

На правах рукописи

СИЗОВА

Татьяна Дмитриевна

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО
НАБЛЮДЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ**

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Научный руководитель:

Хокканен Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Гаврилова Татьяна Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дроздова Елена Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России).

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21. 2.050.05 на базе Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, e-mail: <https://1spbgmu.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент



Кутукова Светлана Игоревна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Цитомегаловирусное поражение глаз является одним из наиболее распространенных глазных проявлений синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) и основной причиной потери зрительных функций в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов (Fuchs A.V. et al.; 1999; Jabs A.A. et al., 2015; Li W. et al., 2020). Цитомегаловирус (ЦМВ) инфицирует большое количество населения уже в детско-подростковом возрасте, но элиминации инфекционного агента из организма не происходит. В связи с этим серопозитивность к ЦМВ у взрослых достигает 90% (Рахманова А.Г., 2000; Степанова Е.В., 2009; Stewart M.W., 2010). При ВИЧ-инфекции ЦМВ-поражение глаз развивается в результате активации латентной инфекции в условиях иммунодефицита.

Стойкое снижение зрительных функций вплоть до развития слепоты предопределяют социальную дезадаптацию больного, влияет на основные категории жизнедеятельности человека, такие как способность к самообслуживанию, самостоятельному передвижению, ориентации, обучению и трудовой деятельности. Инвалидизация или частичная трудоспособность, нередко влекущие за собой утрату финансовой независимости, дополнительно ухудшает качество жизни ВИЧ-инфицированного. Наиболее высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге отмечается в возрастной группе от 30 до 49 лет, пораженность – от 35 до 49 лет (Пантелеева О.В., 2021). Таким образом, наиболее подвержены риску развития заболевания социально люди, находящиеся в трудоспособном и детородном возрасте.

Данные о частоте встречаемости ЦМВ-поражения глаз при ВИЧ-инфекции в мире очень вариабельны и составляют от 0,2 до 71,5% (Ford N. et al., 2013; Nishijima T. et al., 2015; Adeiza M.A. et al., 2019). На этот показатель оказывают влияние многие факторы: доступность медицинской помощи, в том числе динамического наблюдения, возможность предоставления антиретровирусной терапии (АРВТ) и условия ее назначения. Частота ЦМВ-поражения глаз в условиях применения АРВТ, начатого в 2006 году, не определена. Как следствие затруднено планирование лекарственного обеспечения нуждающихся в нем пациентов.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 ноября 2012 г. N 689н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)", а

также Федеральные клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых», утвержденные в 2020 году, определяют правила оказания медицинской помощи и подходы к лечению ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний. Однако в них определена только методика этиотропного лечения и выбора схемы АРВТ, особенности диспансерного наблюдения у инфекциониста. Указывается необходимость участия офтальмолога в процессе наблюдения и лечения больного, в то же время не утвержден объем и характер необходимых офтальмотерапевтических и офтальмохирургических мероприятий, оптимальные сроки их проведения для сохранения зрительных функций.

Степень разработанности темы исследования

Лечение и диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных больных регламентированы федеральными клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых», утвержденными в 2020 году, однако они имеют общеинфекционную направленность и не охватывают весь комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий при развитии ЦМВ-поражений глаз.

Практическим обоснованием для выполнения диссертационного исследования является систематизация и дополнение данных о клинической картине и течении ЦМВ-поражений глаз у ВИЧ-инфицированных пациентов с последующей разработкой клинико-диагностического алгоритма диспансерного наблюдения.

Целью работы является разработка клинико-диагностического алгоритма для повышения эффективности диспансерного наблюдения цитомегаловирусных поражений глаз у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Для достижения этой цели были поставлены **задачи**:

1. Систематизировать клинические проявления, определить частоту и формы цитомегаловирусного поражения глаз у больных ВИЧ-инфекцией.
2. Выявить структуру осложнений, их частоту и сроки возникновения ЦМВ-поражения глаз при ВИЧ.
3. Провести корреляцию содержания ЦМВ в слезе и цельной крови методом real-time полимеразной цепной реакции (ПЦР).
4. Создать лечебно-диагностический алгоритм для диспансерного наблюдения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитомегаловирусным поражением глаз.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале (18802 пациента) определена частота ЦМВ-поражения глаз в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов (1,65%) в период применения АРВТ. Установлено, что заболевание протекает как ЦМВ-увеит с высокой склонностью к генерализации.

Впервые выявлено, что в 86,6% случаев ЦМВ-увеит протекает с тяжелыми осложнениями: катарактой, атрофией зрительного нерва, отслойкой сетчатки и макулярным отеком, которые являются причиной снижения или утраты зрительных функций и требуют хирургического лечения.

Впервые исследован уровень репликации ДНК ЦМВ в нестимулированной слезе проведены сопоставления содержания ДНК ЦМВ в парах цельная кровь-слеза, установлена значимая корреляция (коэффициент Спирмена 0,416, $p=0,03$).

На основе комплексного изучения клинической картины и течения ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов впервые разработан клинико-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с ЦМВ-поражением глаз и ВИЧ, повышающий эффективность диспансерного наблюдения (заявка на изобретение № 2022134648 от 27.12.2022).

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в систематизации и дополнении данных о клинических проявлениях ЦМВ-поражения глаз у ВИЧ-инфицированных пациентов, оценки частоты регистрации заболевания и прогнозирования зрительных функций. Структурирование осложнений после стихания первичных проявлений предоставляет возможность определить методы дальнейшей медицинской реабилитации.

Практической офтальмологии предложен способ диагностики заболевания у впервые выявленных больных, не получавших ранее антиретровирусного и антицитомегаловирусного лечения, а также способ выбора тактики лечения ВИЧ-инфицированного пациента с ЦМВ-увеитом.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Исследовательская работа состоит из ретроспективной и проспективной частей, выполнена в дизайне одномоментного описательного исследования с использованием клинических, инструментальных,

лабораторных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Цитомегаловирусное поражение глаз протекает в форме ЦМВ-увеита. Установлено, что частота ЦМВ-увеита составляет 1,65% у больных ВИЧ-инфекцией. Диссеминированный хориоретинит и панuveит являются наиболее частыми клиническими формами ЦМВ-увеита.

2. Основные осложнения ЦМВ-увеита, существенно снижающие зрительные функции, – осложненная катаракта, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки и кистозный макулярный отек.

3. Уровень репликации ЦМВ в крови коррелирует с содержанием ДНК ЦМВ в слезной жидкости. Положительная ПЦР к ДНК ЦМВ слезы является диагностическим признаком впервые выявленного ЦМВ-увеита у пациентов, не получающих АРВТ.

4. Диспансерное наблюдение больных ЦМВ-увеитом и ВИЧ-инфекцией с использованием разработанного клиническо-диагностического алгоритма обеспечивает своевременное комплексное лечение, в том числе хирургическое, что создает возможность сохранения зрительных функций.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом выборки и включении в анализ большого временного промежутка (2009-2019 гг.) при проведении ретроспективной части исследования (осмотрено 18802 пациентов), количеством клинических исследований (108 больных, 169 глаз), удовлетворяющим необходимым условиям, использованием современных диагностических методик и современных средств статистической обработки.

Основные положения работы были освещены в докладах на IV, V, VI, VII Санкт-Петербургских форумах по ВИЧ-инфекции с международным участием 2019, 2020, 2021 и 2022 гг., 18-ой Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» 2021 г., XII Съезде Общества офтальмологов России, Всероссийской конференции с международным участием «Воспаление глаза» 2021 и 2022 гг., Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования СЗГМУ им. И.И. Мечникова «Профилактическая и клиническая медицина 2021», 92-ой Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2019», 94-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2021», 9-ой научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» 2021г., Научно-практической конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты – 2022», XXVIII Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» 2022 г., Пленарном заседании Санкт-Петербургского отделения общества офтальмологов России от 31.01.2023 г., Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» 2023 г., Междисциплинарной научно-практической конференции «Офтальмогерпес: современные тренды диагностики и лечения» 2023 г.

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал участие во всех этапах исследования. Лично автором проведены анализ литературы, изучение документации, клиническое обследование больных, забор проб нестимулированной слезы, статистическая обработка (80%) и анализ результатов. Автором разработан клинико-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-поражением глаз; сформулированы достоверные обоснованные выводы и практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 19 печатных работ в журналах и сборниках научных трудов. В журналах, рекомендованных ВАК РФ – 4, индексируемых Scopus – 1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, содержит 11 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, материал и методы исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 153 источников, в том числе 47 отечественных и 106 зарубежных.

Основное содержание работы.

Материалы и методы исследования.

Работа проводилась на базе СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее – Центр) и кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» в период с 2019 по 2022 гг. Проанализирована отчетная документация Центра (журналы осмотра офтальмологом и Информационные бюллетени «ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге» и «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге»). Сформированы 3 группы пациентов для исследования (всего 108 человек), имеющих подтвержденную реакцией иммунного блоттинга ВИЧ-инфекцию, 4в стадию ВИЧ-инфекции по классификации В.И. Покровского, 2006.

В ретроспективной части работы (задача 1) проводился анализ частоты ЦМВ-поражений глаз в когорте ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся в Центре в 2009-2019 гг. Для этого изучались: количество больных, осмотренных офтальмологом за год, количество новых случаев ЦМВ-увеита. Результаты сопоставлялись со следующими показателями: заболеваемость ВИЧ-инфекцией, количество случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированной на стадии СПИДа, охват АРВТ.

Для решения второй задачи (в проспективной части работы) в группу исследования (группа 1) включены 66 ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом (97 глаз), наблюдавшихся в Центре в динамике. Все больные имели положительную ПЦР к ДНК ЦМВ на момент заболевания увеитом. Распределение пациентов по полу и возрасту в группе 1 представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

| | Среднее \pm ошибка среднего | Стандартное отклонение | Медиана | Q25-Q75 |
|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------|-----------------|
| Возраст, л, (n=66) | 39,6 \pm 0,86 | 3,91 | 38,5 | 34,25- 45,50 |
| Возраст (мужчины), л, (n=27) | 40,5 \pm 1,3 | 7,0 | 40 | 36,5-46 |
| Возраст (женщины), л, (n=39) | 38,82 \pm 1,1 | 6,82 | 37,5 | 33-43,75 |

Для решения третьей задачи работы сформированы две группы больных: исследования (группа 2) и контрольная (группа 3). В группу 2 были включены 12 пациентов (5 женщин и 7 мужчин) с клиническими признаками активного ЦМВ-поражения глаз. В дальнейшем группа 2 была разделена на равные подгруппы: 2а (больные с клиническими признаками заболевания, выявленными до начала АРВТ) и 2б, которую составили пациенты с ЦМВ-поражением глаз, развившимся после старта АРВТ или с обострением уже ранее выявленного. Контрольная группа исследования (группа 3) состояла из 30 больных (14 мужчин и 16 женщин) без клинических признаков ЦМВ-поражения глаз.

Группы 2 и 3, а также подгруппы 2а и 2б не имели значимых различий по возрасту, уровню CD4-лимфоцитов, РНК ВИЧ и ДНК ЦМВ в крови.

При проведении работы использовались стандартные офтальмологические методы, определялись содержание РНК ВИЧ, ДНК ЦМВ и CD4-лимфоцитов крови, а также содержание ДНК ЦМВ в слезе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Слезная жидкость была собрана с помощью диагностических тест-полосок Contacare Tear Strips для пробы Ширмера (Индия) в течение двух минут. Далее в миллиметрах оценивалось расстояние, смоченное слезой. Предварительно установлено, что 1 мм тест-полоски впитывает 0,752 мкл слезы (среднее значение). В результате математически рассчитывался объем слезы каждой из проб и количественный результат ДНК ЦМВ в соответствии с объемом образцов.

Статистическая обработка проводилась с помощью свободного статистического пакета R (R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ вероятности безошибочного суждения.

Результаты исследования.

Частота ЦМВ-увеита. Всего за исследуемый период было осмотрено офтальмологом 18802 больных.

Количество случаев ЦМВ-поражения глаз варьировало от 0,69% в 2010 г. до максимального значения – 2,94% в 2015 г. Частота ЦМВ-увеита не превышала 3% в год, а в среднем составила 1,65% (95% ДИ=1,47-1,84%). ЦМВ-поражение глаз во всех случаях протекало с вовлечением хориоидеи и сетчатки, а в некоторых – радужки и цилиарного тела. Таким образом, во всех случаях был диагностирован увеит ЦМВ-

этиологии. Кумулятивное число больных с данным диагнозом увеличивалось, чаще регистрировали новые случаи заболевания. Частота ЦМВ-uveита возростала большую часть периода наблюдения, достигнув пика в 2017 г., несмотря на снижение темпов заболеваемости ВИЧ.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией за 11 исследуемых лет достоверно снизилась ($p=0,0017$) и составила третью часть от исходного значения: в 2009 г. – 74,8, а на 01.01.2020 – 26,9. С 2006 года для пациентов уже была доступна АРВТ, и к 2019 г. АРВТ получали 65% пациентов. Эти позитивные изменения вызвали снижение общей заболеваемости ВИЧ, а также привели к уменьшению случаев ЦМВ-uveита с 2018 г. Определяется сильная степень обратной линейной взаимосвязи заболеваемости ВИЧ-инфекцией и охвата АРВТ больных ($r=-0,968$, $p=0,0017$). В то же время такого влияния АРВТ на частоту ЦМВ-uveита выявлено не было ($r=0,516$, $p=0,0234$).

Клинические формы заболевания. При обследовании больных 1 группы встречались как поражение сетчатки и сосудистой оболочки, так и генерализованные формы с поражением радужки и цилиарного тела (табл. 2).

Таблица 2. Структура клинических форм ЦМВ-uveита в группе 1.

| Форма заболевания | Количество глаз (%) | 95% ДИ |
|--|---------------------|-------------|
| Очаговый (фокальный) хориоретинит, центральная локализация | 12 (12,4) | 6,63-19,66 |
| Очаговый (фокальный) хориоретинит, периферическая локализация | 19 (19,6) | 12,35-28,05 |
| Диффузный хориоретинит, периферическая локализация | 2 (2,06) | 0,21-5,88 |
| Диффузный хориоретинит с распространением на макулу | 34 (35,1) | 25,96-44,83 |
| Диффузный хориоретинит с распространением на макулу и диск зрительного нерва | 13 (13,4) | 7,39-20,86 |
| Панувеит | 17 (17,5) | 10,63-25,65 |

Как видно из таблицы 2, наиболее часто при первичном обращении встречался хориоретинит. Отмечалась как центральная, так и периферическая локализация.

В течении ЦМВ-uveита преобладали диффузные и генерализованные формы (66 глаз, 68,0%, 95% ДИ 58,42-76,87%). Повреждение глаза ЦМВ начинается с сетчатки и

собственно сосудистой оболочки любой локализации. При быстром прогрессировании или несвоевременно выявленном заболевании в воспаление вовлекается зрительный нерв (13,4% случаев, 95% ДИ=7,39-20,86), другие отделы сосудистой оболочки, возникает панuveит (17,5%, 95% ДИ=10,63-25,65).

В группе 1 максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) различалась у пациентов при выявлении заболевания и при последнем офтальмологическом осмотре, выявлено ее значимое снижение ($p=0,019$): от 0,3 (медиана, 95% ДИ=0,04-0,3) до 0,04 (медиана, 95% ДИ=0-0,4). Таким образом, несмотря на проводимое комплексное (антицитомегаловирусное, антиретровирусное, хирургическое) лечение зрительные функции ухудшаются.

Post-hoc анализ МКОЗ на момент последнего офтальмологического осмотра с коррекцией по Холму ($p<0,05$) подтверждает целесообразность такого подхода при определении форм заболевания (табл.3).

При проведении попарных сравнений МКОЗ каждой группы имела значимые отличия. Исключение составил диффузный хориоретинит периферической локализации, который не отличался по МКОЗ от очагового, а также панuveит, при котором МКОЗ была сопоставима с диффузным хориоретинитом с распространением на макулу и с распространением на макулу и диск зрительного нерва (ДЗН).

Таблица 3. МКОЗ пациентов с ЦМВ-увеитом, post-hoc анализ с коррекцией по Холму (p<0,05)

| Формы заболевания | МКОЗ ± стандартное отклонение |
|---|-------------------------------|
| Очаговый (фокальный) хориоретинит, периферическая локализация (n=19) | 0,82±0,22 |
| Очаговый (фокальный) хориоретинит, центральная локализация (n=12) | 0,56±0,36 |
| Диффузный хориоретинит, периферическая локализация (n=2) | 0,75±0,35* |
| Диффузный хориоретинит с распространением на макулу (n=34) | 0,23±0,31 |
| Диффузный хориоретинит с распространением на макулу и диск зрительного нерва (n=13) | 0,004±0,001 |
| Панувеит (n=17) | 0,03±0,12** |

* Не выявлено значимых различий при сравнении с МКОЗ в группах центрального и периферического очаговых хориоретинитов

** Не выявлено значимых различий при сравнении с МКОЗ в группах диффузных хориоретинитов с распространением на макулу и с распространением на макулу и ДЗН.

Из таблицы 3 видно, что средняя МКОЗ при диффузных клинических формах с распространением на макулу и с распространением на макулу и ДЗН, а также при пануевите не превышала 0,3 и соответствовала критериям слабовидения или слепоты по классификации ВОЗ (1977 г.).

Определялись различные степени ограничения поля зрения: от скотом до трубчатого зрения и его полной потери. Они были выявлены в 82,5% случаев (80 глаз, 95% ДИ=74,35-89,37%).

Содержание CD4-лимфоцитов к моменту выявления ЦМВ-увеита являлось критическим (медиана 34 кл/мкл, 95% ДИ 21,8-45,6 кл/мкл), а количество РНК ВИЧ в плазме крови определялось на высоком уровне – 104922 копий/мл (медиана, 95% ДИ=192235-604375). Содержание ДНК ЦМВ в цельной крови составило 2,43 lg копий/10⁵ клеток (n=51). У 15 пациентов была положительная качественная ПЦР к ДНК ЦМВ.

Осложнения при ЦМВ-уевите развиваются в 86,6% случаев. Чаще всего поражаются хрусталик, сетчатка, зрительный нерв (табл. 4).

Таблица 4. Частота осложнений ЦМВ-увеита (абсолютные значения, %, 95% ДИ)

| Осложнение | Осложненная катаракта | Атрофия зрительного нерва | Отслойка сетчатки | КМО | Вторичное косоглазие |
|----------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Всего человек, | 52 | 45 | 32 | 13 | 20 |
| % 95% ДИ | 78,8; 68,2-87,73% | 68,1; 56,44-78,71 | 48,5; 36,6-60,48 | 19,7; 11,07-30,08 | 30,3; 19,89-41,85 |
| Всего глаз, | 75 | 62 | 39 | 13 | 20 |
| % 95% ДИ | 77,3; 68,48-85,04 | 69,6; 59,69-78,67 | 40,2; 30,7-50,09 | 13,4; 7,39-20,86% | 20,1; 12,77-28,61 |

Как видно из таблицы 4, осложненная катаракта была выявлена у 78,8% больных, 77,3% глаз (95% ДИ=68,2-87,73% и 95% ДИ=68,48-85,04% соответственно). Первые признаки помутнения хрусталика отмечались через 5 месяцев (медиана, 95% ДИ=1,2-8,7). Всего в первые 6 месяцев от момента установления диагноза ЦМВ-увеит диагностировано 52% катаракт (95% ДИ=40,74-63,16), в первые 12 месяцев – 66,7% (95% ДИ=55,7-76,85), в первые 2 года – 86,7% (95% ДИ=78,14-93,38). Медиана времени этиотропного лечения составила 10 месяцев (95%ДИ=8,7-12,4), максимально этиотропное лечение продлилось до двух лет. Таким образом, в половине случаев катаракта возникла еще в период этиотропного лечения и активного наблюдения пациента.

«Набухание» хрусталика, являющееся показанием к хирургическому лечению, наблюдалось у 13 пациентов (13 глаз, 17,8% всех глаз с катарактой, 95% ДИ=9,95-27,34%). Была выполнена факэмульсификация катаракты каждого четвертого глаза (26,0%, 95% ДИ=6,65-36,6%), в 17 случаях из 19 была имплантирована интраокулярная линза (ИОЛ).

Вторым по частоте осложнением является атрофия зрительного нерва, которую можно связать с большой площадью поражения сетчатки (слоя нервных волокон) или оптическим невритом (69,6% глаз, 95% ДИ=59,69-78,67). Частичную атрофию зрительного нерва имели 43 глаза, полную – 18 (20,2%, 95% ДИ=12,56-29,12%). Это

состояние развивалось через 4 месяца от момента выявления ЦМВ-увеита (медиана, 95% ДИ=2,45-6,13).

Частота отслойки достигала 40,2% случаев (95% ДИ=30,7-50,09%). Она была выявлена у 32 пациентов, у 7 носила двусторонний характер (47% пациентов, 95% ДИ=36,6-60,48%). Таким образом, в течение своей жизни почти половина ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом сталкивается с таким тяжелым осложнением как отслойка сетчатки.

У 46,1% пациентов (95% ДИ=30,9-61,68%) на момент этиотропного лечения увеит сопровождался признаками острого некроза сетчатки с отслойкой. При обнаружении отслойки в более поздний период в 20,5% случаев выявлены разрывы сетчатки (8 глаз, 95% ДИ=9,48-34,4), а у 30,1% (12 глаз) – уже наблюдалась воронкообразная отслойка сетчатки, при которой выявить ведущий пусковой механизм не представлялось возможным. Только в 1 случае наблюдалась тракционная природа отслоения (2,6%, 95% ДИ=0-9,83). Временной диапазон от момента установления диагноза ЦМВ-увеита до выявления отслойки сетчатки составил 0 – 27 месяцев, медиана – 3 месяца (95%ДИ=1-6). В большинстве случаев отслойки были зарегистрированы в первый год наблюдения – 79,5% (31 глаз, 95% ДИ=45,9-76,0%). Хирургическое лечение (13 случаев) включало: витрэктомию (11 глаз), в 3 случаях она была дополнена эписклеральным пломбированием, а в 2 – выполнено только круговое вдавление склеры.

Кистозный макулярный отек (КМО) наблюдался в 13,4% случаев (95%ДИ=7,39-20,86%). К этому моменту этиотропная терапия ЦМВ-инфекция была уже завершена, отсутствовали признаки текущей активной воспалительной реакции. При этом репликация ДНК ЦМВ в крови не определялась. Механизм развития кистозного макулярного отека в настоящее время не изучен. КМО в 3 случаях был связан с формированием эпиретинальной мембраны.

Как следствие низких зрительных функций у части пациентов происходит нарушение содружественного движения глаз. Вторичное косоглазие развивалось у 30,3% больных (95% ДИ=19,89-41,85%).

Репликация ЦМВ в слезе. При проведении попарных сравнений в подгруппах 2а, 2б и 3 группе было выявлено, что у пациентов подгруппы 2а имели значимо более высокое содержание ДНК ЦМВ в слезе. В контрольной группе и группе 2б ПЦР к ДНК ЦМВ в большинстве случаев была отрицательной (тест Двасс-Стилла-Кричлоу-Флингера, $p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Таким образом, положительная реакция ПЦР в режиме реального времени к ДНК ЦМВ является диагностическим критерием для

активного ЦМВ-увеита, выявленного до начала АРВТ. В этом случае специфичность составляет 96,3%, а чувствительность – 50%.

При проведении корреляционного анализа коэффициент взаимосвязи составил 0,416 ($p=0,03$), выявлено слабое положительное соответствия содержания ЦМВ в крови и слезе.

Клинико-диагностический алгоритм. На основании проведенного диссертационного исследования и обобщения данных литературы создан оптимальный клинико-диагностический алгоритм ведения пациента с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-увеитом на протяжении жизни (рис.1).

При подозрении на ЦМВ-увеит у ВИЧ-инфицированного в стадии СПИД необходимо определение ДНК ЦМВ в цельной крови и слезе методом ПЦР в режиме реального времени. Положительный результат в слезе является подтверждающим этиологию методом диагностики. Обнаружение репликации ЦМВ в крови является дополнительным фактором для установления диагноза. Отрицательная реакция не позволяет полностью исключить вероятность ЦМВ природы заболевания.

Этиотропное лечение ЦМВ-увеита начинается в условиях стационара, сопровождается обследованием, исключением других вторичных заболеваний и подразумевает внутривенное введение ганцикловира в дозе 10 мг/кг/сутки или использование таблетированной формы – валганцикловира в дозировке 1800 мг/сутки. Курс индукционного лечения длится 21 день.

Наблюдение за пациентом в период индукционного лечения включает еженедельные осмотры офтальмологом и контроль гематологических показателей 1 раз в 14 дней: в первую очередь гемоглобина и абсолютного содержания нейтрофилов. Снижение этих показателей до критического уровня (гемоглобин менее 80 г/л, нейтрофилы менее $1 \cdot 10^9$ клеток в миллилитре) требует своевременной коррекции различными способами или отмены препарата. Длительность индукционной терапии может быть увеличена при сохранении репликации ЦМВ в крови.

При снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня к 21ому дню, доза препарата снижается в 2 раза. Согласно литературным данным минимальный срок профилактического лечения составляет 3 месяца. В дальнейшем необходимо ориентироваться на уровень CD4-лимфоцитов.

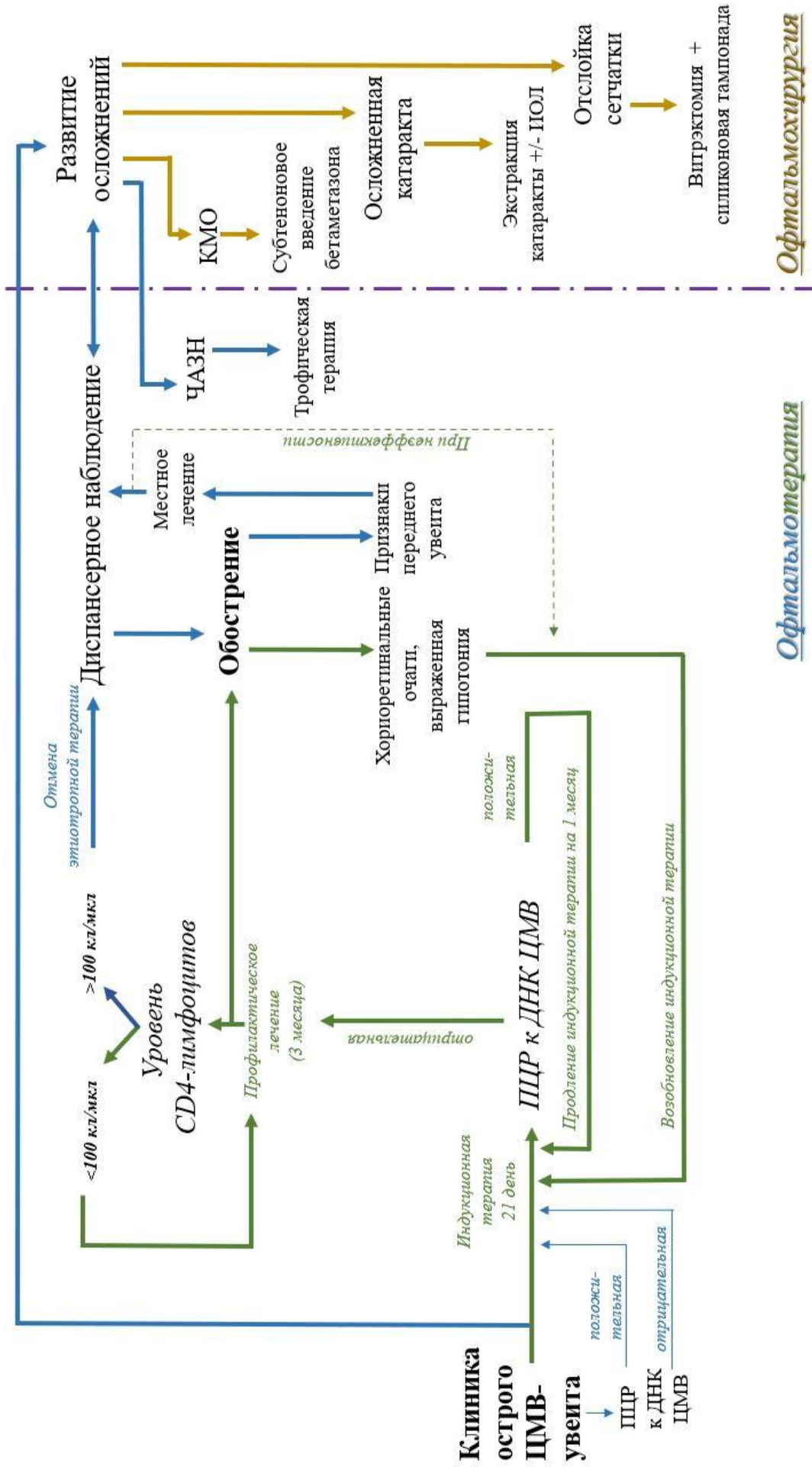


Рис. 1. Алгоритм диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом

Обострения заболевания с появлением новых воспалительных хориоретинальных очагов или активация старых, развитие панuveита в период профилактического лечения требует возвращения к лечебной дозировке применяемого препарата. Поскольку обострение зачастую связано с восстановлением иммунитета на фоне лечения, смещением воспалительного фокуса с задних к передним отделам сосудистой оболочки, лечение таких состояний требует применения местной противовоспалительной терапии в виде капель или подконъюнктивальных инъекций.

Залогом отмены антицитомегаловирусных лекарств является поддержание иммунной компетентности больного. Поэтому неотъемлемой частью терапии является старт АРВТ. Решение об отмене этиотропного лечения принимается строго индивидуально, однако основанием для него является восстановление уровня CD4-лимфоцитов до 100 кл/мкл и более.

Развитие осложнений заболевания нередко требуют офтальмохирургической помощи. Отслойка сетчатки является состоянием, требующим экстренной хирургической помощи, оказание которой в необходимые сроки приводит к хорошим зрительным результатам. При осложненной катаракте, снижающей остроту зрения, набухании мутного хрусталика показана его экстракция и, в случае возможного улучшения зрения, имплантация ИОЛ, а при КМО – местное применение глюкокортикоидов пролонгированного действия. При частичной атрофии зрительного нерва рекомендуется назначение поддерживающей трофической терапии в виде витаминотерапии, а также неврологического сопровождения.

Средняя МКОЗ у пациентов, наблюдение которых соответствовало предложенному алгоритму, была выше на 0,4, чем у остальных больных ($p < 0,0001$).

Следование клинико-диагностическому алгоритму позволяет повысить эффективность диспансерного наблюдения этой группы пациентов, сохранить или продлить возможность самообслуживания, активной социальной жизни и трудоспособность.

Выводы.

1. Цитомегаловирусное поражение глаз протекает в виде увеита. Его частота в когорте ВИЧ-инфицированных составляет 1,65%. ЦМВ-увеит клинически может иметь формы периферического, центрального и диффузного хориоретинитов, а также панuveита. В структуре клинических проявлений ЦМВ-увеита преобладают диффузные и генерализованные формы заболевания (68%, 95%ДИ=58,42-76,87%).
2. ЦМВ-увеит возникает у пациентов, инфицированных ВИЧ более 5-10 лет, с тяжелым иммунодефицитом, имеет осложненное течение. Наиболее частыми осложнениями являются осложненная катаракта (77,3%, 95% ДИ=68,48-85,04%), атрофия зрительного нерва (69,6% 95% ДИ=59,69-78,67) и отслойка сетчатки (40,2%, 95% ДИ=30,7-50,09%).
3. Репликация цитомегаловируса в слезе слабо коррелирует с его размножением в крови ($r=0,416$, $p=0,03$). Определяемый уровень ДНК ЦМВ в слезе значимо выше у пациентов с острым ЦМВ-увеитом, не получавших ранее антицитомегаловирусного и антиретровирусного лечения ($p \leq 0,02$). ПЦР к ДНК ЦМВ в слезной жидкости может использоваться как диагностический критерий при подтверждении диагноза у данной группы пациентов.
4. Разработанный клинико-диагностический алгоритм описывает тактику диспансерного ведения больного ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-увеитом и проведение своевременного комплексного лечения, в том числе хирургического, что позволяет повысить или сохранить остроту зрения.

Практические рекомендации.

1. ВИЧ-инфицированный пациент с ЦМВ-увеитом нуждается в пожизненном наблюдении офтальмологом. Лечение пациентов с ЦМВ-увеитом и ВИЧ-инфекцией должно включать комплекс терапевтических и хирургических мероприятий. Для лечения и диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированного пациента с ЦМВ-увеитом представлен алгоритм клинико-диспансерного наблюдения.
2. При выявлении признаков активного ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированного пациента осуществляют системное этиотропное (антицитомегаловирусное) лечение в индукционной дозировке (ганцикловир 10 мг/кг/сутки, валганцикловир 1800 мг/сутки) в течение 21 дня. С 15ого дня антицитомегаловирусного лечения начинают АРВТ, а к 21ому дню определяют содержание ЦМВ методом ПЦР в режиме реального времени в доступных средах организма (кровь, слеза, внутриглазные жидкости). При положительном результате ПЦР к ДНК ЦМВ лечение продолжают до достижения отрицательного результата, а при отрицательном – уменьшают дозировку до профилактической (ганцикловир 5 мг/кг/сутки, валганцикловир 900 мг/сутки). Антицитомегаловирусная терапия продолжается до достижения уровня CD4-лимфоцитов крови 100 кл/мкл и более, но минимальный срок должен составлять 3 месяца.
3. При обострении ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками переднего увеита достаточно местной терапии, в то время как появление новых хориоретинальных очагов, витреита, выраженной гипотонии или при неэффективности местного лечения требуется возобновление системной антицитомегаловирусной терапии в дозе индукции (ганцикловир 10 мг/кг/сутки, валганцикловир 1800 мг/сутки) на 21 день с последующей отменой согласно критериям выше.
4. Развитие осложнений ЦМВ-увеита требует лечения независимо от антицитомегаловирусной терапии: выполнение витрэктомии с последующим введением силикона при отслойке сетчатки, факоемульсификации с/без имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ) при осложненной катаракте, введение бетаметазона в субтеноновое пространство при кистозном макулярном отеке и трофическая терапия при атрофии зрительного нерва.
5. Применение клинико-диагностического алгоритма возможно как в медицинских учреждениях амбулаторного или стационарного уровня как офтальмологического, так и инфекционного профиля врачами различных специальностей.

6. Внедрение алгоритма в клиническую практику позволяет улучшить зрительные функции пациентов при окончании антицитомегаловирусного лечения, уменьшить вероятность развития обострений заболевания, а также обеспечить зрительную реабилитацию пациентов с ЦМВ-увеитом, имеющих показания к офтальмохирургической помощи.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Зумбулидзе, Н.Г. Офтальмологические проявления цитомегаловирусной инфекции при ВИЧ (обзор литературы) / Н.Г. Зумбулидзе, Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12, №2. – С. 57-64.
2. Осложнения цитомегаловирусного увеита, требующие хирургического лечения / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В. Бойко, Н.В. Дунаева, Д.А. Гусев. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – №6. – С.119-121.
3. Выявляемость цитомегаловирусного увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов» / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В.Бойко, Н.В. Дунаева, Д.А. Гусев. – Текст: непосредственный // НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ-2020: Материалы научной конференции офтальмологов с международным участием / СПбГПМУ. – СПб.: ООО «Пиастр Плюс». – 2020. – С. 267.
4. Применение оптической когерентной томографии для диагностики цитомегаловирусного увеита у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Н.В. Дунаева, Э.В. Бойко, Д.А. Гусев // Точка зрения. Восток-Запад. – 2020. – №2. – С. 50-52. – URL: <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/245/415>
5. Причины слепоты при цитомегаловирусном увеите у ВИЧ-инфицированных больных / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Н.В. Дунаева, Э.В. Бойко, Д.А. Гусев // Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием; под ред. В.И. Покровского. – 2020. – Москва: Медицинское маркетинговое агентство. – С. 209-210.
6. Сизова, Т.Д. Выявляемость кистозного макулярного отека при цитомегаловирусном увеите у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В. Бойко. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. — №4. – С.125.

7. Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных пациентов: течение и исходы / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Д.А. Гусев, Э.В. Бойко. – Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 45-50.
8. Sizova, T.D. Complications of cytomegalovirus uveitis with HIV infection / T.D. Sizova, V.M. Khokkanen // EC Ophthalmology. – 2020. – Т. 11, №1. – P. 1-3. – URL: <https://ecronicon.com/ecop/pdf/complications-of-cytomegalovirus-uveitis-with-hiv-infection.pdf>.
9. Сизова, Т.Д. Многолетняя динамика выявляемости цитомегаловирусного увеита у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Т.Д. Сизова // Трансляционная медицина: от теории к практике / Сборник научных трудов 9-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов. – СПб. – 2021. – С. 221-226.
10. Отслойка сетчатки при цитомегаловирусном увеите у ВИЧ-инфицированных пациентов: исходы лечения / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Ф.О. Касымов, Э.В. Бойко. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии, 2021. — №3. – С.154-158.
11. Сизова, Т.Д. Слепота и слабовидение как один из факторов инвалидизации ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен // Здоровье населения и качество жизни: материалы VIII Всероссийской с международным участием заочной научно-практической конференции. – СПб. – 2021. – С.154-160.
12. Иммуно-вирусологическая характеристика пациентов с ЦМВ-увеитом по данным Санкт-Петербургского Центра СПИД / Т.Д. Сизова, Н.В. Дунаева, В.М. Хокканен, Д.А.Гусев. – Текст: непосредственный. // Журнал инфектологии. - 2021. - Т. 13, №2, приложение 1. - С. 76.
13. Сизова, Т.Д. Распространенность ЦМВ-увеита в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен // Всероссийская конференция с международным участием «Воспаление глаза» / Сборник материалов. – 2021. – с. 101-102.
14. К вопросу об отслойках сетчатки при цитомегаловирусном увеите у ВИЧ-инфицированных пациентов/ Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Ф.О. Касымов Ф.О., Э.В. Бойко, Т.Н.Виноградова // Точка зрения. Восток-Запад. – 2021. – №4. – С.17-19. <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/42/58>

15. Сизова, Т.Д. Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных: возможные осложнения / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Н.Г. Зумбулидзе. – Текст: непосредственный. // Офтальмологические ведомости. – 2022. – Т. 15, №1. – С. 7-14.
16. Сизова, Т.Д. Полимеразная цепная реакция к ДНК цитомегаловируса в диагностике цитомегаловирусного увеита у ВИЧ-инфицированных лиц / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В. Бойко. – Текст: непосредственный // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 130.
17. Зрительные функции у пациентов с цитомегаловирусным увеитом и ВИЧ-инфекцией / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Н.Г. Зумбулидзе, Э.В. Бойко. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2022. – Т. 15, №3. – С. 47-55.
18. Сизова, Т.Д. К вопросу о клинических формах цитомегаловирусного увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Т.Н. Виноградова. – Текст: непосредственный. // Журнал инфектологии. - 2022. - Т. 14, №5, приложение 1. - С. 107.
19. Сизова, Т.Д. Содержание ДНК ЦМВ в слезе у больных цитомегаловирусным увеитом и ВИЧ-инфекцией / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен. – Текст: непосредственный. // Журнал инфектологии. - 2022. - Т. 14, №5, приложение 2. - С. 72.

Список сокращений.

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИОЛ – интраокулярная линза

КМО – кистозный макулярный отек

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека

ЦМВ – цитомегаловирус