

Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии

В.И.Шахгильдян¹, О.А.Тишкевич², О.Ю.Шипулина¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ;

²Инфекционная клиническая больница №2, Москва

Поражение легких при вирусных инфекциях является серьезной проблемой для практической медицины. Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусной легочной патологии, описаны в научной литературе лишь в общих чертах. В работе представлены данные по частоте, клинико-рентгенологической характеристике, патологической анатомии, методам лабораторной диагностики, лечения и терапевтической профилактики цитомегаловирусного поражения легких у детей и взрослых. Доказана возможность развития фиброзирующего альвеолита с поражением сосудов микроциркулярного русла у иммуносупрессивных больных с ЦМВ-патологией легких. Показано высокое диагностическое значение количественного определения ДНК ЦМВ в крови и выявления ДНК ЦМВ в биопсийном материале. Демонстрируется высокая эффективность ганцикловира для лечения и профилактики манифестной ЦМВ-инфекции, протекающей с поражением легких.

Ключевые слова: ЦМВ-пневмония, фиброзирующий альвеолит, ганцикловир

Clinical and laboratory characteristic, pathomorphologic features, diagnosing and treatment of cytomegalovirus pneumonia

V.I.Shakhgil'dyan¹, O.A.Tishkevich², O.Yu.Shipulina¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Ministry of Public Health of the Russian Federation;

²Infectious Diseases Hospital N2, Moscow

Affection of the lungs with viral infections is a serious problem for practical medicine. Specific clinicopathologic characteristics of pulmonary cytomegalovirus pathology are described in scientific literature in quite a general way. This work presents some data about the incidence, clinical X-ray characteristics, pathologic anatomy, methods of laboratory diagnostics, treatment and therapeutic prevention of the cytomegalovirus disease of the lung in children and adults. The possibility of development of fibrosing alveolitis with affection of microcirculation vessels in immune suppressive patients with pulmonary CMV pathology has been proven. A high diagnostic value of the quantitative determination of CMV DNA in the blood and that of detecting CMV DNA in biopsy material has been shown. A high efficacy of gancyclovir for treatment and prevention of manifest CMV infections with affection of the lungs is demonstrated.

Key words: CMV pneumonia, fibrosing alveolitis, gancyclovir

Поражение легких при вирусных инфекциях остается на сегодняшний день серьезной проблемой для практической медицины. И если развитие патологического процесса в легких при «классических» респираторных вирусных инфекциях изучено достаточно полно, то клинико-морфологические особенности легочной патологии, связанной с цитомегаловирусом, описаны лишь в общих чертах. Для ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) характерны латентные варианты течения,

но все чаще стали встречаться клинически выраженные формы заболевания, обусловленные первичным инфицированием ЦМВ, реинфекцией или реактивацией вируса в зараженном организме. В группу особого риска по ЦМВИ входят лица, перенесшие пересадку костного мозга и солидных органов, ВИЧ-инфицированные пациенты, онкогематологические больные, беременные женщины (вследствие развития у них физиологической иммуносупрессии), а также недоношенные маловесные дети. Описаны случаи тяжелого заболевания ЦМВ-этиологии у больных, имеющих иммунодефицит иной природы и даже у иммунокомпетентных лиц [1]. Значение ЦМВ в качестве этиологического фактора пневмонии, энтероколита, ретинита, гепатита, энцефаловентрикулита у больных с иммунологическими нарушениями показано во многих работах. Кроме того, предполагается роль ЦМВ

Для корреспонденции:

Шахгильдян Василий Иосифович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник федерального центра по борьбе и профилактике СПИДа Центрального НИИ эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 111123, Москва, Новогиреевская, За
Телефон: (095) 365-3009

Статья поступила 15.12.2003 г., принята к печати 10.03.2004 г.

в развитии первичных и вторичных системных васкулитов, хронических диссеминированных заболеваний легких, опухлевых процессов, атеросклероза.

Цитомегалия является одной из самых частых и тяжелых врожденных инфекций. Среди всех новорожденных 0,5–3% инфицированы ЦМВ в период внутриутробного развития, часть из них имеют явную или скрытую патологию [2, 3]. Внутриутробное поражение органов дыхания может явиться причиной гипоплазии легких, нарушения строения бронхиального дерева и легочных сосудов плода, развития тяжелой интерстициальной пневмонии [4]. Пневмония относится к редким клиническим проявлениям врожденной ЦМВИ, но ее наличие свидетельствует о тяжелом течении заболевания и неблагоприятном прогнозе для жизни младенца [3–6]. ЦМВ-поражение органов дыхания более вероятно у детей старше 1 месяца, инфицированных вирусом во время родов или в раннем постнатальном периоде [3]. Характер течения заболевания во многом определяется преморбидным состоянием ребенка. При отсутствии отягощающих факторов пневмония развивается лишь у 2–10% инфицированных детей, протекает благоприятно и редко требует госпитализации [1, 3, 5]. У недоношенных детей с низким весом при рождении, зараженных ЦМВ во время родов или в первые дни жизни путем гемотрансфузий, может развиваться тяжелое заболевание, одним из проявлений которого служит пневмония [3, 7]. У погибших детей первого полугодия жизни (чаще в возрасте 1–4 мес), страдавших ЦМВИ, одно из первых мест по частоте поражения внутренних органов занимает патология легких, выявляемая в 20–67% случаев [4, 6, 8]. При этом антиген вируса обнаруживается быстрым культуральным методом в тканях легких у подавляющего большинства умерших детей [9]. Согласно данным А.М. Чарного, удельный вес ЦМВ-пневмоний среди пневмоний иной этиологии, диагностированных после вскрытия умерших детей первого года жизни, составляет 13,8% [10]. У детей старшего возраста с ЦМВ-поражением легких ряд авторов связывают развитие фиброзирующего альвеолита. По мнению В.А.Цинзерлинга (2002), ЦМВИ может служить кофактором развития бронхиальной астмы.

Клинически выраженная ЦМВ-инфекция – одно из самых частых и серьезных инфекционных осложнений при пересадке органов. ЦМВИ остается постоянной проблемой для всех программ в области трансплантологии во всем мире. У 20–50% больных после аллогенной пересадки костного мозга, почек, печени и у 50–80% пациентов, перенесших трансплантацию легких и сердца, развивается манифестная ЦМВ-инфекция [11–13]. ЦМВИ обостряет процессы, приводящие к реакции отторжения трансплантата и значительно повышает риск его гибели [13]. Пневмония – наиболее частая и крайне тяжелая клиническая форма ЦМВИ среди пациентов, перенесших трансплантацию органов или страдающих гемобластомами. При аллогенной пересадке костного мозга интерстициальная пневмония развивается у 20–40% больных, причем в половине случаев ее причиной является ЦМВ-инфекция. При трансплантации легких ЦМВ-пневмония диагностируется у 55 – 75% реципиентов, а в случае пересадки органа от серопозитивного донора серонегативному реципиенту риск поражения легких достигает 85% [14]. Риск летального исхода у больных ЦМВ-пневмонией при от-

сутствии этиотропной терапии, а у части пациентов, несмотря на ее проведение, составляет 45–50% – при пересадке солидных органов и 80–85% – при трансплантации аллогенного костного мозга [12, 13, 15].

Особую значимость как патология взрослых ЦМВИ приобрела после появления и широкого распространения в мире ВИЧ-инфекции. Клинически выраженная генерализованная ЦМВ-инфекция занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данная патология имеет место у 20–40% больных СПИДом, не получающих антиретровирусную терапию, и служит непосредственной причиной их смерти в 10–20% случаев [16–18]. В 2003 г. среди больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа, наблюдавшихся в Московском городском центре СПИД, ЦМВИ была диагностирована в 21% случаев. Среди погибших 537 ВИЧ-инфицированных лиц в Москве с 1991 по 2003 гг. цитомегаловирусное поражение внутренних органов было доказано в 85 (15,8%) случаях [19]. ЦМВ-пневмония диагностируется у 7–10% больных СПИДом. Среди умерших 500 ВИЧ-инфицированных больных Московского региона, имевших легочную патологию, ЦМВ поражение легких было установлено в 7% случаев [19]. Из 132 наблюдавшихся нами ВИЧ-инфицированных больных с манифестной ЦМВИ пневмония имела место у 41 (31,1%).

Обязательным условием для реактивации ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, а также для интенсивной репликации вируса при первичном или повторном инфицировании является наличие нарушений в клеточном звене иммунитета, прежде всего, снижение количества CD4-лимфоцитов-хелперов. Частота возникновения и тяжесть течения ЦМВ-пневмонии непосредственно связана со степенью иммуносупрессии. Максимальный риск заболевания у реципиентов органов наступает с 1 по 4 мес после трансплантации, когда терапия иммунодепрессантами проводится наиболее интенсивно. Среди ВИЧ-инфицированных больных, имевших количество CD4-лимфоцитов в крови от 100 до 200 кл/мм³ (норма 600–1900 кл/мм³), манифестная ЦМВИ была нами диагностирована лишь в 1,5% случаев, у лиц с уровнем CD4-клеток 50–100 кл/мм³ – в 5,8%, а при количестве CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мм³ – в 47,1% случаев. При обследовании 143 ВИЧ-инфицированных больных с поражением легких ЦМВ-пневмония была выявлена у 14,3% пациентов, имевших уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мм³, и только у 2,8% пациентов – с количеством CD4-лимфоцитов от 200 до 500 кл/мм³ [20].

При анализе течения ЦМВИ в различных группах больных, прежде всего, необходимо отметить сходную клиническую картину заболевания. Характерно его постепенное развитие с наличием симптомов-предвестников, опережающих на несколько недель выраженную органную патологию. У большинства взрослых больных отмечаются длительная волнообразная лихорадка неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5°C, слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, существенное снижение веса, реже – потливость по ночам, артралгии, миалгии. К указанным симптомам присоединяется постепенно усиливающийся сухой или со скудной мокротой кашель. У детей младшего возраста начало заболевания может протекать без выраженного начального токсикоза при нормальной или субфе-

брильной температуре и проявляться лишь небольшим «беспричинным» кашлем. Ребенок может длительное время упорно кашлять при общем относительно удовлетворительном состоянии. Имеющуюся патологию часто принимают за банальный трахеит или трахеобронхит. По мнению ряда педиатров, дети первых месяцев жизни, страдающие упорным приступообразным кашлем, должны быть обследованы на предмет исключения активной ЦМВИ. На данном этапе болезни как у взрослых, так и у детей патологические изменения в легких при физикальном и рентгенологическом исследовании отсутствуют или ограничиваются незначительным усилением легочного рисунка, снижением прозрачности легочных полей в виде «матового стекла». В дальнейшем состояние пациентов значительно ухудшается. Симптомы интоксикации становятся выраженными, пики повышения температуры тела достигают 39–40°C, отмечаются крайне выраженная слабость, анорексия, умеренная потливость, похудение. Основным клиническим симптомом ЦМВ-пневмонии, присутствующим практически у 100% больных, является сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель. Одним из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания служит одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер, вначале появляется только при физической нагрузке, а затем и в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от пневмоцистной пневмонии), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке. Аускультативная картина в легких, несмотря на тяжесть поражения, характеризуется, прежде всего, «нев्यразительностью» признаков: выслушивается везикулярное или жесткое дыхание с ослаблением в нижних отделах и рассеянные крепитирующие или влажные мелкопузырчатые хрипы в средних и нижних отделах легких. Имеют место лабораторные признаки гипоксии со снижением парциального давления кислорода в артериальной крови до 75 и менее мм рт. ст. [21]. Гипоксемия часто предшествует клиническим симптомам и рентгенологическим изменениям. При ЦМВ-инфекции пневмония часто является лишь одним из проявлений генерализованного заболевания. Нередко поражению легких сопутствует патология иных органов в виде энтероколита, эзофагита, гепатита, ретинита, адреналита, полирадикуллопатии. Изменения лабораторных показателей включают тромбоцитопению, анемию, лейкопению, лимфоцитоз, повышение активности АлАТ, АсАт, ЩФ, ГГТ.

Часто поражение легких, помимо цитомегаловируса, обусловлено и другими возбудителями: РС-вирусом, пневмоцистами, микобактериями, грибами, бактериями. По мнению D. Hoover (1995), изменения в легких, связанные с ЦМВ, могут служить предрасполагающим фактором для развития тяжелых пневмоний выше перечисленной этиологии. При проведении многофакторного анализа причин, повышающих летальность больных туберкулезом, установлена важная роль одновременного поражения легких цитомегаловирусом. При обследовании нами ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом ДНК ЦМВ обнаруживали в лаважной жидкости в 56% случаев, в биоптатах бронхов – в 25% случаев. Согласно работе M. Duncan (1998), частота бактериальных и грибковых пневмоний у больных ЦМВИ достоверно выше по сравнению с пациентами, не имеющими вирусную инфек-

цию. Мы наблюдали случаи сочетанного поражения легких цитомегаловирусом и опухолевым процессом. Все выше сказанное подчеркивает важную патогенетическую роль ЦМВ при тяжелых поражениях легких у иммуносупрессивных больных.

Рентгенологические признаки цитомегаловирусной патологии легких переменны и неспецифичны. В период разгара болезни на обзорных рентгенограммах грудной клетки на фоне деформированного усиленного легочного рисунка определяются двусторонние полиморфные мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах легких (рис. 1). Изменения возникают в периферических отделах нижних долей и распространяются по направлению к корням. Очаги могут носить мигрирующий характер. Рентгенологическая картина ЦМВ-поражения легких сходна с изменениями при пневмоцистной пневмонии, диссеминированном туберкулезе легких. В то же время возможны только сетчатая перестройка легочного рисунка («сотовые» легкие), формирование ограниченного затемнения, плеврального выпота, дисковидных ателектазов, кистозных изменений. Мы наблюдали ВИЧ-инфицированных больных с развитием ЦМВ-пневмонии и формированием хронической каверны легкого [22]. При проведении компьютерной томографии признаки ЦМВ-поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкоочаговых изменений.

Для ЦМВ-пневмонии характерно длительное рецидивирующее течение с постепенным нарастанием тяжести заболевания. При несвоевременной постановке этиологического диагноза, отсутствии этиотропной терапии, присоединении бактериальной инфекции возможно развитие симптомов дыхательной недостаточности, нарастающего респираторного дистресс-синдрома с высокой вероятностью летального исхода.

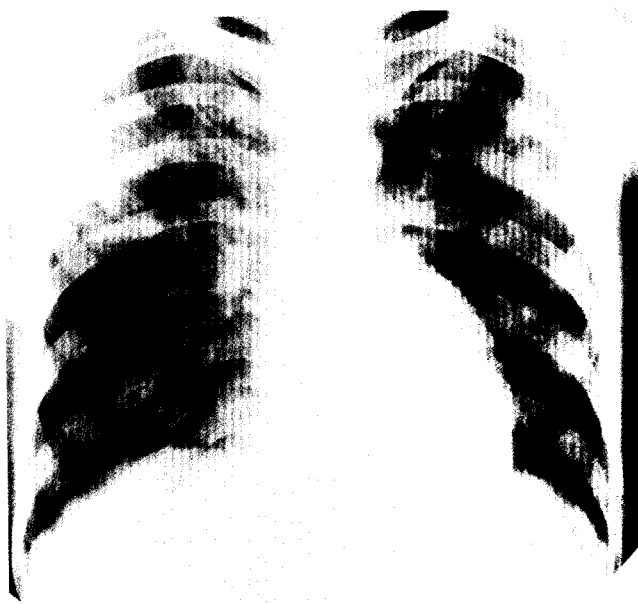


Рис. 1. Рентгенограмма органов дыхания. Пневмония цитомегаловирусной этиологии.

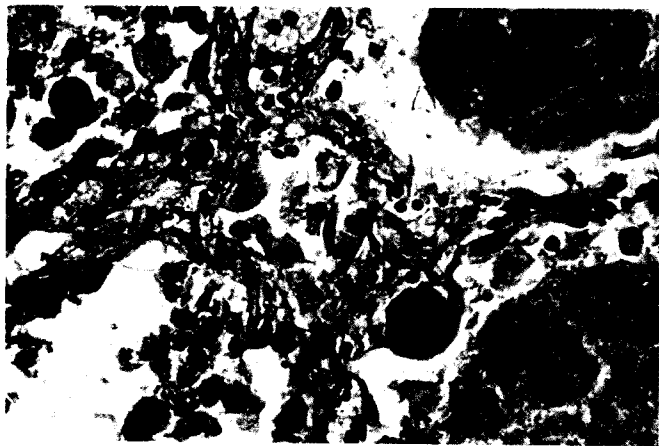


Рис 2. ЦМВ-альвеолит. Цитомегалоклетки в просвете и эпителии альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Согласно работам отечественных патологоанатомов, при вскрытии умерших больных (как детей, так и взрослых), страдавших ЦМВ-поражением органов дыхания, обычно не удается обнаружить характерных для ЦМВИ макроскопических изменений в легких. Часто имеет место картина фиброателектаза легких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами. В результате анализа секционного материала можно выделить несколько последовательных этапов цитомегаловирусного поражения легких [23, 24]. При гистологических исследованиях на начальной стадии патологического процесса определяется очаговая и распространенная диссеминация инфицированных ЦМВ-клеток в легочной ткани. Цитомегаловирусному метаморфозу с образованием цитомегалоклеток (ЦМК) (гигантских клеток с крупным ядром, узкой каймой цитоплазмы и внутриклеточными вирусными включениями) подвергаются альвеолоциты, клетки эпителия мелких бронхов и конечных бронхиол, альвеолярные макрофаги. В этом случае воспалительная инфильтрация – интерстиция выражена слабо, имеется очаговое накопление серозной жидкости в полостях альвеол с примесью макрофагов и эритроцитов. В дальнейшем отмечается развитие интерстициальной пневмонии. Имеет место выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация легочного – интерстиция: утолщение стенок альвеол с распространенной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и стенок бронхиол. В просветах альвеол наблюдается скопление нейтрофилов с примесью макрофагов и фибрина. На этой стадии имеет место расстройство кровообращения в виде расширения сосудов, стазов и массивных кровоизлияний в перегородки и просветы альвеол, а также цитомегаловирусный метаморфоз альвеолярного эпителия, эпителия бронхиол и эндотелия мелких сосудов (рис. 2). Нередко полисегментарно определяются обширные фокусы абсцедирования легочной паренхимы с ЦМК (альвеолоциты и эндотелиоциты) по периферии очагов деструкции. В результате ЦМВ-поражения легких может развиваться острая каверна, начальным этапом образования которой является участок абсцедирования легочной паренхимы, вскрывшийся в бронх. При прогрессировании заболевания патологические изменения в респираторных отделах характеризуются диффузным персистирующим альвеолитом. Процесс сопровождается резко выражен-

ным фиброзированием, нередко приводя к формированию «ячеистого» легкого. В легочной ткани определяются организуемый фибрин и фокусы микроабсцедирования. Многочисленные ЦМК выявляются в эпителии спавшихся альвеол вокруг микроабсцессов и очагов карнификации, среди мезотелия и эндотелия висцеральной плевры. Характерной особенностью ЦМВ-поражения легких явилось формирование своеобразных гранулем, центральная часть которых была представлена некротическим детритом с наличием ЦМК и фибрином, содержащим нейтрофилы, а периферия состояла из вала лимфогистиоцитарных элементов, среди которых также встречались ЦМК. Патологические изменения трахеи и крупных бронхов для ЦМВИ не характерны.

Морфологической особенностью патологического процесса в легких, вызванного ЦМВ, является специфическое поражение сосудов преимущественно микроциркулярного русла и мелкого калибра. Цитомегалическому метаморфозу подвергаются клетки эндотелия, что приводит сначала к неровности, стенозу, а затем и к облитерации просветов сосудов. Важную роль ишемического компонента у больных ЦМВ-инфекцией подчеркивал П.А.Самохин, наблюдавший у погибших детей с ЦМВИ изменения в легочных сосудах в виде продуктивно-инфильтративных панваскулитов с цитомегалическим превращением клеток всех оболочек мелких легочных артерий и вен с исходом в склерозирование, чаще периваскулярное [6]. Подобное поражение сосудов служило основой для тромбообразования.

Заключительной стадии болезни является формирование двустороннего полисегментарного фиброза легких, при котором макроскопически отмечаются равномерная плотность легочной ткани, неравномерно утолщенная плевра. На разрезе легких выявляются тяжистые поля сероватой ткани, деформирующей легкие, чередующиеся с зернистыми серожелтыми фокусами. Гистологически в пораженных сегментах определяется распространенное утолщение фиброзированных межальвеолярных перегородок с выраженной деформацией. На этом фоне отмечаются крупные поля сплошной фиброзной ткани, среди которой встречаются островки целевидных структур измененных бронхов и альвеол, рассеянная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, скопления фибробластов, расширенные просветы склерозированных крупных сосудов. В ряде случаев в отдельных сегментах среди фиброза могут иметь место очаги плоскоклеточной метаплазии в сочетании с разной степенью дисплазии бронхиального эпителия и формированием «адематозных» структур с цитомегаловирусной трансформацией клеток. У нескольких ВИЧ-инфицированных больных было отмечено сочетанное цитомегаловирусное и опухолевое поражение легких. Среди атипичных клеток опухолевой ткани определяли большое количество цитомегалоклеток. При посмертных исследованиях легких часто фиксируется их сочетанное поражение ЦМВ и вторичной бактериальной флорой с развитием бронхопневмонии, абсцесса легкого, гнояного плеврита.

Таким образом, степень поражения легких при ЦМВИ может варьировать от минимально выраженного интерстициального пневмонита до тяжелого диффузного повреждения альвеол. ЦМВ-поражение легких вызывает значительные патолого-анатомические изменения в альвеолярно-бронхиолярных структурах и сосудах легкого. Наши исследования

подтверждают мнение ряда авторов о ЦМВ-инфекции как одной из причин фиброзирующего альвеолита. Важно подчеркнуть, что на вскрытии больных ЦМВИ морфологические изменения в легких имеют большую давность, чем клинические и рентгенологические проявления пневмонии.

Одним из объяснений данного факта, по мнению ряда исследователей, служит определенный иммунопатологический процесс в легочной ткани, являющийся важным звеном патогенеза ЦМВ-инфекции, особенно у реципиентов органов, детей с врожденной цитомегалией [4, 14]. Авторы высказывают гипотезу, что необратимые повреждения легких, связанные с иммунопатологическими реакциями, предшествуют клинической манифестации заболевания. Вследствие избыточной иммунопатологической реакции на ЦМВ-антигены, экспрессированные на инфицированных клетках легких, клетки подвергаются иммунному разрушению специфическими цитотоксическими лимфоцитами, что ведет к функциональному повреждению альвеол, развитию частичного дефицита альвеолярной диффузии. Лишь в дальнейшем, при выраженном угнетении иммунитета, начинается репликация вируса, обсеменение им легких, развитие тяжелого поражения легочных сосудов, альвеол, бронхиол. Косвенным доказательством наличия иммунопатологического процесса в легочной ткани служит эффективность ЦМВ-иммуноглобулина цитотекта в комбинации с ганцикловиром при лечении интерстициальной цитомегаловирусной пневмонии у реципиентов костного мозга [12].

Клинический диагноз ЦМВ-инфекции требует обязательного лабораторного подтверждения. Цитомегаловирус в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития органических поражений и быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. Следовательно, цель лабораторного подтверждения манифестной ЦМВИ заключается не в установлении самого факта присутствия цитомегаловируса в организме пациента и даже не в выявлении косвенных признаков его активности, а в доказательстве этиологической роли ЦМВ в развитии органной патологии. Поставить прижизненный диагноз ЦМВ-пневмонии крайне трудно по следующим причинам: ее клиническая картина не является патогномоничной, вирус можно выделить из легочного секрета при отсутствии клинических проявлений инфекции и гистологических признаков заболевания, у иммуносупрессивных больных ЦМВ часто сосуществует с другими возбудителями инфекционной легочной патологии.

В настоящее время можно считать доказанным, что определение в крови больного специфических антител класса IgM и/или существенного увеличения титров антител класса IgG, выявление ЦМВ в слюне, моче, сперме, вагинальном секрете недостаточно ни для установления факта активной репликации цитомегаловируса, ни для подтверждения диагноза манифестной ЦМВ-инфекции [25, 26]. Напротив, обнаружение вируса (его антигенов или ДНК) в крови имеет важное диагностическое значение. Показано, что определение в лейкоцитах крови вирусного антигена (pp65) говорит об активной инфекции, что в свою очередь косвенно свидетельствует о цитомегаловирусной природе имеющихся органических поражений [27, 28]. Появление в крови вирусного белка pp65 предшествует клиническим симптомам ЦМВИ, поэтому этот

маркер имеет и определенное прогностическое значение. Обнаружение вирусных антигенов быстрым культуральным методом в биологических материалах путем анализа инфицированных ими клеток культуры считается специфическим и чувствительным методом, доказывающим наличие у больного инфекционно-активного вируса [9].

На сегодняшний день в практике лабораторной диагностики активной ЦМВ-инфекции все большее внимание уделяется методикам, основанным на полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая дает возможность прямого качественного и количественного обнаружения ДНК-возбудителя в биологических жидкостях и тканях. Последние годы ознаменовались подтверждением преимуществ метода ПЦР в лабораторной диагностике многих инфекционных заболеваний [7, 26, 28]. Наши исследования у больных ВИЧ-инфекцией показали, что положительный результат при определении ДНК ЦМВ в клетках крови или плазме без учета концентрации вируса свидетельствует об активной репликации ЦМВ, но не позволяет судить о ее степени, что необходимо для подтверждения цитомегаловирусной этиологии заболевания. В то же время мы установили высокое клиническое значение полуколичественной оценки содержания ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови [25, 29]. Достоверным критерием высокой активности цитомегаловируса, доказывающим его этиологическую роль в развитии тех или иных клинических синдромов, служит титр ДНК ЦМВ, равный 1 : 1000 и более в 10^6 лейкоцитах крови. Концентрация ДНК ЦМВ в плазме крови у наблюдаемых нами ВИЧ-инфицированных больных с манифестной ЦМВИ была от 8500 до 24 800 000 копий/мл и в среднем составила 2 200 000 копий/мл. Возможность определения ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР имеет и большое прогностическое значение. Постепенное повышение уровня ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови и плазме опережает развитие клинической симптоматики. С каждым повышением концентрации ДНК ЦМВ в плазме на 1 log₁₀ риск развития ЦМВ-заболевания возрастает в 3 раза [30]. Выявление высокой концентрации ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови или плазме требует безотлагательного начала этиотропной терапии. Большое диагностическое значение количественного определения ДНК ЦМВ в крови было подтверждено у пациентов после трансплантации органов, детей с врожденной инфекцией [26, 27, 31].

Диагностическое значение наличия ДНК ЦМВ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у больных пневмонией различные исследователи оценивают по-разному. Ряд авторов высказывают мнение, что обнаружение ЦМВ в БАЛЖ доказывает цитомегаловирусную природу поражения легких. Большинство же исследователей считают, что наличие ДНК ЦМВ в лаважной жидкости имеет незначительную диагностическую ценность [21, 28]. В клинической инфекционной больнице №2 г. Москвы в течение последних двух лет 132 ВИЧ-инфицированным больным с диссеминированным поражением легких была проведена диагностическая фибробронхоскопия с исследованием методом ПЦР лаважной жидкости и биоптатов бронхов на наличие различных патогенов. ДНК ЦМВ в БАЛЖ была выявлена у 66 больных (50% случаев). Цитомегаловирусная этиология пневмонии была доказана у 20 человек, из которых 18 имели ДНК ЦМВ в лаваже. Следовательно, вирус присутствовал в БАЛЖ как у больных с ЦМВ-пневмонией, так и у пациентов с туберкуле-

зом легких, пневмоцистозом, микоплазменной пневмонией. Диагностическая чувствительность наличия ДНК ЦМВ в БАЛЖ ВИЧ-инфицированных больных составила 90%, специфичность – лишь 62,9%. Таким образом, обнаружение у больного с пневмонией ЦМВ в лаважной жидкости не позволяет с достоверностью говорить о цитомегаловирусной природе поражения легких и сохраняет перед врачом вопрос: играет или нет ЦМВ этиологическую роль в развитии пневмонии у данного больного.

Решение этого вопроса, на наш взгляд, в исследовании биопсийных материалов, получаемых при проведении бронхоскопии. Сегодня информативность обнаружения методом ПЦР ДНК ЦМВ в биопсийном материале для выяснения этиологии пневмонии в научной литературе точно не охарактеризована. Тем не менее многие авторы придают большое значение наличию цитомегаловируса в биоптатах бронхов и легкого при постановке диагноза ЦМВ-пневмонии. В наших исследованиях из 132 ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением легких ДНК ЦМВ присутствовала в биопсийном материале у 33 (25%) человек. ДНК ЦМВ была выявлена у 16 из 20 больных ЦМВ-пневмонией и отсутствовала у подавляющего большинства пациентов с поражением легких иной этиологии. Диагностическая чувствительность наличия ДНК ЦМВ в биоптатах бронхов составила 80%, специфичность – 85,3%. Полученные нами данные говорят о существенном значении обнаружения ДНК ЦМВ (как и антигена вируса) в биопсийном материале для постановки диагноза ЦМВ-пневмонии. Большое диагностическое значение имеет обнаружение ДНК ЦМВ или антигена вируса в плевральной жидкости, в биоптатах, полученных при трансторакальной биопсии легкого. Для еще более точного суждения об этиопатогенетической роли ЦМВ в развитии пневмонии, по-видимому, необходимо учитывать концентрацию вируса в БАЛЖ и биопсийных материалах.

Безусловным подтверждением цитомегаловирусной природы имеющихся у больного клинических симптомов и патологических изменений в органах является обнаружение при гистологических исследованиях биопсийных или аутопсийных материалов цитомегалоклеток. В то же время потребность в инвазивной процедуре, которую не во всех случаях можно провести, необходимость предварительного установления участка поражения органа, что не всегда легко сделать при диссеминированном характере патологического процесса, возможность инфицирования вирусом тканей без проявления характерного цитопатического действия снижают диагностическую ценность гистологического метода исследования. Нельзя не учитывать и определенную субъективность врача в оценке гистологического препарата. Поэтому ряд авторов оценивают чувствительность стандартного гистологического метода диагностики ЦМВ-заболевания не выше 50%. В настоящее время для повышения чувствительности и специфичности метода считается важным дополнительно исследовать гистологические препараты с применением быстрого культурального метода, *in situ* гибридизации или полимеразной цепной реакции для выявления в тканях не только ЦМК, но и вирусного антигена или ДНК ЦМВ. По мнению Л.Л.Нисевич (2002), определение причин смерти детей с врожденной инфекцией без данных лабораторного исследования аутопсийных материалов является несостоя-

тельным. Таким образом, как прижизненный, так и посмертный диагноз ЦМВ-поражения легких может быть поставлен при использовании комплекса лабораторных методов (молекулярно-биологических, иммуногистохимических и гистологических). Опыт нашей работы показывает, что диагноз ЦМВ-пневмонии весьма вероятен при наличии у больного высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови и обнаружении ДНК ЦМВ в биопсийном материале, полученном при бронхоскопии. Окончательный диагноз цитомегаловирусного поражения легких ставится после обнаружения в тканях органа цитомегалоклеток в сочетании с выявлением в биоптатах (аутоптатах) антигена или ДНК ЦМВ.

Лекарственными средствами, эффективность которых при лечении больных манифестной ЦМВИ доказана многочисленными исследованиями, являются противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и сидофовир. При выявлении активной ЦМВИ у беременных женщин или новорожденных препаратом выбора является цитотект – иммуноглобулин человека с повышенным содержанием антител к ЦМВ. Применение цитотека в качестве монотерапии у взрослых больных с клинически выраженной ЦМВИ не показано. Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) мало эффективны в отношении ЦМВ и не должны применяться при манифестных формах заболевания [12]. ЦМВ в сотни раз менее чувствителен к ацикловиру и его аналогам, чем вирусы простого герпеса. Во многих работах отечественных авторов имеют место указания на возможное применение препаратов интерферонового ряда (циклоферон, неовир, виферон и др.) и/или иммунокорректоров (тактивин, тималин и др.) для лечения ЦМВИ. Однако исследований, доказывающих, согласно всем международным правилам, их эффективность ни в России, ни за рубежом не проводилось. Механизм воздействия данных лекарственных средств на иммунную систему детально не изучен. Не определены оптимальные показания по времени применения препаратов и продолжительности их использования в разных фазах инфекционного процесса. В связи с этим препараты интерферонового ряда и иммунокорректоры не должны применяться для лечения манифестной ЦМВ-инфекции.

Ганцикловир (Цимевен, «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» Швейцария) является препаратом выбора для лечения и вторичной профилактики манифестной ЦМВИ, в частности цитомегаловирусной пневмонии. Ганцикловир – единственный из этиотропных лекарственных средств, разрешенный к применению в России. Препараты фоскарнет (90 мг/кг 2 р/сут 21 день) и сидофовир (5 мг/кг 1 раз в неделю), также обладающие доказанной антицитомегаловирусной активностью, но имеющие серьезные побочные эффекты, не зарегистрированы Минздравом РФ и не могут в настоящее время использоваться в медицинской практике на территории нашей страны. Валганцикловир (Вальцит, 900 мг 2 р/сут) представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир. В отличие от пероральной формы последнего валганцикловир имеет значительно более высокую биодоступность (60%). Регистрация препарата в России запланирована. Ганцикловир представляет собой синтетический нуклеозидный аналог гуанина. Он структурно отличается от ацикловира наличием одной карбоксильной боко-

вой цепи. Это изменение структуры делает ганцикловир примерно в 50 раз активнее ацикловира в отношении цитомегаловируса. Противовирусный эффект ганцикловира обусловлен подавлением синтеза ДНК ЦМВ путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы и нарушения удлинения цепи ДНК. Препарат имеет лекарственные формы в виде флаконов – для в/в введения (в одном флаконе содержится 500 мг ганцикловира) и капсул – для приема внутрь (одна капсула содержит 250 мг ганцикловира).

Лечение ЦМВ-пневмонии ганцикловиром осуществляется по схеме 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом (суточная доза 10 мг/кг) на протяжении 21 дня. При сохранении у больного иммуносупрессии (снижения количества CD4-лимфоцитов < 100 кл/мм³) и, соответственно, вероятности реактивации вируса и развития рецидива заболевания проводится поддерживающая терапия препаратом в дозе 5 мг/кг/сут внутривенно или 1000 мг 3 раза в сут перорально. Длительность поддерживающего курса определяется индивидуально, но его продолжительность не должна быть менее одного месяца. Больным с почечной недостаточностью дозы следует корректировать в зависимости от клиренса креатинина. Зарубежные работы, посвященные лечению ЦМВ-пневмонии у больных, перенесших трансплантацию почек, печени, легких или сердца, показывают высокую эффективность ганцикловира. Согласно обобщенным данным 15 исследований, включавших в общей сложности 116 реципиентов органов с ЦМВ-поражением легких, существенное улучшение состояния больных или полное их излечение после терапии ганцикловиром имело место в среднем в 79% случаев (от 17 до 100%) [15]. Вирусологический ответ на лечение (исчезновение вируса из крови) наблюдали в среднем у 80% больных (от 33 до 100%) [15]. Ряд авторов рекомендуют для лечения ЦМВ-пневмонии после трансплантации органов комбинированную терапию ганцикловиром и цитотектом (2–4 мл/кг массы тела каждые два дня до исчезновения клинических симптомов) [12, 32]. При наличии у больного, помимо ЦМВИ, других инфекционных осложнений возможно применение вместо цитотека пентаглобина (5 мл/кг ежедневно 3 дня с повторением при необходимости курса) или иных иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Оценить эффективность ганцикловира при ЦМВ-пневмонии у больных СПИДом достаточно сложно из-за часто смешанной этиологии поражения легких. По данным M. Rodriguez-Barradas (1996), частота первоначального улучшения состояния у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-пневмонией составила 65% и была сравнимой с показателями (70–90%), описанными для больных ретиinitом или колиитом. Но в дальнейшем заболевание прогрессировало, несмотря на проводимую поддерживающую терапию [21]. Мы осуществили лечение ганцикловиром у 33 ВИЧ-инфицированных больных, страдавших поражением легких ЦМВ-этиологии. Лечебная тактика предусматривала проведение терапевтического курса, после окончания которого проводился поддерживающей курс. При рецидиве заболевания лечение повторяли. Количество лечебных курсов ганцикловиром у одного больного составило от 1 до 5. Всего было проведено 50 терапевтических курсов. У 81,8% наблюдавшихся нами больных манифестной ЦМВ-инфекцией одним из проявлений которой была пневмония, в ходе лечения ганцикловиром

отмечено отчетливое клиническое улучшение состояния (значительное уменьшение или исчезновение кашля, прекращение одышки, снижение до нормальных цифр температуры тела) и значительная положительная динамика в рентгенологической картине легких. В конце терапии, параллельно с регрессией клинических симптомов, у 97% лиц наблюдали снижение концентрации ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови в 1000 раз и более, в 2/3 случаев – вплоть до неопределяемого уровня. Вследствие сохранения глубокой иммуносупрессии у 12 больных были отмечены рецидивы заболевания. Продолжительность жизни пациентов, получивших ганцикловир после выявления ЦМВ-пневмонии, была вдвое больше, чем у лиц, этиотропная терапия которым не проводилась. В настоящее время благодаря применению у больных ВИЧ-инфекцией комбинированной антиретровирусной терапии, в результате которой отмечается улучшение иммунологических показателей, риск развития рецидивов ЦМВИ значительно ниже, а продолжительность жизни пациентов существенно больше.

Нежелательные явления, связанные с лечением ганцикловиром, включают в себя нейтропению, тромбоцитопению, анемию, повышение сывороточного креатинина, кожную сыпь, зуд, диспепсические явления, реактивный панкреатит. По данным литературы, при лечении ганцикловиром ВИЧ-инфицированных пациентов с манифестной ЦМВИ нейтропения может иметь место у 20–25% больных, но снижение числа нейтрофилов менее 500 кл/мм³ – в 15–18% случаев; тромбоцитопения регистрируется у 10–15% больных, но лишь у 3–5% лиц тромбоциты снижаются менее 20000 кл/мм³; анемия со снижением гемоглобина менее 80 г/л имеет место у 5–8% лиц, повышение концентрации сывороточного креатинина более 1,5 г/дл – у 2–7% больных. Иные нежелательные явления (повышение активности печеночных ферментов, сыпь, лихорадка), связанные с терапией ганцикловиром, наблюдают в 1–2% случаев. В нашем исследовании лишь в двух случаях терапия ганцикловиром была временно прекращена в связи с побочными эффектами (развитием реактивного панкреатита).

Актуальным для практического здравоохранения является вопрос о возможности применения ганцикловира у детей, страдающих манифестной ЦМВ-инфекцией. К настоящему времени уже получены результаты нескольких исследований по применению препарата у новорожденных и детей старшего возраста, показывающие эффективность и безопасность терапии ганцикловиром [3]. Эффективность препарата, частота и выраженность его побочных эффектов были сравнимы с показателями для взрослых больных. Лишь в единичных случаях этиотропная терапия прекращалась по причине развития нежелательных явлений. Согласно одной из рекомендуемых схем лечения детей с манифестной неонатальной ЦМВИ, ганцикловир назначается по 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 2 нед, далее при наличии начального эффекта назначается 10 мг/кг препарата через день в течение 3 мес [33]. Мы убеждены, что если у ребенка диагностирована манифестная ЦМВИ (в частности, пневмония), то применение ганцикловира показано и необходимо. Риск развития побочных эффектов при терапии ганцикловиром не должен быть основанием неприменения препарата у детей, имеющих клинически выраженную ЦМВ-инфекцию.

Как уже было сказано, появление ДНК ЦМВ в крови опережает развитие клинических симптомов. В настоящее время все большее признание получает стратегия «упреждающей» этиотропной терапии больных с активной ЦМВИ для предотвращения манифестации заболевания [30]. Мы также считаем, что, учитывая тяжелое рецидивирующее течение ЦМВ-пневмонии у больных с длительным и выраженным иммунодефицитом, отсутствие у части пациентов устойчивого клинического ответа на этиотропную терапию, возможность определения лабораторных маркеров, достоверно указывающих на активную репликацию вируса, необходимо, при наличии у больного глубокой иммуносупрессии (при ВИЧ-инфекции – снижения количества CD4-лимфоцитов в крови < 100 кл/мм³) и обнаружении ДНК ЦМВ в крови, проводить соответствующую «упреждающую» терапию, не дожидаясь развития клинически выраженных форм заболевания. С целью профилактики манифестации ЦМВИ используются ганцикловир (в дозе 5 мг/кг/сут в/в или 3 г/сут *per os*), валганцикловир (900 мг/сут), у детей и беременных женщин – цитотект (1–2 мл/кг/сут не менее 6 введений с интервалом в 1–2 нед). Опубликованные результаты исследований по предупреждению манифестной ЦМВИ с использованием ганцикловира или валганцикловира показывают достоверное снижение частоты развития клинически выраженных форм ЦМВИ, в частности пневмонии, у больных после аллогенной пересадки костного мозга, легких, сердца, почки, печени, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов [27]. Первые результаты нашей работы профилактического применения ганцикловира у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4-лимфоцитов < 100 кл/мм³ и наличием ДНК ЦМВ в крови показали за два года наблюдения существенное снижение частоты манифестной ЦМВ-инфекции в данной группе пациентов. В заключение отметим, что разработанные на сегодняшний день диагностические методы и созданные противовирусные препараты дают возможность как своевременного выявления цитомегаловирусного поражения легких, так и его эффективного лечения.

Литература

- Eddleston M., Peacock S., Juniper M. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infet Dis* 1997; (24): 52–6.
- Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В. Основы перинатологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ 2002: 576.
- Stagno S., Ireland K.R. Congenital cytomegalovirus infection. *Clinical management of herpes viruses*. S.L.Sacks, S.E.Straus, R.J.Whitley, P.D.Griffiths, eds. IOS Press, 1995: 329–40.
- Русанова Н.Н., Теллова С.Н., Коченгина С.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. СПб.: Лань 2001: 136.
- Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. М.: Медицина. 2003: 424.
- Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты). М.: Медицина. 1987: 160.
- Haiwachs-Baumann G., Genser B. Die konnatale zytomegalievirus infetion. *Wien*, 2003: 133.
- Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002: 104.
- Межидова А.А. Выявление белков цитомегаловируса в клетках и тканях плодов и умерших детей. Патологическое действие ЦМВ на клеточный цикл и структуры митотического аппарата. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002: 27.
- Чарный А.М. Инклюзионная цитомегалия. М.: Медицина, 1972: 207.
- Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л., Коротеев А.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция после трансплантации сердца. *Трансплантация и искусственные органы* 1994; (1): 18–20.
- Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М. Вирусные инфекции у онкогематологических больных. СПб.: Роза мира, 2002: 134.
- Rubin R. Importance of CMV in the transplant population. *Transpl Infect Dis* 1999; (1): 3–7.
- Ho M. Cytomegalovirus. *Biology and infection*. NY: PPC, 1982: 311.
- Thomas E, Pollard R. Advances against cytomegalovirus disease in organ transplantation. *Clinical management of herpes viruses*. S.L.Sacks, S.E.Straus, R.J.Whitley, eds. IOS Press, 1995: 329–40.
- Шахгильдян В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции. *Мед. кафедра* 2003; (1): 51–9.
- Masur H. Respiratory infections in patients with HIV. *Philadelphia: LWW*, 1999: 238.
- Spector S.A. Spectrum and treatment of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *J Inter Association of physicians in AIDS* 1996; (5): 9–22.
- Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией г. Москвы. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2004; (5, в печати).
- Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. и др. Поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2004; (5) (в печати).
- Rodriguez-Barradas M.C., Stool E., Musher D.M., et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Inf Dis* 1996; 23: 76–81.
- Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Иванников Е.В. Кавернозная форма легочной цитомегалии у больного ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология* 2000; (1): 86–9.
- Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции. *Арх. патологии* 2003; 65(3): 24–9.
- Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Пато- и морфогенез цитомегаловирусного поражения легких при ВИЧ-инфекции. *Арх. патологии* 2004; 66(4, в печати).
- Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Каражас Н.В. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2001; (1): 36–40.
- Revello M., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 10: 680–715.
- Boe J., Estenne M., Weder W. Lung transplantation. *Eur Respiratory Monograph* 2003; 8: 300.
- Boeckh M., Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 533–54.
- Шипулина О.Ю., Шахгильдян В.И., Шипулин Г.А. Полимеразная цепная реакция в диагностике цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Вопросы вирусологии* 1998; (2): 91–5.
- Spector S.A., Wong R., Hsia K., et al. Plasma cytomegalovirus DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest* 1998; 101(2): 497–502.
- Ведяков А.М., Долгих М.С. Полимеразная цепная реакция в диагностике цитомегаловирусной инфекции у больных с аллотрансплантатами органов. *Тер. архив* 1998; (4): 45–8.
- Sia I., Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; (1): 83–121.
- Современная терапия в неонатологии. Под ред. Н.П.Шабалова. М.: МЕДпресс 2000: 262.