помощи, в том числе специализированной, а также экономическим положением страны [1]. Так, в ЮАР преимущественно используют интравитреальное введение препарата, поскольку это даёт возможность обеспечить лечением большее количество пациентов [1, 10]. В исследованиях указано, что многие медицинские центры не придерживаются критериев, разработанных в США и в Европейском клиническом обществе СПИДа, при выборе дозировки, кратности введения препаратов и сроков прекращения терапии. Примечательно, что некоторые центры разрабатывают и применяют свои критерии лечения и его отмены, в остальных — подход в каждом случае индивидуальный [10].

Ганцикловир — первый препарат, использованный против ЦМВ. Терапевтическая дозировка составляет 10 мг/кг/сут, вводится внутривенно капельно двукратно в течение 21 дня. Затем дозу препарата снижают вдвое или производят замену на таблетированный препарат — валганцикловир. Ганцикловир оказывает гематотоксичное воздействие (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), а также даёт тератогенный эффект [1–3, 10, 16]. Системное введение препарата имеет клиническое преимущество перед местным лечением: оно препятствует вовлечению в инфекционный процесс второго глаза и генерализации ЦМВИ, которая утяжеляет состояние больного или приводит к летальному исходу [10]. Таблетированный препарат ганцикловира производился ограниченный период, так как при таком способе введения не удавалось достичь терапевтической дозировки в плазме крови из-за его низкой биодоступности, он был снят с производства, когда на рынок поступил валганцикловир [1].

Вирусная резистентность к ганцикловиру возникает из-за мутаций в гене вирусной протеинкиназы *UL97*, и её частота повышается пропорционально продолжительности терапии (с 2,2 % через 3 месяца до 15,3 % через 18 месяцев) [1].

Для лечения ЦМВИ используют также **фоскарнет**, который является аналогом пирофосфата. Он препятствует связыванию дифосфата с вирусной ДНК-полимеразой вируса простого герпеса (ВПГ), опоясывающего герпеса, ЦМВ и ВИЧ. Суточная индукционная доза фоскарнета составляет 180 мг/кг (обычно 90 мг/кг два раза в день) с последующей поддерживающей терапией 90 мг/кг один раз в день [1–3, 16]. Препарат обладает высокой нефротоксичностью, поэтому тре-

буется адекватная гидратация и контроль уровня креатинина в плазме крови. К фоскарнету также может вырабатываться устойчивость, связанная с точечными мутациями в гене *polUL54*. Перекрёстная резистентность между ганцикловиrom и фоскарнетом наблюдалась у многочисленных вирусных изолятов как с фенотипической, так и с генотипической устойчивостью. Фоскарнет, как правило, считается терапией второй линии, которую часто назначают пациентам с вирусными штаммами, резистентными к ганцикловиру, или с нейтропенией, ограничивающей дозу [1].

Для лечения ЦМВИ используют противовирусный препарат широкого спектра действия — **цидофовир** (ациклический нуклеозидфосфонат). Он обладает высокой активностью в отношении ЦМВ, папилломавируса, полиомавируса и устойчивых к ацикловиру возбудителей ВПГ-инфекций. Активная форма цидофовира характеризуется высокой внутриклеточной стабильностью (период полураспада более чем 24 часа), что позволяет реже его применять. Индукционная дозировка — 5 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель, а затем в период поддерживающей терапии — 5 мг/кг каждые две недели. Возможно формирование резистентности (так как мутация гена вирусной ДНК-полимеразы *UL54* приводит к устойчивости вируса к цидофовиру, а также к фоскарнету и ганцикловиру), развитие побочных эффектов (офтальмогипотония, нефротоксичность). Именно выраженное токсическое действие на почки ограничивает продолжительность терапии цидофовиром [1].

Валганцикловир после всасывания из кишечника подвергается быстрому гидролизу до ганцикловира в слизистой оболочке кишечника и в печени. Препарат обладает высокой биодоступностью (60 %), поэтому может использоваться в лечебных и профилактических концентрациях [1]. Индукционная терапия обычно составляет 1800 мг один раз в день (возможно разделение на два приёма) в течение трёх недель, поддерживающая терапия — 900 мг в сутки. Как и при внутривенном введении ганцикловира, дозировка валганцикловира должна быть снижена у пациентов с нарушением функции почек. Использование таблетированной лекарственной формы валганцикловира связано с низкой частотой возникновения вирусной резистентности. Среди побочных эффектов отмечены гематологические нарушения и диспепсические проявления [1–3, 16].

Попыткой избежать выраженного системного токсического эффекта при внутривенном приме-

нении противовирусных препаратов стало их интравитреальное введение. Фоскарнет выпускается в виде раствора, поэтому для инъекции в стекловидное тело может использоваться только в одной концентрации, которая не всегда даёт возможность получить терапевтический эффект. Цидофовир не рекомендован для интравитреального введения. В связи с этим для местного введения фактически используется только ганцикловир. Интравитреальные инъекции этого препарата приводят к высоким концентрациям в сетчатке, но не оказывают системного эффекта. Поскольку он поставляется в виде хорошо растворимого порошка, можно составить широкий диапазон концентраций. Повторные дозы в диапазоне от 200 до 2000 мкг/0,1 мл не оказывали токсического воздействия на сетчатку [1]. Индукционная терапия подразумевает введение препарата дважды в неделю, поддерживающая — еженедельно [1–3, 16]. Однако этот способ имеет ряд недостатков. Еженедельные инъекции неудобны как для врача, так и для пациента, существует риск осложнений (кровоизлияния в стекловидное тело, отслойка сетчатки, эндофтальмит). На фоне интравитреальных инъекций у пациентов, наблюдаемых в ЮАР, отслойка сетчатки была выявлена в 20 % случаев. Отмечено также, что конечный результат лечения не зависел от количества инъекций, уровня исходных CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки. На результат влияли наличие/отсутствие ВААРТ, исходная острота зрения и площадь поражения сетчатки [10]. Помимо этого использование силиконового масла в ходе инъекций и увеличение продолжительности жизни больных вызывают развитие катаракты, требующей оперативного вмешательства, а в отсутствие системного эффекта сохраняется риск вовлечения в процесс второго глаза, головного мозга, внутренних органов. Преимуществом является вероятность сохранения зрения при непереносимости/невозможности системного лечения (при токсическом гепатите и т. д.) [1].

В 1996 г. в США был зарегистрирован **глазной имплантат** с медленным дозированным высвобождением ганцикловира, который вводят в полость глазного яблока хирургическим путём. Имплантат с ганцикловиром («пуля») имеет две оболочки: внешняя — диск, из поливинилалкоголя (PVA); внутренняя — проницаемая для препарата. Через отверстия в наружной оболочке происходит медленное дозированное поступление препарата (1–2 мкг/ч). В условиях операционной в нижневисочном квадранте в проекции плоской части цилиарного тела и на расстоянии 4 мм от лимба производят разрез длиной 6 мм,

имплантат помещают под лоскут и подшивают. Иногда требуется одновременная частичная витрэктомия. Таким образом обеспечивают внутриглазную терапевтическую концентрацию в течение 32 недель. При необходимости дальнейшего лечения через 6–8 месяцев имплантат необходимо заменить [1–3]. Из недостатков этого способа можно отметить сложности с удалением «отработавшего» имплантата, который срастается со склерой, что обуславливает определённый процент осложнений. Иногда вшивают второй имплантат в верхневисочном квадранте без удаления первого в нижневисочном. Теоретически, по мнению разработчиков, можно использовать до восьми имплантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение ЦМВ среди взрослого населения связано с высоким риском развития этого заболевания на фоне ВИЧ-инфекции. Частота встречаемости в разных регионах мира значительно варьирует в зависимости от многих причин: экономического положения страны вообще и пациента в частности, доступности медицинской помощи, способов лечения. Появление ВААРТ изменило эпидемиологическую ситуацию — наметилась тенденция к снижению заболеваемости ЦМВИ и улучшились прогнозы после лечения. К сожалению, подходы к диагностике и терапии этого тяжёлого, инвалидизирующего заболевания довольно противоречивы, следование существующим рекомендациям на практике во многих регионах не представляется возможным, а используемые методики требуют дальнейшего совершенствования.

Конфликт интересов отсутствует. Финансовой заинтересованности у авторов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart M. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol*. 2010;285. <https://doi.org/10.2147/oph.s6700>.
2. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2009. — 60 с. [Stepanova EV. Herpesvirusnye zabollevaniya i VICH-infektsiya. Saint Petersburg: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tseñtr; 2009. 60 p. (In Russ.)]
3. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). — СПб.: Изд-во ССЗ, 2000. — 367 с. [Rakhmanova AG VICH-infektsiya (klinika i lechenie). Saint Petersburg: Izdatel'stvo SSSZ; 2000. 367 p. (In Russ.)]
4. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200267>.

5. Alvarado-Esquivel C, Terrones-Saldivar MDC, Hernandez-Tinoco J, et al. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in pregnant women in the Central Mexican City of Aguascalientes. *J Clin Med Res.* 2018;10(4):337-344. <https://doi.org/10.14740/jocmr3358w>.
6. Abu EK, Abokyi S, Obiri-Yeboah D, et al. Retinal microvasculopathy is common in HIV/AIDS patients: A cross-sectional study at the Cape Coast Teaching Hospital, Ghana. *J Ophthalmol.* 2016;2016:8614095. <https://doi.org/10.1155/2016/8614095>.
7. Chiotan C, Radu L, Serban R, et al. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *J Med Life.* 2014;7(2):237-240.
8. Biberg-Salum TG, Veronese Rodrigues ML, Fernandes APM, et al. HLA-C alleles and cytomegalovirus retinitis in Brazilian patients with AIDS. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3830104. <https://doi.org/10.1155/2018/3830104>.
9. Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, et al. Routine eye screening by an ophthalmologist is clinically useful for HIV-1-infected patients with CD4 count less than 200/ μ L. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0136747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136747>.
10. Lapere SRJ, Rice JC. Cytomegalovirus retinitis in Cape Town, South Africa: Clinical management and outcomes. *SAfr Med J.* 2017;107(6): 514-517. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12250>.
11. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4): 628-637e621. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.04.007>.
12. Liu Y, Chen AS, Kamphaengkham S, et al. Diagnostic utility of ocular symptoms and vision for cytomegalovirus retinitis. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0165564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165564>.
13. Kestelyn PG, Cunningham ET, Jr. HIV/AIDS and blindness. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):208-213.
14. Махачева З.А., Аванесова Л.А. СПИД и глаз: учебное пособие. — Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2001. — 72 с. [Makhacheva ZA, Avanesova LA. SPID i glaz: uchebnoe posobie. Makhachkala: IPTs DGMA; 2001. 72 p. (In Russ.)]
15. Mao F, Wu J, Sun H, et al. Frosted branch angiitis in an AIDS patient with cytomegalovirus retinitis. *Int J Infect Dis.* 2016;52:9-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.003>.
16. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2003. — 488 с. [VICH-infektsiya: klinika, diagnostika, lechenie. Ed. by V.V. Pokrovskiy. Moscow: GEOTAR-media; 2003. 488 p. (In Russ.)]
17. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Ярцева Н.С., и др. Поражение органа зрения при инфекционных заболеваниях. — М.: Медицина, 2006. — 176 с. [Yushchuk ND, Vengerov YY, Yartseva NS, et al. Porazhenie organa zreniya pri infektsionnykh zabolovaniyakh. Moscow: Meditsina; 2006. 176 p. (In Russ.)]
18. Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты. — М.: Медицинское информационное агентство, 2014. — 144 с. [Panova IE, Drozdova EA. Uveity. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. 144 p. (In Russ.)]
19. Парамей О.В. ВИЧ-инфекция и глазные проявления у потомства, рожденного ВИЧ-позитивными матерями, обзор литературы // Российская детская офтальмология. — 2017. — № 4. — С. 37–40. [Paramey OV. HIV-infection and ocular manifestations in descendants born from HIV-positive mothers. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya.* 2017;(4):37-40. (In Russ.)]
20. Белоглазова В.А., Лисицина З.Н. Лабораторная диагностика и выявление оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10. — № S1–3. — С. 75. [Beloglazova VA, Lisitsina ZN. Laboratornaya diagnostika i vyvlenie opportunisticheskikh infektsiy u VICH-infitsirovannykh lits. *Zhurnal infektologii.* 2018;10(S1-3):75. (In Russ.)]
21. Hong SI, Kim T, Park SY, et al. Sensitivity of the cytomegalovirus antigenemia assay to diagnose cytomegalovirus retinitis. *Infect Chemother.* 2016;48(4):302-308. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.4.302>.
22. Rangel CM, Prada AM, Varon C, Merayo-Llones J. Immune recovery uveitis in a patient with previously undiagnosed cytomegalovirus retinitis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212095>.
23. Yeo TH, Yeo TK, Wong EP, et al. Immune recovery uveitis in HIV patients with cytomegalovirus retinitis in the era of HAART therapy — a 5-year study from Singapore. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2016;6(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12348-016-0110-3>.

Сведения об авторах

Наталья Гурамовна Зумбулидзе — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN: 4439-8855. E-mail: guramovna@gmail.com.

Татьяна Дмитриевна Сизова — врач-офтальмолог. СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург. E-mail: tsizova25@gmail.com.

Валентина Михайловна Хокканен — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: valentina.khokkanen@sngmu.ru.

Information about the authors

Natalia G. Zumbulidze — PhD, Assistant Professor of the Department of Ophthalmology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. SPIN: 4439-8855. E-mail: guramovna@gmail.com.

Tatyana D. Sizova — Ophthalmologist. Saint Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsizova25@gmail.com.

Valentina M. Khokkanen — MD, Professor, Department of Ophthalmology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: valentina.khokkanen@sngmu.ru.