

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА»

На правах рукописи

СИЗОВА

Татьяна Дмитриевна

**Повышение эффективности диспансерного наблюдения
ВИЧ-инфицированных пациентов
с цитомегаловирусным поражением глаз**

3.1.5. Офтальмология

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор
Хокканен
Валентина Михайловна

Санкт-Петербург – 2023

Оглавление:

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. Строение цитомегаловируса и патогенез цитомегаловирусной инфекции.....	12
1.2. Эпидемиология цитомегаловирусной инфекции.....	14
1.3. Эпидемиология цитомегаловирусного поражения глаз при ВИЧ-инфекции.....	15
1.4. Иммунологический статус пациента с цитомегаловирусным поражением глаз	16
1.5. Клинические проявления цитомегаловирусного поражения глаз.....	17
1.6. Диагностика цитомегаловирусного поражения глаз.....	23
1.6.1 Клиническая диагностика цитомегаловирусного поражения глаз.....	24
1.6.2 Определение ДНК цитомегаловируса во внутриглазных жидкостях.....	25
1.6.3 Определение ДНК цитомегаловируса в крови.....	26
1.6.4 Серологические методы диагностики.....	28
1.7. Увеит иммунного восстановления.....	28
1.8. Лечение пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз.....	29
1.8.1 Ганцикловир и способы его введения.....	31
1.8.2 Применение других противовирусных препаратов.....	32
1.9. Исходы лечения.....	34

1.10. Диспансерное наблюдение пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз и ВИЧ-инфекцией.....	36
1.11. Заключение.....	37
Глава 2. Материал и методы исследования.....	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Общая характеристика клинических материалов.....	42
2.3. Методы обследования пациентов.....	43
2.3.1 Офтальмологические методы исследования.....	43
2.3.2 Забор слезы.....	45
2.3.3 Расчет количества слезной жидкости.....	45
2.3.4 Лабораторные методы.....	46
2.4. Статистические методы исследования.....	48
Глава 3. Частота ЦМВ-увеита, формы заболевания.....	49
3.1. Частота цитомегаловирусного поражения глаз в Санкт-Петербурге, динамические изменения.....	49
3.2. Иммуновирологические характеристики пациентов.....	53
3.3. Формы цитомегаловирусного поражения глаз	54
3.4. Зрительные функции у пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз.....	59
Глава 4. Осложнения при ЦМВ-поражениях глаз.....	65
4.1. Структура осложнений ЦМВ-поражений глаз.....	65
4.2. Особенности развития осложнений при ЦМВ-поражениях глаз.....	72
Глава 5. Применение полимеразной цепной реакции к дезоксирибонуклеиновой кислоте цитомегаловируса у пациентов,	

инфицированных	вирусом	иммунодефицита	
человека			74
5.1. Сравнение групп исследования.....			74
5.2. Полимеразная цепная реакция крови к ДНК ЦМВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....			75
5.3. Полимеразная цепная реакция слезы к ДНК ЦМВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....			76
Глава 6. Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов,			
инфицированных вирусом иммунодефицита человека, с			
цитомегаловирусным увеитом			79
Заключение			86
Выводы			93
Практические рекомендации			94
Список сокращений			96
Список литературы			97

ВВЕДЕНИЕ

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 пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [55, 102, 141, 153]. Большое количество населения заражены цитомегаловирусом (ЦМВ) уже в детско-подростковом возрасте. Поскольку элиминации инфекционного агента из организма не происходит, серопозитивность к ЦМВ у взрослых достигает 90% [32, 41, 86, 135]. При ВИЧ-инфекции ЦМВ-поражение глаз наиболее вероятно развивается в результате активации латентной инфекции в условиях иммунодефицита.

Стойкое снижение зрительных функций вплоть до развития слепоты определяют 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 ухудшают 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 [13]. Таким образом, наиболее подвержены риску развития заболевания 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% [53, 55,127]. 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 [27, 43]. В них утверждена только методика этиотропного лечения и выбора схемы АРВТ, особенности диспансерного наблюдения у инфекциониста, необходимость участия офтальмолога в процессе наблюдения и лечения больного. Однако объем и характер необходимых офтальмотерапевтических и офтальмохирургических мероприятий, оптимальные сроки их проведения для сохранения зрительных функций не обозначены.

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 [43]. В отечественной и зарубежной литературе описание клинической картины заболевания является дискретным, отсутствуют свидетельства многолетнего наблюдения пациента, подходы к лечению переменчивы в зависимости от страны и финансовых возможностей системы здравоохранения и фокусируются на медицинской помощи в остром периоде заболевания [23, 32, 41, 51, 60, 70, 71, 78, 86, 88, 97, 104, 111, 118, 127, 131, 132, 136-138, 143, 147, 148, 151, 153].

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.

Цель исследования

Разработка клинико-диагностического алгоритма для повышения эффективности диспансерного наблюдения цитомегаловирусных поражений глаз у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования

1. Систематизировать клинические проявления, определить частоту и формы цитомегаловирусного поражения глаз у больных с 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 и ВИЧ-инфицированных пациентов впервые разработан клинко-диагностический алгоритм 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 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. Диффузный хориоретинит и панувеит являются наиболее частыми клиническими формами ЦМВ-увеита.

2. Основные осложнения ЦМВ-увеита, существенно снижающие зрительные функции, – осложненная катаракта, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки и 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), удовлетворяющих 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, посвященная 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» 2022г., 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».

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал участие на 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 клиничко-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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют научной специальности: 3.1.5 – Офтальмология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2 (усовершенствование известных и разработка новых методов диагностики органа зрения и его придаточного аппарата) и 5 (совершенствование методов диспансеризации и динамического наблюдения пациентов с хроническими и прогрессирующими видами патологии глаза) паспорта научной специальности.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Строение цитомегаловируса и патогенез цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – одно из самых тяжелых заболеваний при СПИД, относящихся к оппортунистическим. Нередко генерализованное течение ЦМВИ является непосредственной причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 3, 19, 22, 41, 53, 100, 102-104, 143].

Первые сообщения о заболевании человека, при котором обнаруживаются гигантские клетки с внутриядерными или цитоплазматическими включениями, имевшие большие размеры и хорошо заметное ядро, появились еще на рубеже XIX-XX веков. Первое описание поражения органа зрения появилось в 1947 году [3, 17].

Цитомегаловирус относится к семейству *Herpesviridae* и является ДНК-содержащим и самым крупным его представителем. Всего насчитывается около 80 подвидов вирусов герпесгруппы, при этом человека поражает 8 разновидностей. ЦМВ – это герпесвирус 5 типа [1, 3, 32, 41, 147].

Вирус имеет сферическую форму, нуклокапсид и суперкапсидную оболочку. Цитомегаловирус относится к β -подсемейству, содержит двуцепочечную нить ДНК, обладая таким образом самым крупным геномом из всех представителей герпесгруппы. Геном содержит около 160 генов, которые играют роль как в процессах размножения вируса, так обеспечивают латентность, персистенцию, тропность к различным видам тканей и органов, а также модулируют иммунный ответ макроорганизма. Геном ЦМВ кодирует гомологи клеточных хемокинов и их рецепторов, которые способствуют уклонению инфицированных ЦМВ клеток от защитных механизмов иммунной системы. Такие молекулярные особенности указывают на длительное коэволюционное взаимодействие ЦМВ и человека [41, 63, 93, 129]. Перечисленные свойства

обеспечивают одну из наиболее важных клинических особенностей герпесвирусов – их способность к длительной персистенции в организме в латентном состоянии.

При инфицировании вирусами этого семейства возникает острое заболевание, однако последующая элиминация инфекционного агента из организма не происходит [1, 3, 32, 41, 63, 86]. ЦМВ внедряется в организм через слизистые оболочки или непосредственно в кровь, затем наступает виремия, инфицирование Т- и В-лимфоцитов, макрофагов. Проникший в организм вирус персистирует в моноклеарных клетках и лимфоидной ткани [3]. Его репликация возможна во многих клетках: эпителии, эндотелии, гладких мышечных клетках, костном мозге. У иммунокомпетентных лиц виремия обычно не приводит к манифестным формам заболевания [41, 71, 86, 112, 138]. Латентность достигается за счет множества механизмов. Цитомегаловирусный геном несет участок, кодирующий белок, подобный Fc- γ -рецептору, который может связываться с антицитомегаловирусными иммуноглобулинами G, препятствуя антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, антитело-зависимому фагоцитозу и антитело-ассоциированной комплимент-зависимой цитотоксичности. Кроме того, существует большая этническая и популяционная вариабельность аллелей генов, кодирующих антитела. В связи с этим разные аллели обеспечивают разную степень афинности иммуноглобулинов G при связывании с антигенами ЦМВ. В исследованиях показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов вероятность развития ЦМВИ и ретинита, в частности, может быть связана с вариабельностью человеческого рецептора к интерлейкину-10, CCR5-рецептора, фактора роста В-лимфоцитов (SDF-1), фактора некроза опухоли (ФНО) [86, 93, 129]. Важно, что существуют определенные аллели генов HLA, которые осуществляют защиту от ЦМВ-поражения органа зрения [90, 146]. Показано, что с помощью белка US-28 вирус цитомегалии помогает ВИЧ проникать в CD4-лимфоциты. В то же время белок ВИЧ (gp 120) активизирует ЦМВ [32, 41]. Кроме прямых способов активации существует также и множество других механизмов опосредованного взаимодействия коинфекций, приводящих к прогрессированию ЦМВИ и ВИЧ-

инфекции. Предположительно ЦМВ способствует созданию резервуаров ВИЧ в период применения АРВТ [63]. В результате ЦМВ является не только оппортунистической инфекцией, но и способствует прогрессированию основного заболевания [32, 41, 63].

Таким образом, длительное сохранение инфекционного материала в различных органах, потенциально способного вызвать заболевание, обеспечивает возникновение клинических проявлений при иммунодефицитных состояниях различной этиологии, в том числе и при ВИЧ-инфекции [116, 138].

1.2. Эпидемиология цитомегаловирусной инфекции

После первичного контакта ЦМВ внедряется в организм, его полной элиминации не происходит, тем самым обеспечивая широкое распространение ЦМВИ в популяции. Инфицирование ЦМВ в мировом масштабе варьирует в зависимости от региона [130, 135]. Во взрослой популяции до 90% людей инфицированы ЦМВ [1, 32, 41, 86, 112, 135, 147]. Частота выявляемости серопозитивных лиц увеличивается соответственно возрасту [135]. Однако у детей ЦМВ выделяется из организма в большем количестве и более длительно [1, 32, 41, 86, 130]. Зараженный человек является источником инфекции. Пути передачи очень разнообразны. К ним относятся: половой, контактный, парентеральный, перинатальный, воздушно-капельный [1, 3, 32, 41, 63]. При первичных инфекциях вирус выделяется из организма в течение нескольких месяцев, при врожденных – непрерывно в течение нескольких лет. Основными факторами риска заражения являются низкий уровень жизни, отсутствие гигиенических навыков и скученность проживания [1, 32, 41, 64, 130].

При инфицировании ЦМВ заболевание нередко протекает бессимптомно. Через 4-7 недель после заражения образуются иммуноглобулины класса М, которые находятся в крови около 16-20 недель. Их выявление в крови может быть свидетельством первичной ЦМВИ или реактивации инфекции. Впоследствии они заменяются на иммуноглобулины класса G, последние сохраняются на

протяжении всей жизни [1, 41]. Сохранение инфекционного агента в организме в латентном состоянии обеспечивает развитие заболевания при иммуносупрессии.

1.3. Эпидемиология цитомегаловирусного поражения глаз при ВИЧ-инфекции

ЦМВ-поражение органа зрения является одним из самых распространенных офтальмологических оппортунистических заболеваний при иммунодефиците [54, 61, 67, 78, 131, 145, 151].

Первые исследования офтальмопатологии при вирусе иммунодефицита человека были проведены Holland et al. еще в 1982 г. [106]. ВИЧ-ассоциированные поражения структур глазного яблока и защитного аппарата глаза наблюдались у 70-80% пациентов [1, 32, 41, 68, 123, 135]. Однако литературные данные о частоте глазных проявлений и, в частности ЦМВ-этиологии, крайне противоречивы. Разнородность сведений по выявляемости ЦМВ-поражения органа зрения так велика, что данные метаанализа показывают разброс от 0,2% до 71,5% [55].

В период до распространения АРВТ частота ЦМВ поражения органа зрения достигала 30-50% [17, 54, 69, 122, 148]. Наиболее частой формой являлось поражение сетчатки. ЦМВ-ретинит характеризовался как рецидивирующее заболевание сетчатки, приводящее к прогрессирующей потере зрения и повышенному риску смерти, несмотря на использование этиотропного лечения [56]. Внедрение АРВТ в клиническую практику привело к уменьшению частоты ЦМВ-поражения глаз и увеличило выживаемость пациентов [54-56, 80, 91, 93, 110, 122, 131, 148-150]. Это снижение достигло 75% от исходного уровня заболеваемости [99, 135]. В то же время частота в группе пациентов с тяжелым иммунодефицитом (уровень CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл) соответствовала количеству ЦМВ-заболеваний глаз в период до АРВТ [131]. После начала ее широкого применения частота ЦМВ-поражений глаз составила 7-24% [81, 113].

На конечное значение этих цифр оказывает сильное влияние особенности анализируемой когорты. Распространенность в развитых странах уменьшилась, вероятно, из-за раннего старта АРВТ, когда критическое значение CD4-

лимфоцитов крови еще не достигнуто [108]. В развивающихся частота осталась по-прежнему высокой по причине поздней обращаемости за медицинской помощью, несвоевременно начатой АРВТ [55, 81, 95, 108]. Общая встречаемость ЦМВ-поражений глаз в популяции ВИЧ-инфицированных составляет 1,2-11,9% [53, 58, 70, 81, 83, 85, 107, 108, 112, 114, 123, 124, 126, 131]. При исключении из анализа пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 100 кл/мкл, количество случаев ЦМВ-поражения глаз возрастает до 7,6-24% [60, 70, 112, 126]. Однако благодаря использованию в клинической практике АРВТ число тяжелых и запущенных случаев уменьшилось [32, 65, 75, 77, 99, 103, 131].

Данные о частоте поражения глаз при коинфекциях ЦМВ и ВИЧ в России малочисленны. Преимущественно представлены описания единичных случаев [16, 18, 19, 22, 26]. В клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина ЦМВ-ретинит был выявлен у 4,4% пациентов с 4В стадией ВИЧ-инфекции, а у ВИЧ-инфицированных больных менингоэнцефалитом – у 23,5% [18, 44, 45]. В тоже время в другом исследовании установлено, что ЦМВ поражение органа зрения было выявлено у 14,3% больных ВИЧ-инфекцией с поражением нервной системы [16]. У каждого пятого больного с коинфекциями ЦМВ и ВИЧ был диагностирован хориоретинит [42].

Таким образом, данные о частоте ЦМВ-поражения глаз в России не систематизированы, мало репрезентативны, так как в анализ включаются малые выборки больных. Это может препятствовать планированию лекарственного обеспечения пациентов.

1.4. Иммунологический статус пациента с цитомегаловирусным поражением глаз

Цитомегаловирусное поражение глаз при ВИЧ-инфекции является тяжелым осложнением основного заболевания. Он развивается в условиях глубокой иммунной депрессии и является маркером стадии СПИД [71, 81].

Наиболее выраженным противовирусным действием обладают CD4- и CD8-лимфоциты, поэтому при угнетении клеточного иммунного ответа происходит

реактивация ранее латентных инфекций, в том числе и ЦМВИ. Ее связь с низким уровнем CD4-лимфоцитов доказана неоднократно [32, 64, 82, 126]. Прослеживается четкая тенденция к возрастанию количества случаев ЦМВ-увеита при снижении иммунного статуса (0% при содержании CD4-лимфоцитов больше 200 кл/мкл, 3% - меньше 200 кл/мкл, 4% - меньше 100 кл/мкл, 5% - меньше 50 кл/мкл) [82]. При снижении уровня CD4-лимфоцитов ниже 50 кл/мкл риск развития ЦМВ-ретинита крайне высок [3, 48, 51, 53, 55, 56, 64, 69, 70, 78, 79, 83-85, 89, 90, 95, 109, 112, 118, 128, 131, 134, 138, 141].

Восстановление иммунитета к ЦМВ вероятно связано с повышением Т-клеточного ответа после старта АРВТ посредством увеличения активности Т-клеток, расширения ранее существовавшего пула специфичных к ЦМВ Т-клеток или образованием новых клонов Т-клеток из тимуса. После начала лечения ВИЧ-инфекции количество CD4-лимфоцитов восстанавливается быстрее, чем их «функция», в связи с чем прогрессирование ЦМВ-увеита все еще возможно, несмотря на более высокий уровень CD4-лимфоцитов, нежели был исходный. Через 4-6 месяцев наблюдается увеличение содержания Т-клеток, которые становятся специфичными к тем или иным антигенам [65]. Этот факт объясняет отсутствие обострения ЦМВ-увеита после проведения АРВТ уже некоторое время, несмотря на персистирование ЦМВ в плазме крови.

Своевременное назначение АРВТ предотвращает наступление глубокой иммуносупрессии, препятствует новым заражениям и улучшает эпидемиологическую ситуацию. Хочется надеяться, что широкое применение и ранние сроки ее назначения сведут к минимуму количество офтальмологических проявлений ВИЧ-инфекции в будущем. В настоящее время согласно «Информационному бюллетеню «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2023» антиретровирусную терапию получали 82,1% от числа наблюдаемых и это один из самых высоких показателей в России [13].

1.5. Клинические проявления цитомегаловирусного поражения глаз

ЦМВ-поражение глаз является наиболее частым проявлением ЦМВИ [78]. Вирус достигает глаза гематогенным путем, поэтому пациенты с ЦМВ-виремией подвергаются повышенному риску развития заболевания [67, 79, 96, 125, 147].

ЦМВ-поражение глаз может быть одно- или двухсторонним [17, 23, 51, 54, 55, 85, 96, 134, 143, 148, 149]. Заболевание развивается на контралатеральном глазу в 25-42,9% случаев [55, 96, 143, 149].

Жалобы при развитии заболевания могут быть весьма разнообразны: ухудшение зрения или затуманенное зрение, плавающие пятна перед глазами, фотопсии, скотомы, слепота [17, 23, 53, 54, 56, 60, 66, 67, 70, 84, 134, 147]. При исследовании функций органа зрения выявляется снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастной чувствительности [19, 22, 23]. В некоторых случаях заболевание может протекать бессимптомно [23, 71, 134]. При легких или незначительных изменениях пациент не обращает на них внимания и не обращается к врачу. Заболевание выявляется при активном расспросе или при скрининговых осмотрах групп риска [134, 143]. Характерно медленное прогрессирование, но при отсутствии лечения зрительные функции неминуемо утрачиваются полностью [55, 67].

Поражение глаза ЦМВ затрагивает сетчатку и сосудистую оболочку глаза. Традиционно используется термин ЦМВ-ретинит, иногда клинические проявления трактуют как ЦМВ-хориоидит [17, 22, 66, 70, 108, 122, 138, 147]. При цитомегаловирусном поражении развивается задний увеит, который возникает в основном у больных СПИДом с тяжелым иммунодефицитом [138, 147]. Такие различные подходы к определению вовлеченных структур глазного яблока при цитомегаловирусном поражении обуславливают необходимость уточнения локализации и клинических форм, систематизации данных и формирования единого подхода, точно отражающего происходящие процессы на глазном дне.

Многие авторы указывают, что хориоретинальные изменения носят преимущественно некротический характер, при офтальмоскопии выявляются желто-белые очаги с нечеткими контурами, отек сетчатки включая макулу, ватообразные очаги [17, 19, 22, 51, 66, 69, 70, 84, 85, 108, 109, 124, 136, 151].

Данные изменения выявляются в том числе с помощью современных инструментальных методов, таких как оптическая когерентная томография [48]. При прогрессировании площадь поражения сетчатки увеличивается примерно на 750 мкм или половину диаметра диска зрительного нерва каждые три недели [71]. Локализация поражений может быть различной: центральной, периферической, перивазальной (в виде ангиита или уже с более обширным поражением вдоль целых сосудистых аркад). В таком случае патологические изменения сопровождаются также различными кровоизлияниями как по форме (округлыми, штрихообразными и другими), так и по размеру. Множество кровоизлияний на фоне отечной, беловатой сетчатки считаются классической картиной ЦМВ-повреждения сетчатки [53, 66, 67, 100, 108, 125, 151]. В литературе встречаются очень яркие описания таких изменений, например, «языки пламени» или «кусочек пиццы» [26, 54, 70, 93]. В дальнейшем формируются очаги без отека с четкими контурами, хориоретинальные рубцы с пигментом, глиозом или без него, склероз и облитерация сосудов [51]. При вовлечении в воспаление зрительного нерва развивается неврит, который является неблагоприятным с точки зрения зрительного исхода лечения [19, 22, 54, 56, 69, 71, 102, 112].

При возникновении синдрома иммунного восстановления или в отсутствие адекватного лечения возможно развитие панuveита с вовлечением в процесс радужки и цилиарного тела, появлением преципитатов на эндотелии роговицы, синехий, отеком радужки, цилиарной болезненностью, а также выраженным витреитом [51, 80, 112, 147].

При описании цитомегаловирусных поражений сетчатки, выделяют следующие типы:

1. фульминантный (молниеносный, отечный) – плотные сливающиеся области отека сетчатки в заднем полюсе глаза, сопровождающегося различным количеством кровоизлияний;

2. гранулярный (вялый, зернистый) - ограниченное повреждение периферической сетчатки с видимыми деталями сосудистой оболочки, нередко без геморрагий;

3. ангиит морозной ветви (периваскулит с незначительным периваскулярным некрозом) [54, 61, 68, 84, 85, 93, 118, 134, 147].

Ангиит морозной ветви представляет собой распространенный васкулит сетчатки (преимущественно артериит) с белесой оболочкой сосудов сетчатки, напоминающей обледеневшие ветви дерева. В основе этих проявлений лежит склероз сосудов сетчатки и кальциноз [84, 147].

Такое деление на типы не удовлетворяет современным представлениям о клинических проявлениях и течении ЦМВ-поражения глаз.

Молниеносно ретинит развивается в 27,6% случаев [134]. При этом офтальмоскопическая картина соответствует острому некрозу сетчатки, этиология была подтверждена полимеразной цепной реакцией водянистой влаги к ДНК ЦМВ. По мнению Американского общества увеитов характерным признакам острого некроза являются один сливной или несколько очагов некроза сетчатки, прогрессирование заболевания при отсутствии лечения, признаки окклюзионной васкулопатии и воспалительная реакция в стекловидном теле или передней камере [52]. Для определения прогрессирования изменений были предложены следующие критерии: формирование новых очагов поражения, увеличение площади или формирование нечеткого контура ранее выявленных [49, 65, 78].

При поражении сосудистого тракта развивается увеит, который может быть как только передним, так и панувеитом с вовлечением глубже лежащих отделов сосудистой оболочки, стекловидного тела (витреит) [17, 19, 22, 56, 85, 109, 134, 150]. Иридоциклит (передний увеит) сопровождается смешанной инъекцией глазного яблока, преципитацией на эндотелии, опалесценцией влаги передней камеры, формированием синехий и осложненной катаракты [17, 19, 22, 61, 134].

На оптической когерентной томограмме в стадии острых проявлений определяется гиперрефлексивность сетчатки с дезорганизацией ее структуры, соответствующей участкам некроза, а также субретинальные экссудаты, макулярный отек. На фоне лечения наблюдается заметное истончение сетчатки, исчезновение гиперрефлексивности, соответствующее потере ткани сетчатки и

образованию рубцов. Впоследствии это предопределяет формирование разрывов сетчатки при улучшении общей картины глазного дна [147].

При ЦМВ-поражении глаз возможно развитие отслойки сетчатки, поражения желтого пятна, катаракты и увеита иммунного восстановления [54, 56, 102]. Из них наиболее тяжелым и наиболее распространенным осложнением является отслойка сетчатки [17, 19, 22, 56, 88, 110, 134].

Впервые отслойка сетчатки при ЦМВ-поражении глаз была описана В.Р. Фриманом в 1987 г. [115]. Частота ее возникновения по данным литературы очень вариабельна: 4,2-29% случаев, каждая вторая или третья отслойка является билатеральной [19, 22, 55, 60, 108, 112, 121, 122, 134]. При увеличении продолжительности жизни отслойки стали регистрировать чаще [119].

Время от постановки диагноза ЦМВ-увеита до выявления отслойки варьирует в широких пределах: от 0 до 10-15 лет [121, 151]. Однако подавляющее число отслоений происходит в первые 2,5 года после постановки диагноза ЦМВ-ретинит [102, 122, 151]. Соответственно срокам заболевания уровень CD4-лимфоцитов у пациентов с отслойкой также очень различался: от нескольких десятков до нескольких сотен [110, 136, 151].

Отслойка сетчатки может иметь экссудативную, тракционную или чаще регматогенную природу [19, 22, 54, 67, 93, 108, 121, 134]. При регматогенной этиологии не было выявлено тенденции к формированию разрывов в каких-либо определенных участках сетчатки [121]. Часто они возникают на участках уже неактивного ретинита или на границе таких областей, являются небольшими по размеру, являются множественными и располагаются сразу в нескольких квадрантах [119, 151]. В то же время локализация воспалительных очагов в преэкваatorialной зоне является фактором риска ее возникновения [119].

Отслойка сетчатки может развиваться как в глазах с активным, так и неактивным ретинитом, в том числе и у пациентов, уже получающих АРВТ и этиотропное лечение ранее (преимущественно ганцикловир) [75, 110, 119, 120, 136, 151]. Вероятность ее развития повышается по мере увеличения площади поражения сетчатки, а также при периферическом расположении повреждений

[88, 120]. На момент выявления диагноза площадь ЦМВ-поражения сетчатки составляет обычно более 25% глазного дна, а также часто вовлекается в воспалительный процесс и передний отрезок [120, 122].

Хирургическое лечение отслойки сетчатки позволяло в большинстве случаев повысить или как минимум стабилизировать остроту зрения [75, 110, 119, 121, 151]. Однако такие хорошие результаты во многом объясняются тем, что хирургии были подвергнуты пациенты с заведомо хорошим прогнозом: высокой остротой зрения перед операцией и отсутствием поражения зрительного нерва [110, 121]. Несмотря на имеющиеся литературные данные, до сих пор в офтальмологическом сообществе представлена точка зрения о нецелесообразности ее лечения у пациентов с поражением глаз ЦМВ-этиологии [19, 22, 67]. Хирургическое лечение часто откладывается, и тем самым сохраняется постоянная угроза развития ЦМВ-инфекции с хронической вирусологической, иммунологической и клинической недостаточностью [66].

Наиболее часто для лечения использовалась витрэктомия с тампонадой силиконовым маслом [66, 75, 110, 121, 136]. В некоторых случаях вмешательства дополнялись эписклеральным пломбированием, криопексией, лазерной коагуляцией [119, 151]. Операция по восстановлению сетчатки на фоне некротического хориоретинита при СПИДе может оказаться технически сложной из-за характера и расположения разрывов, развития новых и наличия неполной задней отслойки стекловидного тела [119]. В связи с увеличением продолжительности жизни удаление силиконового масла потребуется у многих пациентов [75]. Показатель анатомического успеха после удаления силиконового масла составил 81,82% [122]. Однако рецидив отслойки сетчатки может возникать еще до удаления силиконового масла [75]. В некоторых случаях возможна послеоперационная реактивация ретинита с последующим ухудшением зрения [119].

Значимыми предикторами хорошего послеоперационного зрительного результата были: проведение АРВТ, более высокая острота зрения при выявлении ЦМВ-поражения сетчатки и отслойки сетчатки, меньшая площадь поражения

(меньше 50%), ранняя витрэктомия, отсутствие атрофии зрительного нерва и рецидива отслойки [110, 136, 151].

Развитие атрофии зрительного нерва в послеоперационном периоде встречалось у 44% пациентов [58, 119]. Хирургическое лечение нередко проводилось в остром периоде, поэтому причинами атрофии могли быть: неврит зрительного нерва, последствия некротического ретинита, гипоперфузия, токсичность силиконового масла и длительно существовавшая до операции отслойка сетчатки [119].

Несмотря на частое выявление отслойки сетчатки на фоне ЦМВ-поражения сетчатки при ВИЧ-инфекции, сроки и тактика ее лечения однозначно не определена и требует уточнения [19, 22].

1.6. Диагностика ЦМВ-поражения глаз

ЦМВ-поражение глаз может происходить в рамках генерализованной ЦМВ-инфекции, и тогда сопутствующие ЦМВ-пневмонит, менингоэнцефалит, энтерит позволяют поставить правильный диагноз и начать своевременное лечение [19, 22, 60, 79, 104]. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается сильная корреляция между системными заболеваниями и наличием офтальмопатологии [141]. Однако изолированное течение может представлять для диагностики некоторые трудности. Начальные признаки ЦМВ-поражения сетчатки маскируются под проявления ВИЧ-микроангиопатии или быть единственным проявлением оппортунистической инфекции у пациента [60, 61, 67, 71]. Классическая клиническая картина ЦМВ-хориоретинита с изменениями на глазном дне по типу «языков пламени» не является ранним проявлением болезни, и в таких ситуациях требуются дополнительные критерии.

Нередки случаи, когда пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с увеитом, и только в дальнейшем выявляется ВИЧ-инфекция [100, 108, 145]. Также часто увеит, ассоциированный с ЦМВ, выявляется одновременно с подтверждением ВИЧ-инфекции инфекционистом [79, 134].

1.6.1. Клиническая диагностика цитомегаловирусного поражения глаз

Классическое установление диагноза ЦМВ-хориоретинита у ВИЧ-инфицированного пациента основывается на офтальмоскопической картине, поскольку именно картина глазного дна является достаточно специфичной. Проводится непрямая офтальмоскопия преимущественно в условиях мидриаза [56, 59, 60, 66, 70, 88, 93, 112, 118, 142, 151]. В некоторых случаях предлагается выполнять офтальмоскопию врачу общего профиля или врачу-инфекционисту [59]. Данные программы получили распространение в Юго-Восточной Азии по причине недостатка офтальмологических кадров. Обучение некоторых инфекционистов офтальмоскопии проводилось и в Российской Федерации, однако широкого распространения не получило [25]. Также для получения специализированной офтальмологической консультации предлагаются к использованию возможности телемедицины, широкое внедрение которых могло бы способствовать снижению слепоты и слабовидения у ВИЧ-инфицированных [60, 66, 88, 134, 139, 142].

Внедрение офтальмологического осмотра в стандарт обследования при госпитализации увеличил выявление офтальмопатологии в 9 раз, при этом больше всего возросло число кератитов, ретинитов и сосудистых аномалий (в 15-20 раз), увеличилось количество зарегистрированных оппортунистических инфекций органа зрения. У многих нарушения зрения развиваются до момента обращения к офтальмологу, поэтому даже в крупных городах только 10% патологий были выявлены своевременно и вылечены [141].

Попытки выявлять группу риска с помощью анкеты на глазные симптомы не привел к желаемым результатам. Использование опросника подтвердило факт того, что до половины пациентов с данной патологией не предъявляют глазных жалоб. Также изолированное исследование остроты зрения не является основанием для исключения этой патологии [71]. Различная локализация патологических изменений, а также степень их выраженности предопределяет крайне разнообразные жалобы пациента или же их полное отсутствие.

В основе ранней диагностики заболевания лежит офтальмологический скрининг пациентов с низким содержанием CD4-лимфоцитов в крови [51, 57, 66, 67, 70, 79, 104, 107, 114, 141, 142, 149].

1.6.2. Определение ДНК цитомегаловируса во внутриглазных жидкостях

Наиболее точным методом диагностики является изоляция вируса, но она трудоемка, длительна по времени и не используется в клинической практике [47].

Золотым стандартом диагностики считается выявление ЦМВ во влаге передней камеры или в стекловидном теле методом ПЦР в режиме реального времени [57, 61, 84, 117, 147]. На основании результатов анализа возможно судить об активности воспалительного процесса, исключить ЦМВ-этиологию при отрицательном результате процесса при выявлении мелких ватных очагов на глазном дне [57, 61, 117, 147]. Интересно, что в нескольких случаях исследователи не выявили репликации ЦМВ во влаге передней камеры. Вероятно, это может свидетельствовать о другой этиологии процесса, например, другом вирусе герпетической группы, вызвавшем заболевание, или о содержании ЦМВ в меньшем количестве, чем порог чувствительности тест системы [61, 78]. Частота положительных результатов была выше при исследовании образцов внутриглазных сред, чем образцов плазмы (86,5 % и 67,6 % соответственно), поэтому обнаружение ДНК ЦМВ в них обладает большей чувствительностью, чем выявление ДНК ЦМВ в плазме крови [76]. Обращает на себя внимание тот факт, что при вовлечении в воспалительный процесс исключительно передних отделов сосудистого тракта (иридоциклит) нет каких-либо характерных признаков ЦМВ-этиологии, забор внутриглазных сред для исследования не производится. И такие случаи остаются неverified.

В то же время данная процедура является инвазивной и проводится в условиях микрохирургического стационара. Забор водянистой влаги в течение хирургического вмешательства по причине, например, отслойки сетчатки безусловно является целесообразным, оправданным и информативным. В то же

время при отсутствии показаний к хирургическому лечению необходимость в инвазии представляется сомнительной. Проведение этой операции в клинической практике в условиях инфекционного стационара затруднено, а в некоторых случаях невозможно [57]. Хирургическая травма вследствие данной манипуляции может усиливать явления внутриглазного воспаления и способствовать усилению увеита. Кроме того, проведение забора материала для исследования должно проводиться в условиях операционной специализированного офтальмологического отделения, а пациент нередко находится в тяжелом состоянии, вследствие коинфекций находится в специализированном стационаре и не может быть транспортирован в другие медицинские учреждения. Поэтому ведение таких пациентов предполагает малоинвазивные методы диагностики.

1.6.3. Определение ДНК цитомегаловируса в крови

Наиболее широко используемым методом является определение ЦМВ в крови методом ПЦР [47, 56, 57, 61, 72, 73, 79, 83-86, 89, 95]. Однако при сравнении лабораторных показателей пациентов с ЦМВ-поражением глаз и ВИЧ-микроангиопатией было продемонстрировано, что ПЦР ЦМВ может быть положительной в обоих случаях. Чаще положительная ПЦР ассоциирована с ЦМВ-природой заболевания, чаще имеет более высокий уровень репликации. Важно, что уровень РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов у этих больных не имел статистической разницы и никак не помогал в дифференциальной диагностике [61]. Также не была выявлена и значимая корреляция содержания ДНК ЦМВ в крови с количеством CD4-лимфоцитов [83]. Однако возрастание уровня CD4-лимфоцитов приводило к уменьшению количества людей с положительной ПЦР к ДНК ЦМВ [73].

Тем не менее, определяемый уровень ЦМВ-виремии коррелирует с частотой выявления ЦМВ-поражения глаз. Большее содержание ДНК ЦМВ в плазме соответствовало большей вероятности выявления ЦМВ-поражения глаз [57, 61, 85, 89], при этом увеличение риска происходит с каждым повышением вирусной нагрузки ЦМВ на 0,25 десятичных логарифма копий [65].

Только у 68% пациентов с диагнозом ЦМВ-хориоретинит обнаруживается ДНК ЦМВ [103]. У некоторых пациентов при соответствующей клинической картине ПЦР ЦМВ была отрицательной [83, 89, 95]. Бессимптомная вирусемия ЦМВ была выявлена в 26-37% случаев [56, 58, 73, 140]. Таким образом, ограничением использования этого метода является положительная ПЦР ЦМВ у пациентов с латентной ЦМВИ без каких-либо клинических проявлений.

В разные годы российские и зарубежные авторы пытаются определить диагностический уровень репликации ЦМВ в крови, достижение которого позволяет достоверно судить о природе поражения органов в целом и глаза в частности. Ведется полемика о пороговом значении [57, 61, 85, 86, 89]. Диагностический титр ДНК ЦМВ варьирует от 0,9 до 7,8 логарифмов копий ДНК ЦМВ [57, 58, 79, 89, 112].

Интересно также, что корреляция ЦМВ в водянистой влаге и крови выявлена не была [89]. Причиной таких результатов могут быть минимальные хориоретинальные изменения (очаг меньше одного диаметра диска зрительного нерва), при которых в том числе проводилось исследование содержания ДНК ЦМВ в водянистой влаге (группа начальных изменений). В группе наблюдения с большим поражением сетчатки ПЦР к ДНК ЦМВ в влаге передней камеры чаще была положительной с большими значениями [89].

Высокие уровни репликации ЦМВ в крови являются фактором риска повышенной смертности [55, 58, 72, 73, 102, 116, 140]. У пациентов с определяемым уровнем ДНК ЦМВ вероятность развития заболевания ЦМВ-этиологии была в 13 раз выше [58]. Проведение лечения валганцикловиром при ЦМВ-вирусемии даже в том случае, если поражение какого-либо органа не было подтверждено, показывало лучшие результаты по 5-летней выживаемости, чем у ЦМВ-негативных пациентов [140]. Важно отметить, что репликация ЦМВ в крови оказывала достоверно негативное влияние как в когортах пациентов, получающих АРВТ, так и у пациентов без лечения, а смертность увеличивалась по мере увеличения репликации ЦМВ [72, 73]. Выявленная вирусемия может быть результатом недооцененной ЦМВ-инфекции с невыявленными органами-

поражениями или же маркером других возможных текущих оппортунистических инфекций в организме, которые активируют/реактивируют репликацию ЦМВ.

1.6.4. Серологические методы диагностики

В совокупности с офтальмоскопической картиной используются серологические тесты для подтверждения активного ЦМВ поражения органа зрения [66, 109]. При сопутствующей ВИЧ-инфекции в условиях тяжелой иммуносупрессии выявление сывороточных антител является клинически незначимым [1, 41].

Вопросы диагностики поражения органа зрения ЦМВ-этиологии по-прежнему остаются спорными. Все исследователи согласны с необходимостью офтальмоскопии как одной из основных методов. Также уровень репликации ЦМВ в различных жидкостях организма занимает важное место в этой проблеме. Однако остаются разногласия при определении необходимых лабораторных анализов (кровь, водянистая влага) и их клинической значимости как патогномоничного признака. Место ПЦР ДНК ЦМВ в крови в диагностике офтальмопатологии в настоящий момент окончательно не определено.

1.7. Увеит иммунного восстановления

Описания увеита иммунного восстановления стали появляться к концу 90-х годов [94]. Применение АРВТ оказало большое влияние на снижение частоты ЦМВ-поражения глаз и изменение его клинической картины [54, 74, 92, 105, 150].

Увеит иммунного восстановления возникает у 71% пациентов, если АРВТ начата до индукционного этапа лечения против ЦМВ. Однако этот показатель снижается до 31%, если АРВТ начинают после периода индукции [105].

Клинические проявления ЦМВ-поражения глаз изменяются вследствие возникновения синдрома иммунной реконституции [56, 74, 92]. При этом критерии увеита иммунного восстановления несколько размыты. Часть исследователей относит любое усиление воспалительной реакции на фоне этиотропного лечения ЦМВ и признаков восстановления иммунитета к данной клинической форме [93, 95]. В то же время другие отмечают только «резкий»

подъем иммунитета как патогномоничный признак [56, 62, 80, 94, 152]. В некоторых случаях есть указания на неактивный ранее ЦМВ-ретинит [74].

В основе увеита иммунного восстановления предположительно лежат усиленные пролиферативные реакции на антиген и степень их восстановления на фоне лечения, а не фактическое количество CD4-лимфоцитов [56, 92]. При развитии данного заболевания во влаге передней камеры определялись повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8, а также ДНК ЦМВ [84].

Для увеита иммунного восстановления характерно развитие иридоциклита, витреита, формирование эпиретинальной мембраны, кистозного макулярного отека или катаракты [56, 62, 66, 71, 74, 78, 80, 84, 91, 94, 102, 150, 152]. Возможно развитие отслойки сетчатки или «ангиита морозной ветви» [84, 151].

Если основным методом лечения пациентов являются интравитреальные инъекции ганцикловира, чаще развивается увеит иммунного восстановления, так как репликация ЦМВ в крови не подавлена и приводит к обострению ранее имевшегося заболевания [132]. Факторами риска развития этого заболевания являются: большая площадь ЦМВ-поражения сетчатки или двустороннее поражение, длительный анамнез ЦМВ-хориоретинита, большее содержание CD4-лимфоцитов и меньшая вирусная нагрузка на старте АРВТ [102].

1.8. Лечение пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз

Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-поражением глаз встречается на своем пути множество преград. К ним относятся: поздняя обращаемость к офтальмологу, отсутствие ранней диагностики ВИЧ-инфекции, стоимость лекарственных препаратов. Однако немаловажным фактором также являются не существовавшие длительное время стандарты лечения данного заболевания в регионах мира [60].

Краеугольными камнями при лечении ЦМВ-поражения глаз являются ранняя диагностика, этиотропное лечение ЦМВИ и АРВТ [51, 118, 127, 137]. В основе успешного лечения ЦМВ-поражения глаз лежит этиотропное пожизненное лечение ВИЧ-инфекции. Поскольку спусковым крючком при развитии ЦМВИ

является иммуносупрессия, поддержание высокого иммунитета является залогом длительного сохранения зрения и ограниченности сроков лечения оппортунистических инфекций [71, 127, 148, 150]. В период до распространения АРВТ пациентам требовалась пожизненное поддерживающее лечение ганцикловиром [78, 131, 138]. В то же время необходимо учитывать, что проведение этиотропной терапии ЦМВИ является необходимым, несмотря на АРВТ [51]. Лечение следует начинать сразу после установления клинического диагноза, не дожидаясь результатов лабораторных исследований [147].

В настоящее время для лечения ЦМВИ используются следующие препараты: ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир, которые конкурентно ингибируют ДНК-полимеразу ЦМВ [23, 32, 41, 71, 86, 88, 97, 111, 118, 147, 153]. Способы доставки лекарственного вещества к очагу воспаления тоже могут различаться: внутривенно, перорально или интравитреально [70, 71, 88, 111, 153]. Системная анти-ЦМВ-терапия, по-видимому, купирует необнаруженную экстраокулярную ЦМВИ на ранних стадиях заболевания и устраняет трансактивацию ВИЧ вирусом цитомегалии [95, 96]. Предпочтительным является системное введение лекарств, поскольку это обеспечивает подавление репликации ЦМВ в организме и нивелирует риски рецидивов заболевания, поражения контралатерального глаза, а также воздействует на другие пораженные органы и системы [71, 88, 99, 147]. Кроме того, при проведении такого лечения смертность снижалась примерно на 30-50% [95, 96].

В настоящее время стратегия лечения такова: индукционная терапия, направленная на прекращение репликации ЦМВ в организме и купирование острых симптомов, которая затем заменяется поддерживающей для противорецидивного эффекта и продолжается до тех пор, пока Т-клеточный иммунитет не будет восстановлен [1, 3, 32, 41, 43]. При реактивации инфекции проводится повторный курс индукционной терапии, а затем – повторно профилактическое лечение [149]. Однако также присутствует мнение о том, что

лечение должно продолжаться в лечебной дозировке до тех пор, пока не будет подавлена вирусемия, определяемая методом ПЦР, или антигенемия в крови [137].

1.8.1. Ганцикловир и способы его введения

Ганцикловир - первый препарат, использованный против ЦМВ. Терапевтическая дозировка составляет 10 мг/кг/сутки, вводится внутривенно капельно в два приема в течение 21 дня (индукция). Затем доза препарата снижается вдвое или производится замена на другой препарат – валганцикловир. Ганцикловир оказывает гематотоксичное воздействие (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), а также тератогенный эффект [3, 32, 41, 99, 104, 135, 143, 153].

Для противорецидивной терапии первоначально использовалась таблетированная форма ганцикловира. В одном из исследований среднее время от индукционной терапии до рецидива ЦМВ-поражения глаз составило всего 37 дней, несмотря на начатую антретровирусную терапию [103]. Такой способ введения не достигал терапевтической дозировки в плазме крови из-за низкой биодоступности и в дальнейшем был снят с производства. На смену ему на фармакологический рынок пришел валганцикловир, являвшийся пролекарством и удовлетворявший необходимым требованиям [103, 135]. Валганцикловир в периоде индукции назначается в дозировке 900 мг/сутки дважды в день, а при проведении профилактического лечения – 900 мг/сутки однократно или в два приема [43].

Как и в случае других инфекций возбудитель может формировать устойчивость к применяемым препаратам. Вирусная резистентность к ганцикловиру возникает из-за мутаций в гене вирусной протеинкиназы UL97, и ее частота повышается пропорционально продолжительности терапии (с 2,2% через три месяца до 15,3% через 18) [135].

При невозможности проведения системного лечения (развитие некупируемых побочных эффектов, токсический гепатит) применяется интравитреальное введение препарата [51, 60, 70, 71, 88, 104, 132]. В странах с ограниченным финансированием метод лечения с использованием только

интравитреальных инъекций является основным [51, 132, 143]. Необходимо отметить, что в российских Федеральных клинических рекомендациях регламентировано только системное лечение [43, 91].

Схемы лечения при интравитреальном введении могут различаться. Наиболее распространенной является схема введения 200 мкг ганцикловира интравитреально 2 раза в неделю в течение трех недель – индукционная терапия, с последующим переходом на инъекции 1 раз в неделю в качестве поддерживающего лечения [70, 148]. Существует и другой подход к периодичности введения: 1 раз в неделю в качестве индукции, а затем один раз в 2-3 недели; 2,5 мг еженедельно до достижения клинического эффекта, не выделяя при этом индукционную терапию; 2 мг в 0,1 мл раствора 1 раз в неделю как индукционная терапия до стихания клинических проявлений, а затем 1 раз в 2-3 недели и множество других вариантов [51, 60, 104, 132, 136, 143, 151]. Длительность лечения определяется клинической необходимостью [60].

При использовании ганцикловира интравитреально отмечали следующие осложнения: кровоизлияния в стекловидное тело, развитие катаракты, эндофтальмит, отслойка сетчатки [148]. В то же время применение ганцикловира интравитреально в условиях финансового дефицита позволило предотвратить слепоту у пациентов с сохранными на момент выявления зрительными функциями [51].

Для местного лечения был разработан имплантат с ганцикловиром для введения в стекловидное тело. Он позволяет избежать возникновения нежелательных явлений, таких как угнетение гемопоэза, но при этом развивается ятрогенный астигматизм и затуманивание зрения вследствие введения гранул ганцикловира с медленным высвобождением лекарственного вещества [101, 111, 147, 153]. В связи с широким применением АРВТ и возможностью ограниченного во времени поддерживающего лечения данных о его применении в последние годы в литературе не представлено. Имплантат ганцикловира был снят с производства [137, 147].

1.8.2. Применение других противовирусных препаратов

Для лечения ЦМВИ были разработаны и другие препараты, применяемые при развитии резистентности к ганцикловиру. Одним из них является фоскарнет, аналог пирофосфата. Он препятствует связыванию дифосфата с вирусной ДНК-полимеразой вируса простого герпеса (ВПГ), опоясывающего герпеса, ЦМВ и ВИЧ. Суточная индукционная доза фоскарнета состоит из 180 мг/кг, разделенная на 2 или 3 введения, с последующей поддерживающей терапией 90 мг/кг один раз в день. [3, 32, 41, 135, 144, 149]. Препарат обладает высокой нефротоксичностью, поэтому требуется адекватная гидратация и контроль уровня креатинина в плазме крови [135, 153]. К нему также может вырабатываться устойчивость, связанная с точечными мутациями в гене *pol UL54*. Фоскарнет считается терапией второй линии, которую часто назначают пациентам с вирусными штаммами резистентными к ганцикловиру или нейтропенией, ограничивающей дозу [135].

Цидофовир, как и фоскарнет, является препаратом второй линии при лечении ЦМВИ. Цидофовир имеет нефротоксический эффект, отмечается протеинурия, повышенные уровни креатинина в сыворотке крови, глюкозурия [71, 97, 153]. Его применение может приводить к развитию увеита со стойкой гипотонией глазного яблока, которая не всегда разрешается при отмене препарата. В таких случаях для лечения этого нежелательного эффекта успешно используется местно в виде глазных капель 2% раствор ибупамина (эфир метилдофамина), который вызывает мидриаз без циклоплегии, а его гипертензивный эффект связан с усилением выработки водянистой влаги в связи с непосредственным воздействием на дофаминэргические рецепторы. Также положительное влияние оказывают капли дексаметазона 0,1% [144].

Критериями отмены системного лечения являются повышения уровня CD4-лимфоцитов более 100 кл/мкл, сохранение иммунограммы на этом уровне в течение 3-6 месяцев, АРВТ в течение более чем 3-6 месяцев и клиническое излечение [51, 56, 70, 78, 96, 102, 143, 150, 151]. За это время происходит не только лабораторное восстановление иммунитета (повышение содержания CD4-

лимфоцитов в плазме крови), но и функциональное восстановление иммунитета к ЦМВ.

Своевременно начатая АРВТ является лучшей профилактикой развития ЦМВИ [87]. Ее введение в клиническую практику, а как следствие увеличение количества CD4-лимфоцитов в плазме крови, снизило частоту ЦМВ-поражений органа зрения и увеличило выживаемость таких пациентов [55, 56, 91, 112, 122, 131, 148, 149]. АРВТ назначалась в среднем через 14 дней от начала этиотропного лечения ЦМВИ [137, 143, 147].

В настоящее время проводятся исследования цитомегаловирусной вакцины, направленной как на предупреждение первичного инфицирования, так и для усиления уже имеющегося естественного иммунитета [86]. Для лечения ЦМВ-хориоретинита также предполагалось к использованию моноклонального антитела MSL-109. Однако эти исследования были остановлены из-за отсутствие доказательств эффективности MSL-109 [91]. Проводятся клинические испытания новых противовирусных препаратов: марибавира, бринцидофовира, летермовира [86]. Продолжаются исследования в клинической практике препарата для интравитреального введения - фомиверсена, антисмысловой молекулы, блокирующей трансляцию ЦМВ. Данный препарат разрешен к применению у ВИЧ-инфицированных пациентов в США как препарат последней линии.

1.9. Исходы лечения

Целью любой терапии является стабилизация и улучшение функций пораженного органа. Необходимо отметить, что проводимое этиотропное лечение ЦМВ-поражения глаз более чем в половине случаев не приводит к повышению остроты зрения [102, 143]. По причине некротического характера повреждений сетчатки терапия в данном случае направлена на прекращение текущего воспаления, сохранение зрительных функций в прежнем объеме и предупреждение вовлечения в инфекционный процесс контралатерального глаза [67].

К сожалению, поражение органа зрения цитомегаловирусом является одной из основных причин развития слепоты у пациентов с ВИЧ [47, 55, 61, 66, 67, 84, 100, 102, 108, 114, 134, 141, 153]. Ведущую роль в потере зрения играет поражение сетчатки [3, 32, 53, 64, 88, 98, 112, 130, 143, 149]. Кроме того, ЦМВ-поражение глаз предопределяет риск повышенной смертности у пациентов с ВИЧ, каждый третий пациент может погибнуть [88, 112]. Обострение ЦМВ-инфекции увеличивает риск смерти на 23% [56]. Безусловно орган зрения, являясь только одной из возможных локализаций поражения при ЦМВИ, может являться основанием для поиска других ЦМВ-ассоциированных патологических процессов, которые в свою очередь могут привести к летальному исходу [19, 22, 53, 70, 88, 103, 104, 112, 143]. Игнорирование этого факта или отказ от системного лечения ЦМВИ предопределяет плохой исход, в лучшем случае – недостаточный терапевтический эффект при лечении глаз. Позднее выявление и/или неадекватная медикаментозная помощь приводит к тому, что от трети до половины пациентов уже слепы на момент установления диагноза [88, 134]. Однако своевременные диагностика и лечение предупреждают развитие этих тяжелых состояний [149]. Скрининг методом непрямой офтальмоскопии при первичном обращении за медицинской помощью всех пациентов с малым количеством CD4-лимфоцитов, по-видимому, не внедрен в клиническую практику во многих медицинских центрах в мире и в настоящее время [51, 66, 88, 107, 109, 134, 141]. Также до сих пор валганцикловир не доступен при лечении ЦМВ-увеита широким слоям населения [72, 88, 104]. Стигматизация пациента по причине ВИЧ-инфекции, образа жизни или предпочтений сексуального характера может послужить препятствием для получения пациентом медицинской помощи, особенно хирургической [88].

К причинам потери зрения у ВИЧ-инфицированных с ЦМВ-поражением глаз относятся: повреждение макулы или зрительного нерва, развитие отслойки сетчатки, катаракта и увеит иммунного восстановления [19, 22, 54, 66, 71, 91, 93, 132, 149]. Вероятность слепоты повышается при поражении более 25% площади сетчатки [134].

Частота слепоты и слабовидения у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-поражением глаз составляет 20,8% и 29,2% соответственно [55, 113]. Внедренная в клиническую практику АРВТ, предотвращая клинические проявления наступления СПИДа, снизила риск потери зрения на 30% [91, 127]. Социальная слепота при первичном обращении к офтальмологу выявляется у 15% пациентов с двусторонним поражением органа зрения [132].

Необходимо учитывать, что пациенты с ЦМВ-поражением глаз и ВИЧ-инфекцией – это в большинстве молодые люди около 40 лет, т.е. самый трудоспособный и социально активный возраст [48, 61, 66, 70, 73, 83, 85, 88, 89, 107, 109, 118, 134, 136, 148]. Иностраные данные согласуются с отечественными: наибольшее количество пациентов, наблюдающихся в СПб Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями имеет возраст 35-50 л [13]. Данная проблема имеет большое социальное значение, поскольку инвалидизация по зрению вызывает у пациента не только потерю трудоспособности, но и невозможность себя обслуживать, постоянную потребность в помощи близких или социальных работников [66, 71, 88].

Распространение ВИЧ-инфекции во всем мире во всех социальных группах населения предопределило проведение исследований ЦМВ-поражения органа зрения. Однако результаты получены в период, предшествовавший изобретению антиретровирусной терапии или в условиях ограниченного доступа к ней, не систематизированы, не определены подходы к многолетнему офтальмологическому сопровождению этих больных

1.10. Диспансерное наблюдение пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз и ВИЧ-инфекцией

Диспансерное наблюдение – это проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской

реабилитации [28]. Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных пациентов регламентировано Приказом № 689н от 8 ноября 2012 г. и осуществляется врачами-инфекционистами региональных Центров по борьбе со СПИД или других уполномоченных медицинских учреждений [27, 29]. Роль врача-офтальмолога в диспансерном наблюдении больных ВИЧ-инфекцией, осуществляемом врачами-инфекционистами, не уточнена. В рамках стандарта оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией утвержден только первичный осмотр врача-офтальмолога, который по усредненным данным рекомендован 89% пациентов. Необходимость повторного осмотра стандартом не предусмотрена [29]. Таким образом, роль врача-офтальмолога сводится исключительно к установлению СПИД-индикаторного диагноза. Рекомендации о частоте и сроках дальнейших осмотров, необходимых динамических лабораторных исследований в контексте поражения глаз, офтальмотерапевтической и офтальмохирургической тактике лечения отсутствуют. Необходимость систематизировать подходы к лечению и диспансерному наблюдению ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-поражением глаз предопределило проведение данного исследования.

1.11. Заключение

Распространение ВИЧ-инфекции во всем мире во всех социальных группах населения предопределило проведение исследований цитомегаловирусного поражения органа зрения. Однако результаты получены в период, предшествовавший изобретению АРВТ или в условиях ограниченного доступа к ней.

В литературе по-прежнему используются различные термины для определения характера поражения глаза (ретинит, хориоретинит, хориоидит), и соответственно не предложена единая классификация этих изменений. При этом описание клинических проявлений зачастую не в полной мере соответствуют используемой терминологии, некоторые симптомы игнорируются при формулировании диагноза. В результате у офтальмолога первичного звена не

создается четкого представления об уровне поражения глазного дна, закономерностях в течении заболевания и возникновении осложнений.

Тактика лечения острого ЦМВ-поражения глаз при ВИЧ-инфекции при первичном обращении к офтальмологу разработана и представлена в российских и зарубежных руководствах и рекомендациях. В тоже время подходы к дальнейшему наблюдению и лечению пациентов (в том числе этиотропному) по-прежнему не определены.

Данные, полученные в условиях широкого применения АРВТ, разрознены, не систематизированы, не регламентированы подходы к многолетнему офтальмологическому сопровождению пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-поражением глаз.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа проводилась на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «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.

Для решения поставленных задач и достижения намеченной цели исследования сформированы три группы пациентов – всего 108 человек.

В группы исследования были включены больные ЦМВ-увеитом. Под увеитом понимали состояния, при которых выявляли клинические и морфологические признаки воспалительного процесса в структурах сосудистой оболочки глаза [17]. При этом учитывали при передних увеитах (иридоциклитах): перикорнеальную инъекцию, боль в глазу и цилиарную болезненность, роговичные преципитаты, опалесценцию влаги передней камеры, гиперемию и отек радужки, синехии, внутриглазное давление (ВГД). При хориоретинитах (задних увеитах) – наличие хориоретинального очага, его цвет и локализацию, четкость контуров, перифокальное воспаление и отек макулы, наличие «мягких» и «твердых» экссудатов и воспалительные клетки в стекловидном теле. По мнению Л.А. Кацнельсона, отделы сосудистой оболочки глаза не могут реагировать на воспалительный процесс изолированно, соответственно при формулировании диагноза указывается преимущественная локализация [17]. При сочетании признаков поражения всех отделов увеального тракта диагноз формулировали как панувеит.

При распределении пациентов первой группы по клиническим формам основывались на локализации воспалительного очага, его форме, размере, наличии отека сетчатки, поражении зрительного нерва. Под очаговым

хориоретинитом понимали воспалительный фокус бело-желтого цвета с нечеткими контурами. При локализации очага поражения в макуле и парамакуле хориоретинит считали центральным, в остальных случаях – периферическим. При проведении исследования пациенты с юкстапаллярным расположением воспалительного очага выявлено не было. Под диффузным хориоретинитом понимали поражение глазного дна воспалительного характера желто-белого цвета значительной площади (более 3 диаметров ДЗН), проминирующее в стекловидное тело, часто сопровождающееся кровоизлияниями, выраженным отеком сетчатки, препятствующим определению границ воспалительного фокуса. При распространении поражения на макулу и/или зрительный нерв этот факт обязательно указывали в диагнозе.

Для решения первой задачи в ретроспективной части работы проводился анализ частоты ЦМВ-поражения глаз в когорте ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся в Центре в 2009-2019 гг. Для этого исследовались журналы осмотров офтальмологом Центра за указанный период, в которые были внесены данные осмотров как в поликлинике Центра, так и в стационаре. Таким образом, изучался весь объем проведенной офтальмологом работы за данный период. Изучались данные о количестве проведенных осмотров за год, количество новых случаев ЦМВ-поражения глаз, зарегистрированных в текущих годах. Результаты сопоставлялись с данными Информационных бюллетеней «ВИЧ-инфекция и ХВГ в Санкт-Петербурге» и «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге», в которых были опубликованы необходимые данные за исследуемый период. Осуществлялись сопоставления со следующими показателями: заболеваемость ВИЧ-инфекцией, количество случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированной на стадии СПИДа, охват антиретровирусной терапией (АРВТ).

Проспективная часть была представлена одномоментным описательным дизайном с целью изучения основных форм заболевания, осложнений и их частоты, а также исследованием по типу случай-контроль для определения содержания ДНК ЦМВ в слезе методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для решения второй задачи работы в группу исследования (группа 1) включены ВИЧ-инфицированные пациенты с ЦМВ-увеитом, наблюдаемые в Центре на протяжении лет в динамике (средний период наблюдения – 45,5 месяцев). Группа 1 включала 66 человек. Необходимый размер выборки был рассчитан на основании доли заболевания, определенной в ретроспективной части работы (1,65%) по формуле 1:

$$N = t^2 * P * (1-P) / \delta^2 \quad (1),$$

где:

N – необходимый размер выборки,

t – значение критерия Стьюдента (3,18),

P – доля признака в выборке,

δ – необходимая точность достоверности (0,05).

$$N = (3,18)^2 * 0,0165 * (1-0,0165) / (0,05)^2 = 65,64 \text{ человек.}$$

Критериями включения являлись:

1. Подписанное информированное согласие.
2. ВИЧ-инфекция, подтвержденная реакцией иммунного блоттинга
3. ЦМВ-поражение глаз в анамнезе по данным амбулаторной карты
4. Положительная полимеразная цепная реакция к ДНК ЦМВ цельной крови при выявлении ЦМВ-поражения глаз

Критерии исключения:

1. Отказ от осмотра офтальмологом в годы проведения исследования
2. Сопутствующие заболевания сетчатки и сосудистой оболочки другой этиологии

Учитывались пол, возраст, иммуно-вирусологические показатели (содержание CD4-лимфоцитов в крови, количество РНК ВИЧ и ДНК ЦМВ),

давность инфицирования ВИЧ и длительность наблюдения офтальмологом Центра, максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), клинические особенности, проведенные лечебные мероприятия.

Для определения эффективности диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-поражением глаз группа 1 была разделена на 2 подгруппы. Больные подгруппы 1а (n=56) получали лечение согласно разработанному клинико-диагностическому алгоритму. Подгруппу 2б (n=41) составили пациенты, имевшие более длительный период наблюдения и получавшие лечение, не соответствующее разработанному алгоритму. Выполнялся сравнительный анализ МКОЗ как наиболее важной функции зрительного анализатора.

2.2. Общая характеристика клинических материалов

При подготовке исследования и комплектовании группы 1 наблюдения предварительно подобрано 87 пациентов (118 глаз). Из них по соответствию критериям включения сформирована группа из 66 человек (97 глаз), как и требуют расчетные данные. В исследовании преобладали женщины, их количество составило 39 человек (59,1%), а мужчин – только 40,9% (27 больных). Средний возраст пациентов составил $39,6 \pm 3,91$ лет (табл.2). В подавляющем большинстве случаев регистрировали половой путь передачи ВИЧ-инфекции (51 человек, 77,3%), из них у 46 – при гетеросексуальных контактах. Эти особенности выборки соответствуют эпидемиологическим особенностям всех ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учете в Санкт-Петербурге [2, 8-14]. В настоящее время ВИЧ-инфекция в России чаще распространяется при половых контактах, а употребление психоактивных препаратов сократилось. Поскольку при гетеросексуальных контактах женщина подвержена большему риску заражения ВИЧ, они составляют значительную часть больных, состоящих на диспансерном учете в Центре.

У всех пациентов была зарегистрирована стадия СПИДа к моменту развития поражения органа зрения: 4В стадия ВИЧ-инфекции по классификации В.В. Покровского (2006). Более половины из них были инфицированы ВИЧ более 5 лет назад (35 пациентов, 53%), у 13 (19,7%) – давность инфицирования составила более 10 лет и более 15 лет еще у 13 больных (19,7%). Период наблюдения у офтальмолога с ЦМВ-увеитом варьировал от 6 месяцев до 14 лет (медиана 45,5 месяцев, 95% доверительный интервал – 31,98 – 58,46 л).

Таблица 2. Распределение пациентов группы 1 по полу и возрасту

	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	1 и 3 квантили	95% доверительный интервал медианы
Возраст, лет	39,6	3,91	38,5	34,25-45,50	35,51-41,40
Возраст (мужчины), лет	40,5	7,0	40	36,5-46	37,14-43,87
Возраст (женщины), лет	38,82	6,82	37,5	33-43,75	32,31-41,53

Пациенты групп 2 и 3 (40 человек) имели средний возраст $41,4 \pm 5,59$ лет, из них было 20 мужчин и 20 женщин. Все больные были ВИЧ-инфицированы (4В стадия по классификации В.В. Покровского, 2006), находились на лечении стационаре Центра. Все пациенты подписали информированное согласие на исследование.

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Офтальмологические методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое

обследование в условиях кабинета офтальмолога Соматического отделения СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Выполнялись следующие традиционные методы исследования: визометрия без коррекции и в условиях максимальной оптической коррекции, компьютерная периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза, офтальмотонометрия. Проводился углубленный анализ протоколов оптической когерентной томографии (ОКТ).

Для проведения визометрии использовался проектор знаков экранный АССР-3100 производства компании Huvitz (Корея), набор пробных очковых линз с пробной оправой Армед производства Jiangsu Yuyue Medical Equipment and Supply Co., Ltd., Dangui Rd. Economic Development Dist. (КНР). Авторефрактометрия выполнялась с помощью прибора HRK-7000, Huvitz (Корея).

Компьютерная периметрия осуществлялась на анализаторе поля зрения Перитест-300 (Россия) по программе «Тотальная периметрия» для каждого глаза. Поле зрения оценивалось с максимальной возможной коррекцией у всех пациентов при остроте зрения выше 0,005, которые могли понять инструкции для правильного выполнения процедуры, данные исследователем.

Для биомикроскопии применялась щелевая лампа AIA11-5S Appasamy Associates (Индия). Исследование проводилось как в условиях узкого, так и максимально широкого зрачка. Для достижения медикаментозного мидриаза применялись инстилляции в конъюнктивальную полость глазных капель «Мидримакс» производства компании Промед Экспортс Пвт.Лтд (Индия). Действующими веществами в составе глазных капель «Мидримакс» являются фенилэфрина гидрохлорид и тропикамид. При проведении биомикроскопии оценивались: анатомическое строение видимых отделов глазного яблока, состояние оптических сред. Особенно обращали внимание на такие явления как гиперемия глазного яблока, преципитаты и опалесценция влаги передней камеры, отек радужки, наличие синехий различной локализации, прозрачность хрусталика, локализацию и степень выраженности помутнений в нем при их

наличии, степень прозрачности стекловидного тела.

Также была выполнена обратная монокулярная офтальмоскопия с помощью офтальмоскопа Heine, обратной офтальмоскопической насадкой Monocular и диагностическими асферическими линзами силой 15,0 и 20,0 дптр производства компании ОЛИС (Россия). При проведении исследования изучались состояние диска зрительного нерва, сосудов, макулы и периферии, учитывались наличие отека сетчатки, экссудатов, геморрагий, фиброзных изменений, наличие параллакса, подъема сетчатки, разрывов и тракций.

Офтальмотонометрия проводилась прибором ТВГД-02 производства ЕЛАМЕД (Россия) согласно прилагаемой инструкции или с помощью аппланационного тонометра А.Н. Маклакова грузом в 10 грамм по общепринятой методике.

Всем пациентам групп 2 и 3 проводилось обследование в условиях Кабинета консультантов стационара СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», которое включало биомикроскопию с помощью щелевой лампы и офтальмоскопию (методики описаны выше).

2.3.2. Забор слезы

После проведения офтальмологического обследования была собрана слеза с помощью диагностических тест-полосок Contacare Tear Strips для пробы Ширмера (Индия) в группах 2 и 3. Край тест-полоски помещался в конъюнктивальную полость глаза пациента на 2 минуты. Затем в миллиметрах оценивалось расстояние, смоченное слезой. Тест-полоска погружалась в пробирку Эппендорфа и в день исследования доставлялась в лабораторию. В условиях лаборатории пробы замораживались при температуре -70 град по Цельсию до проведения ПЦР.

2.3.3. Расчет количества слезной жидкости

Для определения количества слезы в пробе произведены расчеты впитываемости тест-полоски. Для этого произведен забор стимулированной слезы исследователя в количестве 3 мл. Затем с помощью одноканальной ручной пипетки на сухую поверхность наносились капли полученной пробы объемом 2, 5, 10 и 20 мкл. В них поочередно погружался край тест-полоски на 2 минуты. Затем в миллиметрах оценивалось расстояние намоченной полоски, которое заносилось в таблицу (табл. 3).

В результате математических расчетов определено, что 1 мм тест-полоски впитывает 0,752 мкл слезы (среднее значение). При проведении забора слезы для исследования полученный в миллиметрах результат был умножен на коэффициент 0,752, в результате чего получали объем каждого образца.

Количественный результат ДНК ЦМВ, полученный при исследовании слезной жидкости, пересчитывался в соответствии с объемом слезы в образце.

2.3.4. Лабораторные методы исследования

Количественная оценка ДНК ЦМВ в цельной крови и слезе проводилась с использованием набора реагентов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и вируса герпеса 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». Для экстракции ДНК из образцов цельной крови и слезы применялся комплект реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Также в процессе проведения исследования изучалось содержание РНК ВИЧ в плазме крови методом полимеразной цепной реакции на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне

Таблица 3. Результаты впитываемости тест-полосок Contacare Tear Strips in vitro.

Номер пробы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Количество слезы (мл)	2	2	2	2	2	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	20	20	20	20	20
Расстояние смоченной тест-полоски (мм)	2	2	2	3	3	7	6	6	7	7	14	15	14	15	15	26	25	25	27	25

20–10 млн копий/мл с помощью автоматизированного комплекса Abbott m2000 RealTime (США). Уровень CD4-лимфоцитов в крови в абсолютных значениях, а также его процентное содержание от других лимфоцитов определялся по стандартной методике.

2.4. Статистические методы исследования

Полученные результаты были внесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2011 (Microsoft Corp., США). 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). Производился расчет среднего и стандартного отклонения, усеченного среднего и стандартной ошибки методом бутстрепа при распределении по нормальному закону, а при отклонении от него – медианы и 95% доверительный интервал медианы методом бутстрепа (пакет Roger D. Peng (2008). simpleboot: Simple Bootstrap Routines. R package version 1.1-3) для оценки показателей центральной тенденции. Также изучался 95%-доверительный интервал для долей с помощью углового отклонения Фишера; линейная корреляция. Для сравнения двух групп применялся тест Мэна-Уитни для групп с ненормальным распределением показателей.

Под руководством заведующего кафедрой педагогики, философии и права С.Л. Плавинского производились множественные сравнения с помощью post-hoc анализа с коррекцией по Холму и тестом Двасса-Стилла-Кричлоу-Флингера, построены корреляционная матрица и регрессионное дерево. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ вероятности безошибочного суждения.

Глава 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ, ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Частота цитомегаловирусного поражения глаз в Санкт-Петербурге, динамические изменения

Оценка частоты ЦМВ-поражения глаз проводилась в ретроспективной части исследовательской работы. Для этого были проанализированы журналы осмотра офтальмологом за 2009-2019 гг. Всего за данный период офтальмологом Центра было проведено 18802 осмотра. Данные представлены в таблице 5. В 2009 г. осмотрено 9,5% наблюдаемых в Центре пациентов, тогда как в 2019 г. – только 3,7%, поскольку когорта пациентов, наблюдаемых в Центре, фактически удвоилась: с 20062 больных в 2009 г. до 37201 на 01 января 2020 г. [2, 8-14, 46]. Обращаемость к офтальмологу Центра формируется по следующим критериям: самостоятельно в связи с жалобами офтальмологического профиля, при постановке пациента на диспансерный учет и перед назначением АРВТ, а также больные, направленные инфекционистами и имеющие риски развития офтальмопатологии. К последней категории относятся ВИЧ-инфицированные с выявленной ЦМВИ (латентной или с клиническими проявлениями) и больные со значительным иммунодефицитом (при содержании CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл). Таким образом, сформированная выборка является репрезентативной и учитывает весь спектр возможной офтальмологической патологии.

Случаи ЦМВ-поражения глаз регистрировались ежегодно весь исследуемый период. Их количество варьировало от 0,69% в 2010 г. до 2,94% в 2015 г. В целом, частота ЦМВ-поражений глаз не превышала 3% в год, среднее значение – 1,65% (95% ДИ=1,47-1,84%). Динамика заболеваемости характеризовалась увеличением количества больных с данным диагнозом, чаще регистрировали новые случаи заболевания (табл. 5).

Таблица 5. Выявляемость ЦМВ-увеита при ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге в 2009-2019 гг.

Год	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Количество новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных у жителей СПб (чел.)	3340	3037	2831	2551	2395	2293	2181	1961	1763	1647	1583
Всего осмотрено офтальмологом	1907	1456	1697	1919	1887	2159	1362	1805	1881	1349	1380
Количество новых случаев ЦМВ-увеита (чел.)	15	10	20	26	32	27	40	39	46	27	22
Количество новых случаев ЦМВ-увеита (%)	0,79	0,69	1,18	1,35	1,70	1,25	2,94	2,16	2,45	2,00	1,59
Количество новых случаев ЦМВ-увеита (всего глаз)	22	12	27	37	32	40	52	53	59	32	27

Частота ЦМВ-поражения глаз увеличивалась, достигнув пика в 2017 г., несмотря на снижение темпов заболеваемости ВИЧ. Корреляционный анализ новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в эти годы в Санкт-Петербурге, и новых случаев ЦМВ-увеита показывает слабую обратную зависимость ($r=-0,646$, $p=0,0167$) [46].

Когорта наблюдаемых пациентов ежегодно прирастала новыми случаями ВИЧ-инфекции и увеличивалась, хотя заболеваемость ВИЧ в Санкт-Петербурге 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 (табл. 6). С 2006 года для пациентов уже была доступна АРВТ, и количество получающих ее больных в 2009-2019 гг. увеличилось в 7 раз. К 2019 г. АРВТ получали 65% пациентов. Эти позитивные изменения вызвали снижение общей заболеваемости ВИЧ, так и привели к уменьшению ЦМВ-поражений глаз с 2018 г. Определяется сильная степень обратной линейной взаимосвязи заболеваемости ВИЧ-инфекцией и охвата АРВТ больных, находящихся на лечении ($r=-0,968$, $p=0,0017$). В то же время такого влияния АРВТ на выявляемость офтальмопатологии ЦМВ-этиологии выявлено не было ($r=0,516$, $p=0,0234$) [46]. Данные представлены на рисунке 1.

Неотъемлемой частью взаимосвязи ВИЧ-инфекция-СПИД-ЦМВ-поражение глаз является применение АРВТ, поскольку в результате ее предоставления все большему количеству больных происходит снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Соответственно должна сопряженно снижаться частота случаев регистрации ЦМВ-поражений глаз, однако эта тенденция наблюдается только с 2016 года ($r=-0,933$). Отмечается сильная обратная линейная зависимость.

В 2005 г. был определен порядок предоставления лекарственных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции [46]. С 2006 г. АРВТ начала внедряться в клиническую практику в Санкт-Петербурге. Период от

Таблица 6. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией и охват АРВТ в Санкт-Петербурге в 2009-2019 гг.

Год	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в СПб на 100 тыс. населения	74,8	66,3	61,5	52,1	48,3	45,6	42,5	37,8	33,7	31,2	26,9
Количество ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учете, чел.	20062	26206	28236	29676	31022	32000	33909	35524	36778	36851	37201
Количество ВИЧ-инфицированных, получавших АРТ по годам, чел.	3526	4840	6270	8571	10500	12311	14638	16675	17533	21936	24229
Количество ВИЧ-инфицированных, получавших АРТ по годам (%)	18	18	22	29	34	38	43	47	48	60	65

момента инфицирования до развития СПИДа составляет около 10 л. Таким образом, эффект от начала лечения ожидался к 2016 г.

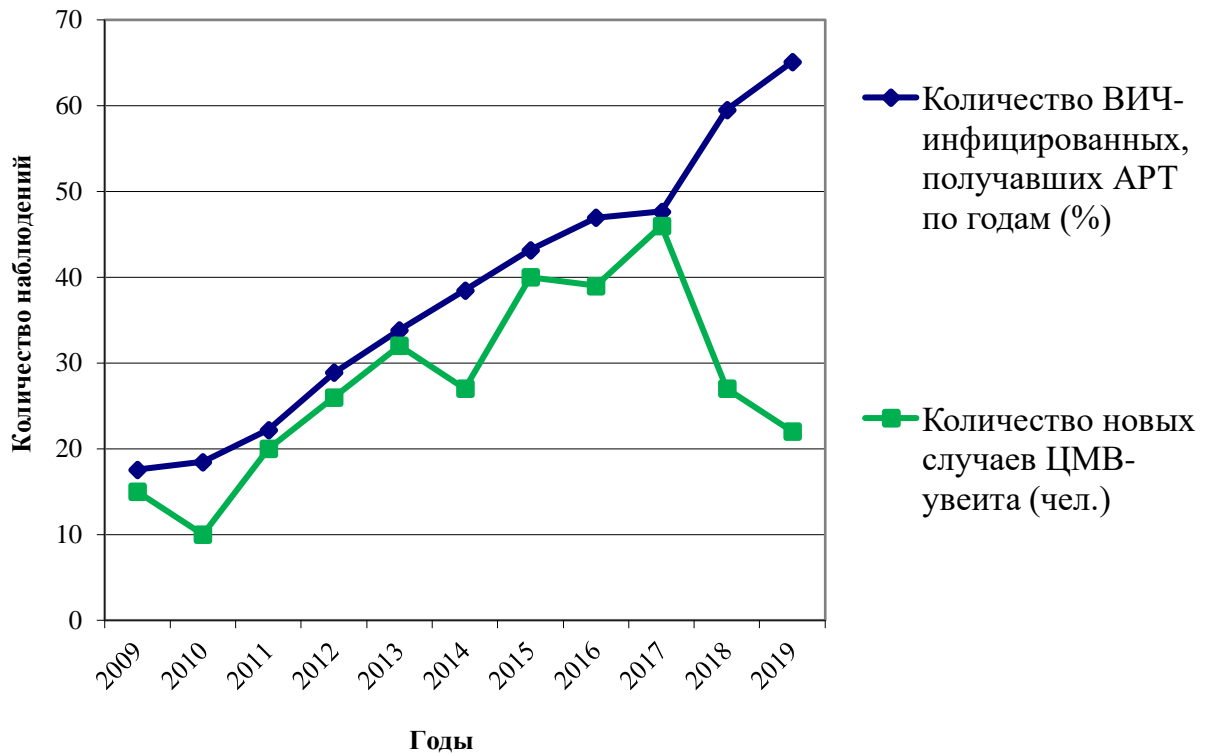


Рис. 1. Взаимосвязь охвата АРВТ и выявления новых случаев ЦМВ-поражений глаз

В Санкт-Петербурге, как видно из рисунка, переломным являлся 2017 год, когда частота ЦМВ-поражений глаз достигла пика. В дальнейшем ожидается еще большее снижение частоты ЦМВ-поражений глаз.

3.2. Иммуновирологические характеристика пациентов

ЦМВ-поражение глаз при ВИЧ-инфекции развивается в состоянии глубокого иммунодефицита, который находит также и лабораторное подтверждение. Содержание CD4-лимфоцитов к моменту выявления ЦМВ-поражения глаз являлось критическим (табл.7). Медиана количества CD4-лимфоцитов при выявлении ЦМВ-увеита составила 34 кл/мкл [13-97 кл/мкл], соответствует состоянию тяжелой иммуносупрессии, стадии СПИД. В то же время при первичном обращении за медицинской помощью в связи с ухудшением

общего состояния это количество было еще меньше (29 кл/мкл). Количество РНК ВИЧ в плазме крови определялось на высоком уровне – 353518 копий/мл. Лабораторные показатели свидетельствуют о длительном периоде инфицирования на момент обращения за медицинской помощью. У всех пациентов зарегистрирована стадия СПИД. В 15 случаях была выполнена качественная ПЦР к ДНК ЦМВ, которая была положительной, в остальных – количественная. Уровень ДНК ЦМВ в цельной крови равнялся 2,43 lg копий/10⁵ клеток (n=51).

Таблица 7. Иммуновирологические показатели группы исследования

	Медиана	Q25-Q75	Минимум	Максимум
Содержание CD4-лимфоцитов в плазме крови при обращении к инфекционисту, кл/мкл	29	10-72	0	867
Содержание CD4-лимфоцитов в плазме крови при развитии ЦМВ-увеита, кл/мкл	34	13-97	1	673
Содержание РНК ВИЧ при обращении к инфекционисту, коп/мкл	104922	71470-894300	0	5964000

3.3. Формы цитомегаловирусного увеита

Традиционно для поражения органа зрения цитомегаловирусом в литературе используют термин «некротический ретинит» [1, 17, 32, 41, 42, 54, 55], а при этом описывают изменения не только сетчатки, но и сосудистой оболочки. В клинической практике встречаются формы как изолированного переднего увеита, так и распространенное поражение органа зрения с вовлечением в воспалительный процесс всех отделов сосудистой оболочки [23, 41]. Таким

образом, использование термина «ЦМВ-увеит» представляется наиболее точно отражающим клиническую картину.

В 1 группе проанализированы офтальмологические проявления при выявлении заболевания, степень распространения воспалительного процесса. Встречались как изолированное поражение глазного дна, так и генерализованные формы (табл. 8). Как видно из таблицы, основной формой ЦМВ-поражения глаз являлся хориоретинит центральной и периферической локализации (80 глаз, 82,5%, 95% доверительный интервал 74,35-89,37%). В половине случаев отмечался диффузный хориоретинит (50,6%) с локализацией на периферии или в заднем полюсе с захватом макулы (рис.2). В 17,5% случаев был диагностирован панuveит (17 больных, 95% доверительный интервал 10,63-25,65), который сопровождался слабой смешанной инъекцией, преципитатами на эндотелии роговицы, опалесценцией влаги передней камеры, витреитом и хориоретинальными воспалительными очагами.

Таким образом, в структуре преобладали распространенные формы: диффузные и генерализованные (66 глаз, 68%, 95% доверительный интервал 58,42-76,87%).

Выявляемые при офтальмоскопии хориоретинальные очаги представляют собой участки глазного дна неправильной формы с нечеткими границами, склонные к слиянию. В некоторых случаях отмечается значительные перифокальный отек и инфильтрация (рис. 2).

Таблица 8. Структура клинических форм цитомегаловирусного увеита 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 ДЗН	13 (13,4)	7,39-20,86
Панувеит	17 (17,5)	10,63-25,65



Рис. 2. Фоторегистрация глазного дна пациента. Пример диффузного хориоретинита. По ходу нижне-височной аркады определяются сливные

хориоретинальные очаги, отек сетчатки, геморрагии и инфильтрация стекловидного тела.

Из-за наличия иммунодефицита, преобладания альтерации и в некоторых случаях экссудации над пролиферацией зачастую не происходит даже минимального самоотграничения пораженных зон от здоровой ткани.

При быстром прогрессировании или своевременно невыявленном заболевании в воспаление вовлекается зрительный нерв. В 13,4% случаев воспалительный процесс включал поражение зрительного нерва.

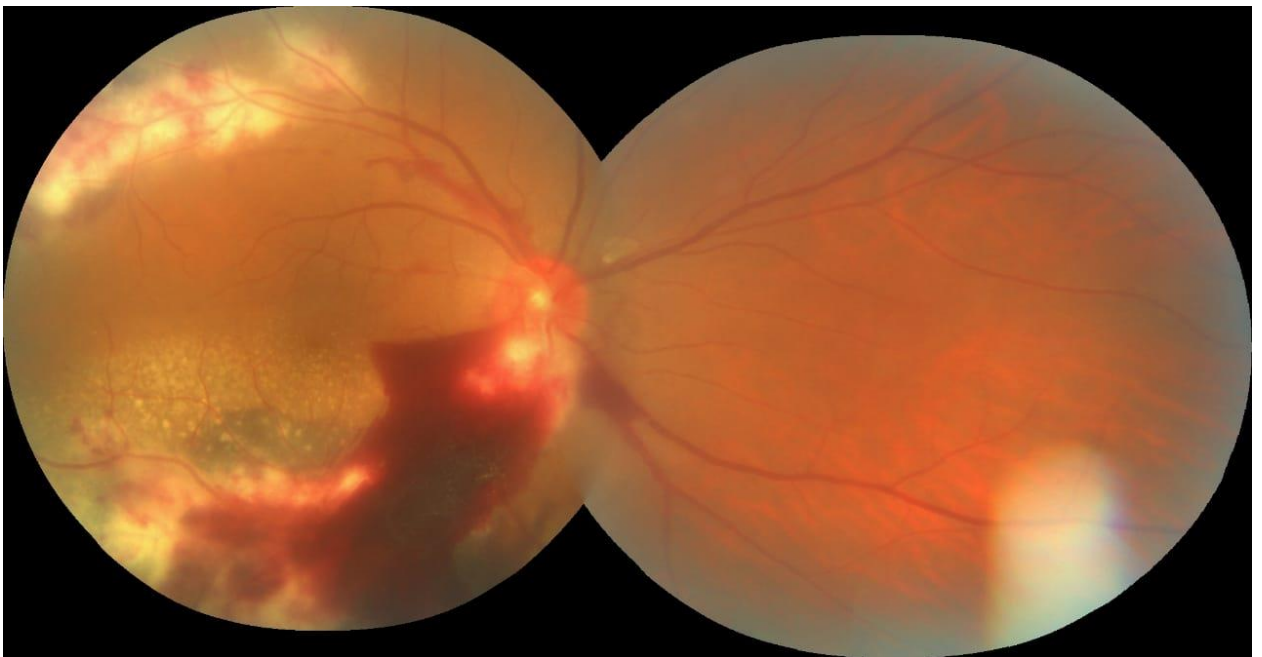
Ангиит «морозной ветви», описанный в литературе, встречался только в 3 случаях и не был выделен в отдельную форму (табл. 8). По литературным данным эта клиническая форма представляется наиболее редкой, связана с восстановлением иммунной системы и появлением выраженной воспалительной реакции (рис. 3).



Рис. 3. Фоторегистрация глазного дна пациента. Пример ангиита «морозной ветви»

Ярким примером такого состояния является история болезни пациента Х., 42 лет. Пациент Х. (рис. 4) был инфицирован ВИЧ более 10 лет назад (положительная реакция иммунного блоттинга от 2011 года). Длительное время больной не обращался за помощью к инфекционисту, не посещал Центр и АРВТ

не получал. Лечение было начато только в 2021 году после развития диффузного хориоретинита правого глаза и очагового периферического хориоретинита левого глаза. Наблюдаясь в Центре, пациент продолжал употреблять алкоголь, пропускал по времени прием антиретровирусных препаратов. Уровень репликации РНК ВИЧ в крови равнялся 3540 копий/мл. Однако этиотропная терапия ЦМВ проводилась в полном объеме. В связи с синергизмом ВИЧ и ЦМВ не обеспечивалось подавление репликации ЦМВ в крови и сохранялось вялотекущее



поражение сосудистой оболочки и сетчатки, проявившееся формированием ангиита «морозной ветви».

Рис. 4. Фоторегистрация глазного дна пациента при выявлении заболевания. Определяется перивазальная мягкие и твердые экссудаты, интратетинальные микроаневризмы, отек сетчатки и большое преретинальное кровоизлияние.

Хориоретинит может протекать как с кровоизлияниями, так и без них. Тропность ЦМВ к эндотелию ретинальных сосудов, ишемии сетчатки приводят к их массивному повреждению, как интратетинального, так и преретинального характера, формированию микроаневризм и отеку.

ЦМВ-поражение глаз наиболее часто дебютирует хориоретинитом, однако на волне восстановления иммунитета и в дальнейшей жизни во многих случаях развивается генерализация процесса, наблюдается вялотекущий панувеит с

периодическими обострениями. На фоне АРВТ и восстановления иммунитета признаки панuveита периодически выявлялись у 24 пациентов (33 глаза, 34,02%, 95% ДИ=24,95-43,68%).

Поражение сетчатки и собственно сосудистой оболочки, а при генерализации радужки и цилиарного тела, развитие витреита разной степени выраженности являются клиническими признаками увеита. Таким образом, термин «цитомегаловирусный увеит» наиболее полно отражает весь комплекс процессов при данной офтальмопатологии.

Частота выявления ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных составляет 1,65%. Применение антиретровирусной терапии привело к снижению заболеваемости ЦМВ-увеита у данной категории больных. Цитомегаловирусный увеит выявляется у пациентов с крайне низким иммунным статусом (медиана CD4-лимфоцитов составила 34 кл/мкл), имеет тенденцию к генерализации. Удельный вес диффузного хориоретинита и панuveита в структуре клинических форм достигает 68%.

3.4. Зрительные функции у пациентов с цитомегаловирусным поражением глаз

ЦМВ-увеит является основной причиной развития слепоты при ВИЧ-инфекции. Повреждение сетчатки и зрительного нерва лежат в основе снижения остроты и ограничения поля зрения.

При проведении исследования изучалась максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) при выявлении заболевания (по данным амбулаторной карты) и при включении в исследование. Улучшение было зафиксировано только в 10 случаях (10,3%, 95% ДИ=5,07-17,09%), а ухудшение – в 42 (43,3%, 95% ДИ=33,64-53,23%). В остальных случаях зрение осталось неизменным (15,5%, 95% ДИ=9,03-23,34%). МКОЗ постепенно снижалась: 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 (этиотропное, антиретровирусное, хирургическое)

лечение зрительные функции ухудшаются ($p=0,019$). При этом клинически выявляется кистозный макулярный отек, прогрессирование интра- и преретинального фиброза. Это свидетельствует о сохраняющемся хроническом вялотекущем асептическом пролиферативном процессе.

В 45,5% случаев МКОЗ соответствовала критериям слабовидения по классификации ВОЗ, 1977 г., (95%ДИ=35,65-55,33), а слепоты – в 39,2% (95%ДИ=29,76-49,06), не превышая 0,3 и 0,05 соответственно.

Проведенный post-hoc анализ МКОЗ с коррекцией по Холму подтверждает зависимость МКОЗ от распространенности ЦМВ-поражения на глазном дне. Проведенные множественные сравнения свидетельствуют о уменьшении МКОЗ при увеличении площади воспалительного процесса (табл.9).

При выполнении дисперсионного анализа установлено, что ведущим критерием, влияющим на МКОЗ, является клиническая форма ЦМВ-увеита ($p<0,001$). МКОЗ не зависела от пола или уровня репликации ЦМВ в крови. А такие факторы, как возраст и содержание CD4-лимфоцитов в крови, только в некоторых случаях влияли на ожидаемую остроту зрения. Для прогнозирования МКОЗ при помощи нелинейной модели построено регрессионное дерево (рис. 5).

Наиболее высокая МКОЗ возможна при очаговых поражениях (периферической или центральной локализации), а также при диффузном хориоретините, не распространяющимся на макулу и диск зрительного нерва (правый лист регрессионного дерева). В случае очагового хориоретинита центральной локализации пациенты моложе 34 лет имеют более благоприятный прогноз.

Таблица 9. МКОЗ пациентов с ЦМВ-увеитом, post-hoc анализ с коррекцией по Холму ($p < 0,05$)

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

* Не выявлено значимых различий при сравнении с МКОЗ в группах очаговых хориоретинитов центральной и периферической локализаций ($p=0,98$)

** Не выявлено значимых различий при сравнении с МКОЗ в группах диффузного хориоретинита с распространением на макулу и диффузного хориоретинита с распространением на макулу и ДЗН ($p=0,99$)

Диффузные формы с поражением макулы и/или зрительного нерва, а также панувеит предполагает выраженное снижение МКОЗ (левый лист регрессионного дерева). У пациентов старше 40 лет с диффузным хориоретинитом с поражением макулы, имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 25 кл/мкл, прогностически возможна более высокая МКОЗ.



Рис. 5. Регрессионное дерево прогнозирования МКОЗ (0 – очаговый хориоретинит, периферическая локализация, 1 – очаговый хориоретинит, центральная локализация, 2 – диффузный хориоретинит, 3 – диффузный хориоретинит с распространением на макулу, 4 – диффузный хориоретинит с распространением на макулу и диск зрительного нерва, 5 – панuveит)

В группе исследования определялись различные степени ограничения поля зрения: от скотом до трубчатого зрения и его полной потери (рис. 6).

Программа: Тотальная периметрия 30% левый глаз			
Дата обследования	2018.12.25	Время обследования	11:13:51
Длит. обследования		Яркость св. стимула (порог)	11
Яркость подсветки экрана	0	Яркость точки фиксации	10
Время пред. стимула, мс	1000	Время паузы, мс	2000
Всего объектов	78		
Норма	78%		
Скотомы 1	0%		
Скотомы 2	0%		
Скотомы абс.	22%		

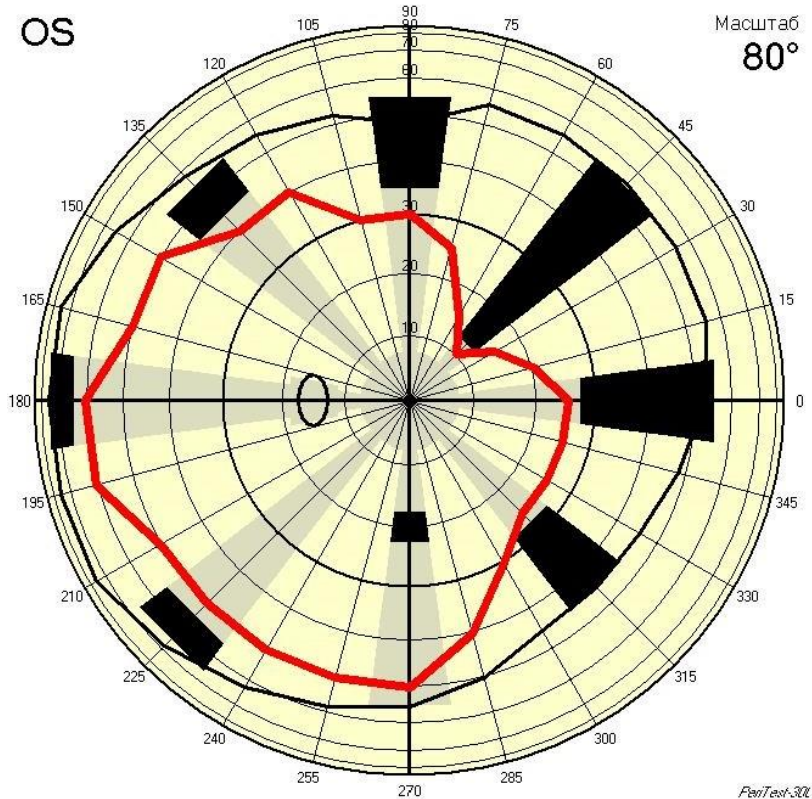


Рис. 6. Поле зрения пациентки Л. с ЦМВ-увеитом

Сужение периферических границ поля зрения при проведении компьютерной периметрии были выявлены в 80 случаях (82,5%, 95% ДИ=74,35-89,37%), т.е. у подавляющего большинства пациентов. Поле зрения без отклонений от нормального определялось только у 15,2% пациентов (10 больных, 11 глаз). В этих случаях хориоретинальные изменения на момент установления диагноза не захватывали макулу, отсутствовали жалобы как активные, так и выявляемые при сборе анамнеза. Наиболее часто офтальмоскопическая картина соответствовала хориоретинальному воспалительному очагу площадью менее 1 диаметра ДЗН с преобладанием отечных изменений и наличием перивазальных «ватных» экссудатов при развернутой картине хориоретинита на

контралатеральном глазу. Возможность выявить заболевание в стадии начальных изменений подтверждают необходимость ранних скрининговых осмотров пациентов с таким фактором риска как содержание CD4-лимфоцитов менее 50-100 кл/мкл.

Таким образом, при ЦМВ-уевите происходит постепенное ухудшение МКОЗ, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий. В каждом втором случае развивается состояние, угрожающее развитием слепоты. Многие пациенты, перенесшие заболевание, остаются слабовидящими.

Глава 4. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОМ УВЕИТЕ

4.1. Структура осложнений ЦМВ-uveита

Осложнения при поражении ЦМВ органа зрения затрагивают многие структуры глазного яблока. Поражается хрусталик, стекловидное тело, сетчатка, зрительный нерв. Частота их развития приведена в таблице 10. ЦМВ-uveит сопряжен с их развитием в 86,6% случаев (95%ДИ=79,42-93,93).

Таблица 10. Структура осложнений ЦМВ-uveита у ВИЧ-инфицированных больных (абсолютные значения, %, 95% ДИ)

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

Как видно из таблицы 10, осложненная катаракта была выявлена у 52 больных из группы наблюдения (78,8%, 95% ДИ=68,2-87,73%) и являлась наиболее частым осложнением. Из 97 случаев осложненной катарактой были поражены 75 глаз (77,3%, 95% ДИ=68,48-85,04%). Таким образом, только в каждом четвертом случае хрусталик сохраняет свою естественную прозрачность в период диспансерного наблюдения, который составил в среднем 45 месяцев.

Первоначально наблюдается едва уловимое снижение прозрачности хрусталика. Его можно зафиксировать только при сравнении с прозрачным хрусталиком контралатерального глаза. В дальнейшем формируется помутнение близко к задней капсуле в области заднего полюса. Необходимо отметить, что такое расположение в проекции зрительной оси уже доставляет пациенту выраженный дискомфорт, несмотря на сохраненную прозрачность остального объема линзы. В таком состоянии хрусталик может находиться достаточно длительный период. Однако любое, даже неяркое и не замеченное больным обострение является триггером для быстрого дальнейшего прогрессирования катаракты. В дальнейшем от этой точки к периферии распространяются радиальные «лучи» или «спицы», усиливается уплотнение, задняя капсула в месте поражения становится непрозрачной, местами блестящей.

Персистирующее воспаление стимулирует некоторое оводнение хрусталика, нередко с появлением водяных щелей и дальнейшим развитием так называемой набухающей катаракты. «Набухание» хрусталика наблюдалось у 13 пациентов (13 глаз, 17,3% всех глаз с катарактой, 95% ДИ=9,65-26,62%). Из них в 11 случаях при проведении ультразвукового исследования (В-сканирования) была подтверждена отслойка сетчатки. Есть основания считать, что процесс выраженного оводнения мутнеющего хрусталика связан с воспалением инфекционного генеза только косвенно, а ведущую роль играет неприлегание сетчатки к заднему полюсу. Факоемульсификация катаракты выполнена на 4 глазах, у одной пациентки интраокулярная линза (ИОЛ) имплантирована не была.

Суммарно пациентам с помутнением хрусталика факоемульсификация была выполнена в каждом четвертом случае (25,3%, 95% ДИ=16,17-35,68%), в 17 из 19 случаев была имплантирована ИОЛ. Вторичная катаракта при послеоперационном наблюдении выявлена у 14 пациентов.

Первые признаки катаракты были выявлены в среднем через 5 месяцев от момента установления диагноза ЦМВ-увеит (медиана, 95% ДИ=1,2-8,7). Всего диагностировано в первые полгода 52% катаракт (95% ДИ=40,74-63,16), в первый год – 66,7% (95% ДИ=55,7-76,85), а в первые 2 года – 86,7% (95% ДИ=78,14-

93,38). Важно, что максимальный срок антицитомегаловирусного лечения равнялся 2 годам (медиана – 10 месяцев, 95% ДИ=9,7-12,4). Таким образом, у более половины пациентов катаракта возникала в период активного лечения и наблюдения.

Вторым по частоте осложнением является атрофия зрительного нерва (рис. 7). Диск зрительного нерва был доступен осмотру в 89 случаях, у некоторых пациентов был закрыт складками сетчатки или глазное дно не визуализировалось вследствие катаракты. Частота атрофии разной степени выраженности соответствовала 69,6% (95% ДИ=59,69-78,67, 62 из 89 глаз). Всего данное состояние было выявлено у 45 из 66 больных (77,6% 95% ДИ=66,08-87,3%).



Рис. 7. Фоторегистрация глазного дна, пациентка В., определяется побледнение височной половины диска зрительного нерва, хориоретинальная атрофия и пре- и интратретикулярный фиброз после перенесенного ЦМВ-хориоретинита

На степень атрофии зрительного нерва безусловно влияли площадь поражения глазного дна, воспаление самого зрительного нерва непосредственно, наличие отслойки сетчатки, длительность ее существования. Частичная атрофия зрительного нерва зарегистрирована в 43 случаях (48,3%, 95% ДИ=38,03-58,64%), полная – в 18 (20,2%, 95% ДИ=12,56-29,12%). В среднем ЦМВ-увеит осложнялся атрофией зрительного нерва через 4 месяца (медиана, 95% ДИ=2,45-6,13).

Отслойка сетчатки являлась также одним из частых осложнений ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов, диагностирована в 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, половина больных ЦМВ-увеитом сталкивается с таким тяжелым осложнением как отслойка сетчатки.

Отслойка сетчатки является одной из причин утраты зрительных функций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Механизмы ее возникновения различны (экссудативный, регматогенный, тракционный) и играют разную роль в зависимости от периода заболевания. Структура отслоек сетчатки по ведущей причине представлена на рис. 8.

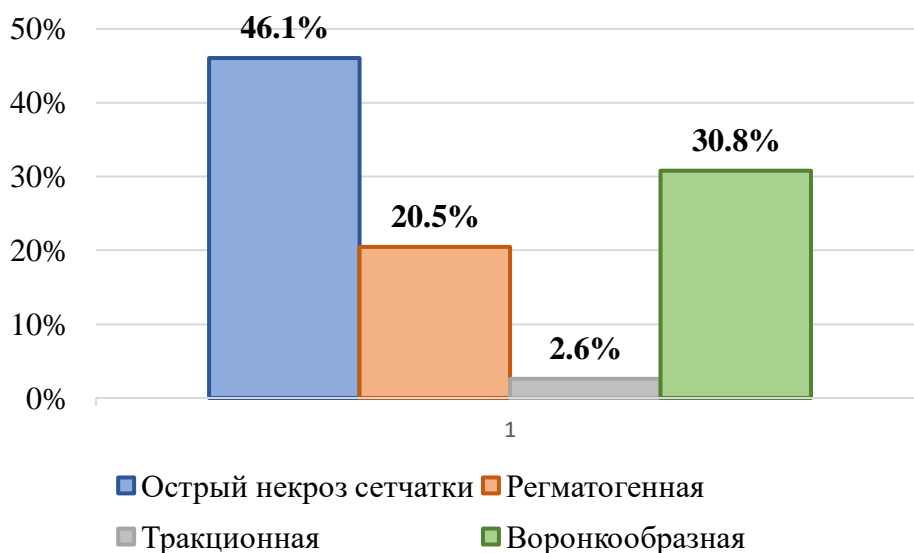


Рис. 8. Структура отслоек сетчатки у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом

В начале заболевания на глазном дне появляются хориоретинальные воспалительные очаги, васкулит и перивазальная инфильтрация, выраженный отек сетчатки, субретинальная жидкость и умеренное количество воспалительных клеток в стекловидном теле. Такое состояние имеет свою стадийность и описано в литературе как острый некроз сетчатки [17], в данном случае ЦМВ-этиологии. Экссудация может усиливаться в период начала антицитомегаловирусного лечения, субретинальная жидкость длительно резорбируется из-под ткани

сетчатки и может сохраняться несколько месяцев. При поражении сосудов может возникать как флебит, так и артериит. Флебит может сопровождаться тромбозом пораженных ветвей вены. При стихании воспалительного процесса сосуды облитерируются, и картина глазного дна приобретает вид «ангиита морозной ветви».

Экссудативная отслойка, имеющая описанные выше признаки острого некроза сетчатки, была выявлена в 18 случаях 46,1% (95% ДИ=30,9-61,68%), из них в 5 – двусторонняя. Важно, что острый некроз с отслойкой сетчатки иногда выявляется и при первом обращении за медицинской помощью. Если антицитомегаловирусное, антиретровирусное и хирургическое лечение при таком состоянии не было проведено, развитие пролиферативной витреоретинопатии и субатрофии глазного яблока представляется наиболее вероятным исходом.

На фоне применения препаратов ганцикловира и АРВТ хориоретинальные воспалительные очаги приобретают четкие границы, начинают пигментироваться. В случаях сохраняющегося длительного иммунодефицита и отсутствия пролиферативной реакции сетчатка может истончаться с последующим возникновением единичных или множественных разрывов. При обнаружении отслойки в период стихания воспалительных явлений разрыв сетчатки выявлен в 8 случаях (20,5%, 95% ДИ=9,48-34,4). Такой механизм развития отслойки наиболее характерен при постепенном восстановлении иммунитета, характеризующегося увеличением количества CD4-лимфоцитов в крови в течение нескольких месяцев.

При первичном осмотре в 12 случаях (30,8%, 95% ДИ=17,49-45,99%) у больных ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-увеитом уже наблюдалась воронкообразная отслойка сетчатки, при которой выявить ведущую причину не представлялось возможным. Анамнестически удалось установить, что полная утрата предметного зрения происходила несколько месяцев назад, однако пациенты не обращались за офтальмологической помощью. К моменту осмотра развивалась слепота или острота зрения соответствовала неправильной светопроекции.

Тракционная отслойка наблюдалась только в 1 случае (2,6%, 95% ДИ=0-9,83). У пациентки С. сформировалась витреоретинальная фиксация в области ниже-височной аркады, которая впоследствии трансформировалась в «гребень» с подъемом сетчатки в этой области. Это стало возможно по причине неэффективной АРВТ (резистентность ВИЧ) и как следствие вторичной неполной эффективности применяемого валганцикловира. При изменении схемы АРВТ высота локальной отслойки уменьшилась, процесс швартообразования стабилизировался. В дальнейшем пациентке была выполнена витрэктомия с эписклеральным пломбированием.

Отслойки сетчатки при ЦМВ-уевите чаще регистрировались в течение двух лет от момента установления диагноза (0-27 месяцев, медиана – 3 месяца, 95% ДИ=1-6), а подавляющее большинство – в первый год наблюдения – 31 случай (79,5%, 95% ДИ=46,9-76,0%). Однако только в 13 случаях из 39 выполнено хирургическое лечение (33,3%, 95% ДИ=19,57-48,67%): в 11 (28,2%, 95% ДИ=15,37-43,16%) – витрэктомия (в 3 с эписклеральным пломбированием), а в 2 (5,13%, 95% ДИ=0,51-14,13%) – только эписклеральное пломбирование.

Кистозный макулярный отек (КМО), подтвержденный при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) (рис. 9), был выявлен у 13 пациентов (13,4% 95%ДИ=7,39-20,86%). К этому моменту этиотропная терапия ЦМВИ была уже завершена, отсутствовали признаки текущей активной воспалительной реакции, репликация ДНК ЦМВ в крови не определялась. Медиана времени формирования КМО от момента установления диагноза составила 7 месяцев (95% ДИ=2,54-11 месяцев). В 3 случаях в макуле формировалась эпиретинальная мембрана (ЭРМ), у 1 пациентки диагностирована отслойка нейроэпителия.

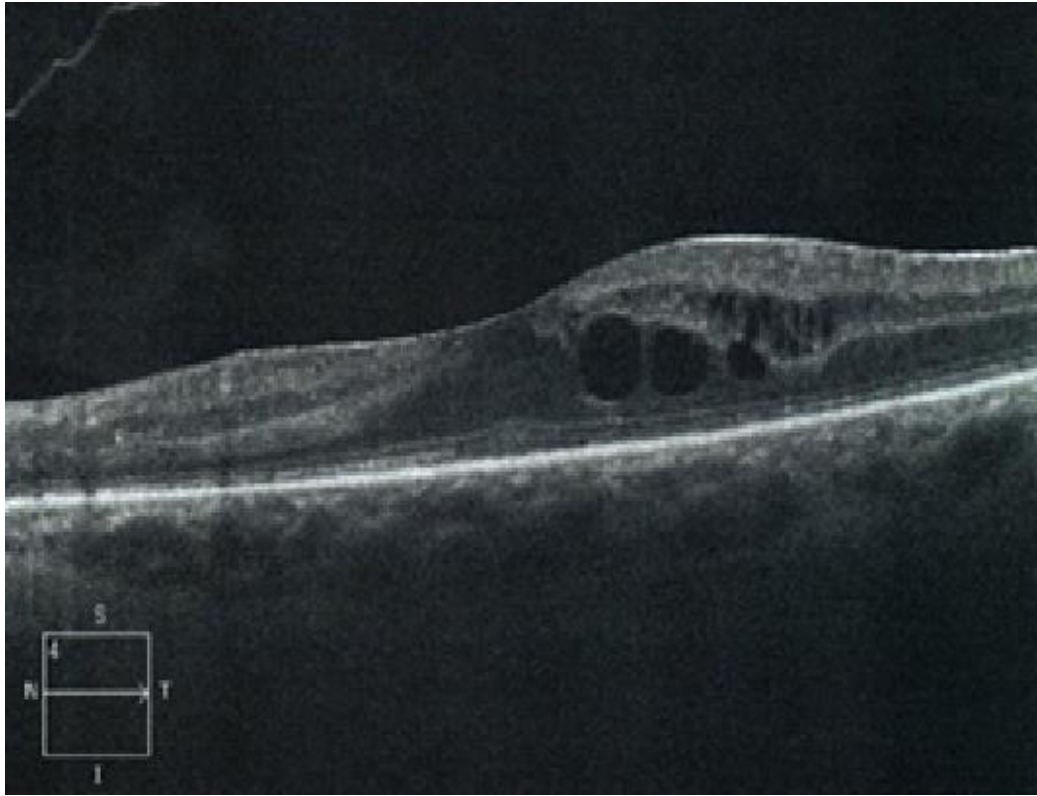


Рис. 9. Оптическая когерентная томограмма пациента К. с ЦМВ-увеитом. Определяется утолщение ткани сетчатки, макула сглажена, множественные крупные и мелкие кисты, эпиретинальный фиброз

На ОКТ при ЦМВ-увеите выявляются признаки грубой дезорганизации ткани сетчатки, в остром периоде ее утолщение, отслойка нейроэпителия, истончение сетчатки и хориоидеи при атрофических проявлениях. Впоследствии на поверхности сетчатки может формироваться ЭРМ, также оказывающая неблагоприятное влияние на зрительный исход.

В некоторых случаях у пациентов наблюдается нарушение содружественного движения глаз, развивается косоглазие. В основе этого процесса лежит выраженное снижение остроты зрения вплоть до полной его утраты. Отклонение в сторону невидящего глаза оказывает влияние на социализацию женщин молодого возраста. Вторичное косоглазие наблюдалось у 20 больных (30,3%, 95% ДИ=19,89-41,85%). Из них женщины составили 12 человек (60%, 95% ДИ=38,26-79,84%).

4.2. Особенности развития осложнений при ЦМВ-поражениях глаз

Осложнения при ЦМВ-уевейте являются неотъемлемой частью заболевания. Они могут возникать как в острый период заболевания, так и спустя многие годы от дебюта глубокого иммунодефицита и старта АРВТ. На это влияет множество разных факторов: распространенность повреждения тканей глазного дна, тяжесть иммунодефицита, применение этиотропного лечения, его длительность, время начала и вирусологическая эффективность АРВТ, приверженность антиретровирусному лечению и многие другие (рис. 10).

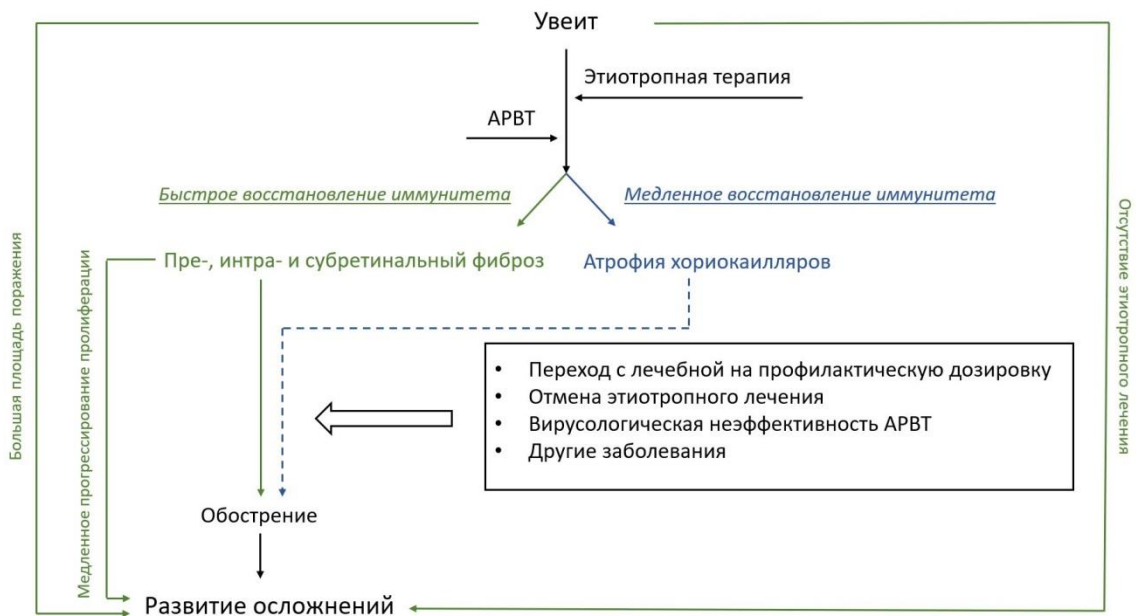


Рис. 10. Механизм развития осложнений ЦМВ-уевейта

Цитомегаловирусное поражение тканей глазного дна сопровождается выраженной альтерацией и отеком. Применение АРВТ ведет к восстановлению иммунитета, которое сопровождается увеличением экссудации в зоне поражения и увеличению миграции клеток в очаг воспаления. Это подтверждают клинические данные: у каждого третьего больного на фоне лечения в заднем полюсе глазного яблока возникает выпот воспалительных клеток в стекловидное тело, под сетчатку в центральной зоне или на периферии (витреит, экссудативная отслойка сетчатки). Также добавляются другие клинические признаки – проявления переднего увеита, которых не наблюдалось ранее: отек радужки, преципитация и опалесценция влаги передней камеры, синехии, цилиарная болезненность.

Наиболее ярким примером описанных процессов является увеит иммунного восстановления (УИВ), который возникает при стремительном увеличении содержания CD4-лимфоцитов в крови при совершенно интактных глазах незадолго до этого. В период проведения исследования в Центре наблюдалась пациентка С., 38 лет, с двусторонним УИВ с гипопионом, в течение двух дней возникшей осложненной катарактой, а также хориоретинальными воспалительными очагами, появившимися только при второй атаке увеита. Цитомегаловирусная природа заболевания была доказана методом ПЦР к ДНК ЦМВ влаги передней камеры в количестве 3,53 lg копий/мл. Пациентка предъявляла жалобы на значительное ухудшение зрения (до предметного) в течение 1-2 суток, легкое покраснение глазного яблока. Поражение органа зрения не сопровождалось субъективной болевой реакцией, однако легкая цилиарная болезненность присутствовала. Наблюдались крупные преципитаты на эндотелии роговицы, гипопион до границы нижней и средней третей роговицы, отек радужки, синехии, отложение пигмента на передней поверхности хрусталика и помутнение последнего во всех слоях и наиболее выраженное в оптической зоне. За счет изменений хрусталика местоположение диска зрительного нерва практически не визуализировалось. Сквозь выраженный флер на периферии при некотором стихании воспалительной реакции на фоне лечения определялись экссудативные очаги желтого цвета. Более точно детали глазного дна выявить не удалось. Отмечался хороший ответ на системное применение валганцикловира и местную терапию: МКОЗ составила 0,6, проявления воспалительной реакции были купированы. Впоследствии пациентке была выполнена факоэмульсификация осложненной катаракты с имплантацией ИОЛ.

Таким образом, ЦМВ-увеит протекает в 86,6% случаев с развитием осложнений, которые наиболее часто возникают в первый год от момента установления диагноза, в период активного наблюдения пациента офтальмологом и требуют хирургического лечения.

Глава 5. ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ К ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

5.1. Сравнение групп исследования

Выявление ЦМВ в различных жидкостях организма нередко используется для подтверждения текущей ЦМВИ. В то же время репликация ЦМВ в крови может сопровождать латентно протекающую инфекцию и не всегда является свидетельством этиологии клинических проявлений. В поисках более точной диагностической методики было проведено определение уровня репликации ЦМВ в слезной жидкости у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Всего было отобрано 42 пробы слезы по методике, описанной в главе 2.

На момент включения в исследование больные имели выраженный иммунодефицит (медиана содержания CD4-лимфоцитов в обеих группах составила 50,5 кл/мкл). Уровень репликации ВИЧ в крови соответствовал 20614 коп/мкл (медиана, 95% ДИ 1544-95244 коп/мкл). Лабораторные и клинические данные соответствовали 4в стадии ВИЧ-инфекции по классификации В.В. Покровского, 2006, то есть стадии СПИД. В 4 случаях впоследствии констатирована смерть, одна больная потеряна для наблюдения.

Группу 2 составили 12 пациентов с активным ЦМВ-увеитом, которых разделили на 2 подгруппы: 2а – 6 пациентов с ЦМВ-увеитом, выявленным до начала АРВТ, 2б – 6 пациентов с ЦМВ-увеитом, получающие АРВТ. Итого собрано 12 образцов слезы из конъюнктивальной полости глаз, пораженных ЦМВ-увеитом.

Группа 3 являлась контрольной, состояла из 30 больных с ВИЧ-инфекцией с низким уровнем CD4-лимфоцитов в крови. Собрано по 1 пробе у каждого пациента группы 3 (всего 30 образцов).

Как видно из таблицы 9, Группы 2 и 3 не различались по содержанию CD4-лимфоцитов, уровню вирусной нагрузки и степени репликации ЦМВ в крови.

5.2. Полимеразная цепная реакция крови к ДНК ЦМВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Забор крови для исследования методом ПЦР для определения ДНК ЦМВ производился в один день с отбором образцов слезы. Содержание ДНК ЦМВ в цельной крови было сопоставлено в обеих группах, значимых различий выявлено не было (табл.9).

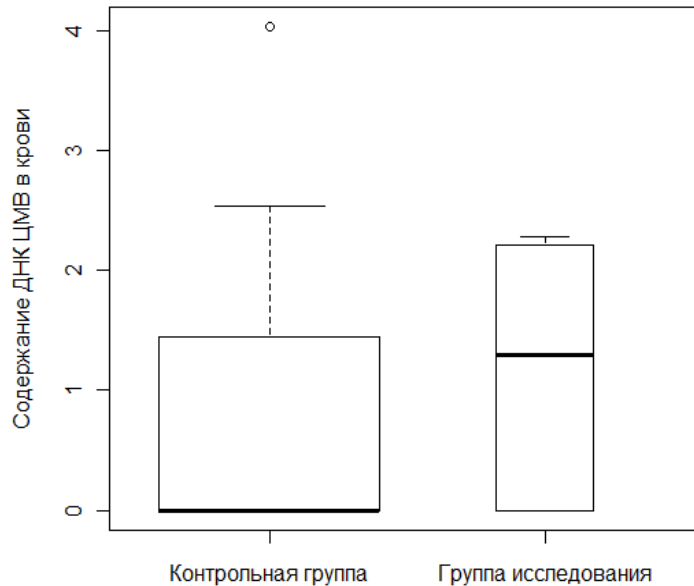
Таблица 9. Иммуновирологические показатели групп 2 и 3, результаты теста Мэна-Уитни

	Среднее ± стандартное отклонение		p
	Группа 2	Группа 3	
Содержание CD4-лимфоцитов в крови (кл/мкл)	94±68,6	86±131,8	0,23
Количество РНК ВИЧ в крови (коп/мкл)	78160±142826	489722±1916982	0,54
Количество ДНК ЦМВ в крови (lg коп/мкл на 10 ⁵ клеток)	0,92±1,02	0,81±1,05	0,35

Отрицательный результат ПЦР к ДНК ЦМВ был зарегистрирован в обеих группах. В группе 2 он встречался у 50% пациентов (95% ДИ=23,20-76,80%), а в группе 3 – у 56,7% (95% ДИ=38,92-73,63%). Контрольная группа имела тенденцию к более низкому уровню репликации ЦМВ в крови и меньший разброс данного показателя (рис. 11).

Подгруппа 2а включала пациентов с признаками активного впервые выявленного заболевания, ранее не получавшие антицитомегаловирусного и антиретровирусного лечения (так называемые «наивные» пациенты). Подгруппу 2б составили пациенты с УИВ, а также пациенты с обострением уже ранее леченного ЦМВ-увеита. В подгруппе 2а положительный анализ крови был выявлен у 4 из 6 (66,6%, 95% ДИ=27,7-95,4%). Отрицательный результат был выявлен у двух пациентов, которые на момент забора крови уже начали АРВТ, но

не получали антицитомегаловирусное лечение. До начала АРВТ уровень



репликации ЦМВ в крови у данных больных был определяемым. В подгруппе 26 репликация ЦМВ в крови определялась у 2 из 6 (33,3%, 95% ДИ=4,55-72,18).

Рис. 11. Уровень репликации ДНК ЦМВ в крови (lg копий/мл на 10^5 клеток)

Чувствительность определения ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР в режиме реального времени у пациентов с глубоким иммунодефицитом составила 33,3%, специфичность – 76,0%, диагностическая точность – 58,14%. Таким образом, положительная ПЦР к ДНК ЦМВ крови, в том числе в ближайшем анамнезе, является дополнительным фактором при установлении ЦМВ-увеита, однако не может являться патогномоничным признаком.

5.3. Полимеразная цепная реакция слезы к ДНК ЦМВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Известно, что ДНК ЦМВ обнаруживается в разных жидкостях организма: крови, спинно-мозговой жидкости, водянистой влаге, моче, а также в слезе. Определение содержания ЦМВ в слезе проводится в некоторых лечебных учреждениях, однако опубликованных данных все еще недостаточно.

При проведении исследования среднее количество нестимулированной слезы в образце составило $16,65 \pm 7,05$ мкл.

При проведении сопоставлений результатов парных исследований слеза-кровь определяемому уровню ДНК ЦМВ в слезе соответствовал положительный анализ крови (81,8%, 95% ДИ 54,91-97,9%). При проведении корреляционного анализа коэффициент Спирмена составил 0,416 ($p=0,03$), выявлено слабое положительное взаимоотношение показателей. Таким образом, определение ЦМВ в слезе обусловлено вирусемией только отчасти. Построенная корреляционная матрица представлена на рисунке 12.

У пациентов с глубоким иммунодефицитом на уровень репликации ЦМВ в слезе содержание CD4-лимфоцитов в крови и возраст не оказывали влияния. Коэффициенты корреляции Пирсона составили 0,03 и -0,17 соответственно.

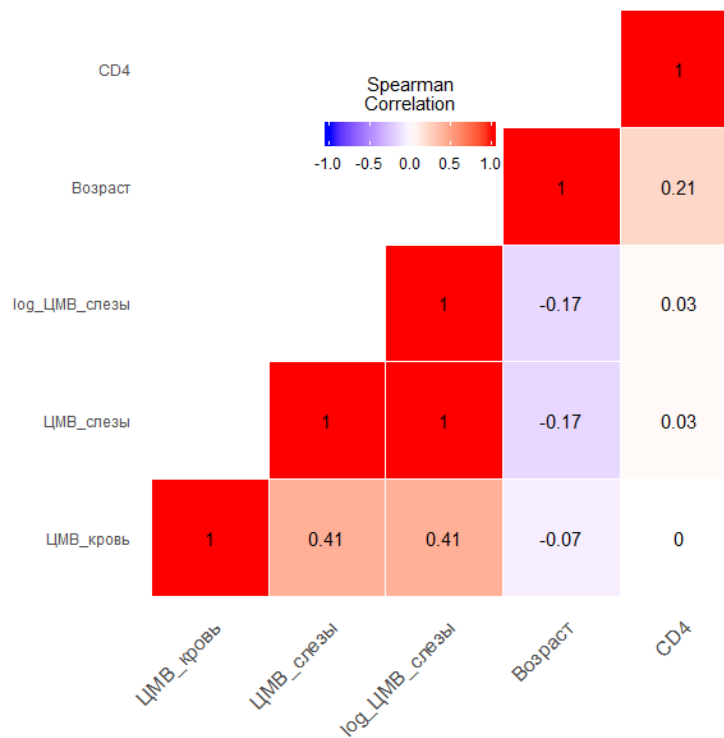


Рис. 12. Корреляционная матрица возраста и иммуновирологических показателей.

При определении ДНК ЦМВ в слезе методом ПЦР в режиме реального времени чувствительность составила 45,45%, специфичность – 78,79% у

пациентов с глубоким иммунодефицитом, диагностическая точность – 70,45%. В сравнении с определением ЦМВ в цельной крови определение репликации ЦМВ в слезе при увеите является более точным.

Из 42 образцов слезы положительными были только 11 (26,2%, 95% ДИ 14,18-40,38%): в группе 3 – 6 проб (18,8%, 95% ДИ 7,39-33,92%), в группе 2 – 5 образцов (41,7%, 95% ДИ 16,56-69,43%). При сравнении двух групп значимых различий выявлено не было (тест Манна-Уитни, $p=0,1408$).

В дальнейшем производились множественные сравнения в подгруппах 2а, 2б и группе 3. Для анализа использовался тест Двасса-Стилла-Кричлоу-Флетчера для сверхмалых групп (табл.10).

Таблица 10. Результаты ПЦР слезы к ДНК ЦМВ, тест Двасса-Стилла-Кричлоу-Флетчера.

	Группа 2а	Группа 2б	Группа 3
Отрицательные	1	6	26
Положительные	5	0	6
Медиана содержания ДНК ЦМВ в слезе (копий/мкл); 1 – 3 квантили	342,6; 3,6 – 821,5	0; 0 - 1	0; 0 – 1184,0

Подгруппа 2а значительно отличалась от других (2б и 3) по содержанию ДНК ЦМВ в слезе ($p<0,02$). Чувствительность и специфичность для подгруппы 2а равнялась соответственно 50%, специфичность – 96,3%. Диагностическая точность составила 81,58%.

Репликация ЦМВ в крови и слезе слабо взаимосвязаны. Определяемый уровень репликации ЦМВ в слезе является диагностическим критерием у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом с выраженным иммунодефицитом, выявленным впервые в период до начала этиотропного и антиретровирусного лечения. Этот метод обладает высокой диагностической точностью и может использоваться в клинической практике у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Глава 6. АЛГОРИТМ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫМ УВЕИТОМ

ЦМВ-увеит является СПИД-маркерным состоянием, поэтому при его выявлении в амбулаторных условиях требуется выполнение ВИЧ-подтверждающих анализов с соблюдением правил до- и посттестового консультирования: ИФА крови на антитела к ВИЧ, а в случае положительного результата направить пациента в региональный центр по профилактике и борьбе со СПИД для уточняющего иммунного блоттинга, обследования иммунного статуса и лечения пациента [25, 27, 29, 43]. Проведение эпидемиологических процедур не должно препятствовать началу этиотропной терапии, которая начинается офтальмологом или инфекционистом.

Текущее состояние СПИДа определяет необходимость госпитализации в стационар, поскольку при такой степени иммуносупрессии пациенту необходимо углубленное обследование для исключения/подтверждения других оппортунистических заболеваний, их лечение, а также начало оптимальной антиретровирусной терапии. Кроме того, вынужденная полипрагмазия в назначениях лечащего врача, наличие побочных эффектов лекарственных средств и их своевременное купирование требует ежедневного клинико-лабораторного наблюдения. На основании проведенного диссертационного исследования и обобщения данных литературы создан оптимальный алгоритм ведения пациента с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-увеитом на протяжении жизни, наиболее соответствующий условиям выявления цитомегаловирусного увеита в России (рис.13).

Для уточнения ЦМВ природы текущего увеита у ВИЧ-инфицированного пациента необходимо исследовать кровь, внутриглазную жидкость или слезу методом ПЦР к ДНК ЦМВ. Положительная ПЦР ЦМВ внутриглазных жидкостей, а у пациентов, не получавших ранее АРВТ, положительная ПЦР ЦМВ слезы является подтверждающим этиологию методом диагностики.

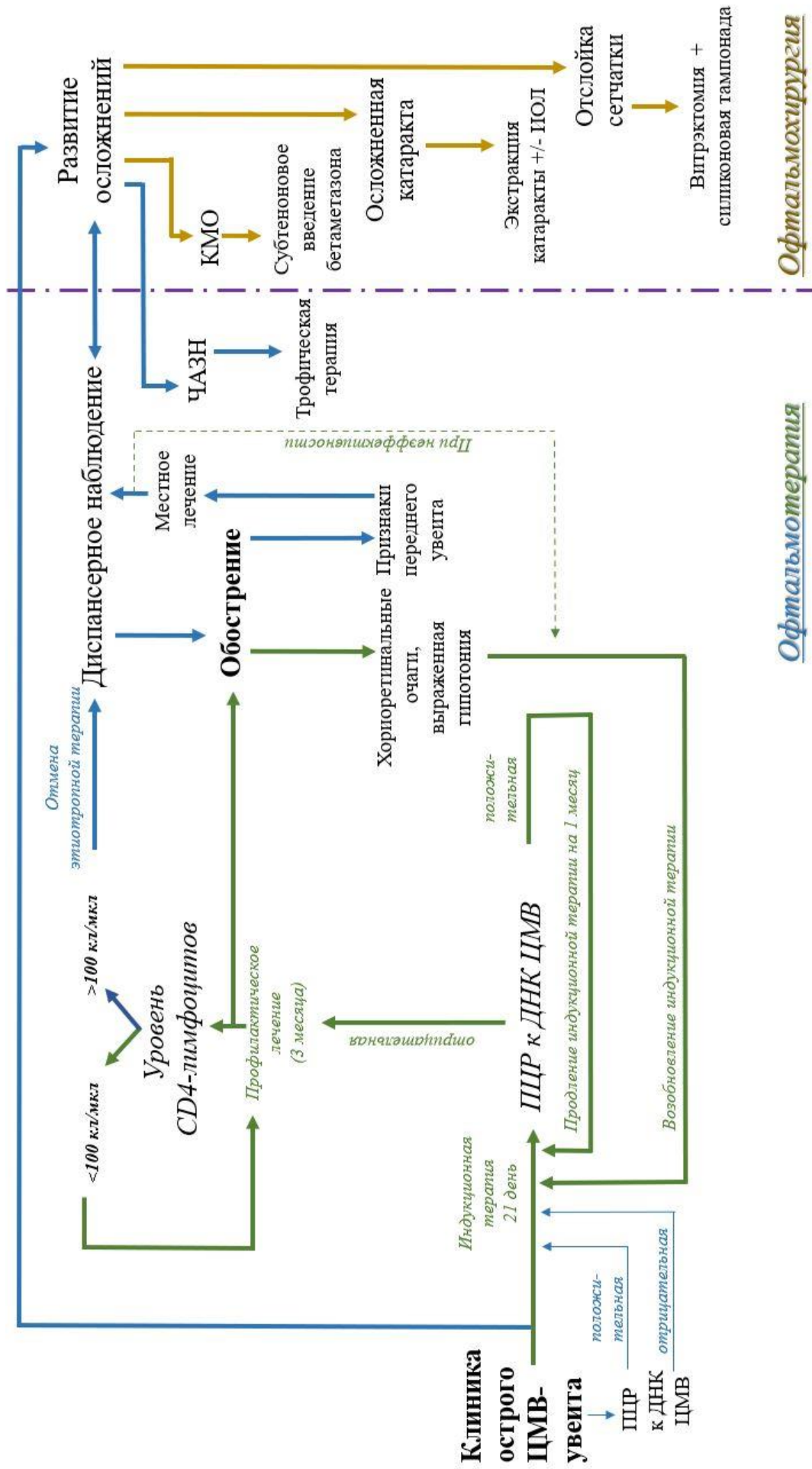


Рис. 13. Алгоритм диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеита

Обнаружение репликации ЦМВ в крови является дополнительным фактором при установлении диагноза, однако этот показатель дает представление об общем уровне размножения ЦМВ в организме, а также важен для наблюдения и лечения пациента.

Этиотропное лечение предполагает введение ганцикловира два раза в день в суточной дозировке 10 мг/кг. При невозможности парэнтерального лечения возможно использование таблетированных форм – валганцикловир. Он назначается по 1800 мг/сутки (2 таблетки по 450 мг дважды в день). Курс индукционного лечения длится 21 день [43]. Сохранение репликации вируса цитомегалии в крови к 21ому дню требует увеличения его длительности до получения отрицательной ПЦР при его ежемесячном контроле. При достижении неопределяемого уровня виремии ЦМВ к 21ому дню, количество вводимого (внутривенно или per os) препарата снижается в 2 раза.

Наблюдение за пациентом в период индукции включает еженедельные осмотры офтальмологом и контроль гематологических показателей 1 р в 14 дней: в первую очередь гемоглобина и абсолютного содержания нейтрофилов. Снижение этих показателей до критического уровня (гемоглобин менее 80 г/л, нейтрофилы менее $1 \cdot 10^9$ кл/мл) требует своевременной коррекции различными способами вплоть до отмены препарата.

Профилактическим лечением является применение ганцикловира в дозе 5 мг/сут однократно внутривенно или валганцикловира per os 900 мг/сут однократно или по 450 мг дважды в день [43]. Согласно данным литературы минимальный срок профилактического лечения составляет 3 месяца. В дальнейшем необходимо ориентироваться на уровень CD4-лимфоцитов.

При курации больного после выписки из стационара и проведении профилактической терапии кратность осмотров офтальмологом снижается до 1 раза в месяц в период всего применения валганцикловира (рис. 14). Гематологический контроль рекомендован 1 раз в 30 дней.

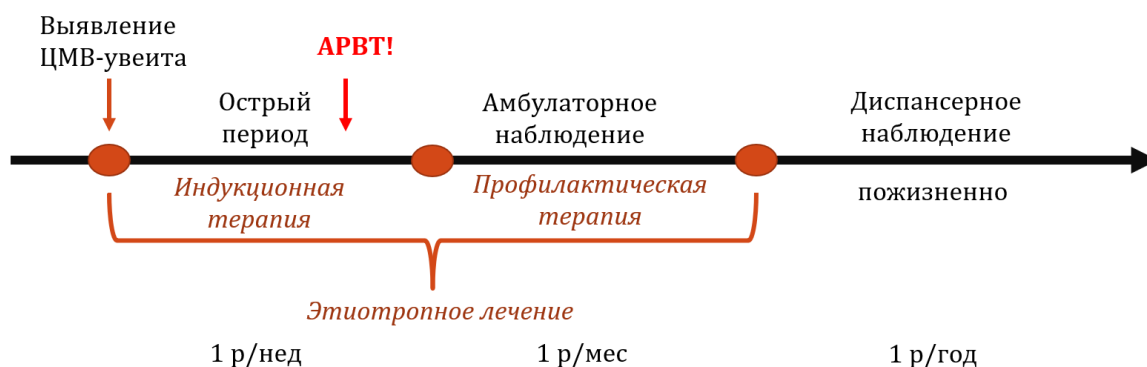


Рис. 14. Этапность лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-увеитом (схема)

Возможность возникновения обострений заболевания, а также развития осложнений, в том числе спустя многие годы после острого состояния, предопределяет необходимость пожизненного наблюдения офтальмологом.

Развитие обострения заболевания в период профилактического лечения обуславливает возвращение к лечебной дозировке применяемого препарата. Срок лечения может быть сокращен до 14 дней в зависимости от выраженности клинических проявлений и общего состояния больного.

Поскольку обострение зачастую связано с восстановлением иммунитета на фоне лечения, смещением воспалительного фокуса с задних к передним отделам увеального тракта, лечение таких состояний требует применения местной противовоспалительной терапии в виде капель или подконъюнктивальных инъекций.

Необходимо отметить, что существующий синергизм при коинфекции ВИЧ+ЦМВ нередко оказывает воздействие на лечение, приводя к вирусологической неэффективности лечения обоих заболеваний. При сохранении репликации ВИЧ в крови, необходима коррекция применяемых схем АРВТ по результатам анализа на резистентность ВИЧ к фармпрепаратам. Своевременное изменение схемы АРВТ приводит к стабилизации воспалительного процесса в глазу, обратному развитию имеющихся пролиферативных изменений при сохранении прежней дозы ганцикловира.

Залогом отмены антицитомегаловирусных лекарств является поддержание иммунной компетентности больного. Поэтому неотъемлемой частью терапии является старт антиретровирусного лечения в виде три- и тетракомбинаций лекарственных веществ. Динамическое наблюдение за содержанием CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузкой, как главного критерия эффективности лечения, позволяет применять ганцикловир и его производные ограниченный период времени. Решение об отмене принимается строго индивидуально, при этом учитываются: клиническая форма заболевания, сроки применения антицитомегаловирусных препаратов, степень выраженности побочных эффектов, наличие обострений заболевания в течение профилактического приема лекарства. Критериями отмены этиотропного лечения является повышение содержания CD4-лимфоцитов в крови более 100 кл/мкл, клинически излеченный ЦМВ-увеит, получаемая пациентом АРВТ [49, 51, 143, 150].

Лечение оппортунистических заболеваний предваряет старт АРВТ. В клинической практике этот срок составляет 14 дней. Этот период позволяет купировать острую воспалительную реакцию, уменьшит отек тканей и количество инфекционного агента в них. Таким образом, при восстановлении иммунного статуса пациента будет меньшим объем поражения, пролиферативный компонент воспалительной реакции и, соответственно, снизится вероятность и/или степень выраженности осложнений ЦМВ-увеита.

После отмены этиотропного лечения в период диспансерного наблюдения возможно развитие обострений. На вероятность их развития влияют такие факторы как резистентность к проводимой антиретровирусной терапии, скорость восстановления иммунитета, сопутствующие острые заболевания и коморбидный фон в целом. При развитии новых воспалительных хориоретинальных очагов или появлении признаков активности старых, признаках панuveита, а также при резкой гипотонии необходимо возобновление индукционной терапии с дальнейшим переводом на поддерживающую дозировку [49]. При появлении признаков воспалительной реакции, характерных для переднего и среднего увеита, таких как: преципитация на эндотелии роговицы, отек радужки,

цилиарная болезненность, инъекция глазного яблока, проводится местная противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды.

Развитие осложнений заболевания возникает у 86,6% пациентов. При частичной атрофии зрительного нерва рекомендуется назначение поддерживающей трофической терапии в виде витаминотерапии, а также неврологического сопровождения. Другие же состояния требуют офтальмохирургической помощи. Развитие кистозного макулярного отека предполагает местное применение глюкокортикоидов пролонгированного действия. При развитии осложненной катаракты, снижающей остроты зрения, набухании мутного хрусталика показана его экстракция и, в случае возможного улучшения зрения, имплантация ИОЛ. Отслойка сетчатки является состоянием, требующим экстренной хирургической помощи. Оказание хирургической помощи в необходимые сроки позволяет достигнуть хороших зрительных результатов.

Применяемая в мире антиретровирусная терапия многократно увеличивает продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с медленным вялотекущим воспалительным процессом состояние органа зрения медленно ухудшается, и со временем требует дополнительных вмешательств. Сохраняющаяся негласно в среде медицинских работников стигматизация пациентов с ВИЧ приводит к трудностям при необходимости получения хирургической помощи. Также на протяжении всей жизни пациента может возникнуть множество состояний, как ассоциированных, так и неассоциированных с ВИЧ, которые приводят к ухудшению иммунологического профиля больного, нередко значительно. В таких случаях может потребоваться лечение ранее купированных состояний. Такие ситуации могут возникнуть при прекращении приема АРВТ по различным причинам или же при лечении онкологических заболеваний.

При проведении исследования в 1 группу пациентов были включены больные с разным периодом наблюдения в Центре. Также в некоторых случаях пациенты не соблюдали назначения врачей. В связи с этим 1 группа включала как

больных, получивших лечение согласно алгоритму (подгруппа 1а), так и вне алгоритма (подгруппа 1б). Поэтому для оценки эффективности предложенной методики лечения и наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным увеитом проведено сравнение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) пациентов подгрупп при включении в исследование (табл. 11), выявлены значимые различия – $p < 0,0001$ (тест Манна-Уитни).

Таблица 11. МКОЗ в подгруппах 1а и 1б (статистические показатели)

	Медиана	Q25-Q75
Подгруппа 1а (n=56)	0,5	0,04-0,9
Подгруппа 1б (n=41)	0	0-0,02

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитомегаловирусное поражение глаз является СПИД-маркерным состоянием, развитие которого повышает вероятность смерти больного [19, 22, 53, 70, 88, 103, 104, 112, 142]. Ранее пациенты часто погибали после выявления офтальмопатологии, несмотря на проводимое антицитомегаловирусное лечение. Разработка и широкое применение АРВТ привели к снижению частоты выявления ЦМВ-поражения глаз у больных ВИЧ-инфекцией, увеличили продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ [54-56, 80, 91, 93, 110, 122, 131, 147-149]. Таким образом, ВИЧ-инфицированные пациенты длительно состоят на диспансерном учете, в том числе у офтальмолога, и получают лечение. Однако ЦМВ-поражения глаз по-прежнему остаются основной причиной развития слепоты у ВИЧ-инфицированных пациентов [55, 102, 140, 152].

Несмотря на имеющиеся в иностранной литературе многочисленные сообщения об этой патологии, частота выявления заболевания очень вариабельна, значительно отличается в зависимости от региона мира, модели медицинской помощи и ее доступности, проявления заболевания описаны разрозненно, преимущественно охарактеризован только острый период заболевания [54-56, 80, 91, 93, 110, 122, 131, 147-149]. Российские данные крайне малочисленны, нередко представлены описанием единичных случаев [16, 18, 19, 22, 26]. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 года, регламентируют проведение индукционной этиотропной терапии ЦМВИ и начало поддерживающего лечения. Однако не рассматривалось дальнейшее диспансерное наблюдение офтальмологом, и подходы к лечению не установлены.

Частота ЦМВ-поражения глаз значительно варьирует в зависимости от региона и периода проведения исследования. В отечественной литературе не представлены подобные данные применительно к России или регионам страны.

В диссертационной работе для определения распространения ЦМВ-офтальмопатологии в Санкт-Петербургском Центре по профилактике по борьбе

со СПИД и инфекционными заболеваниями в период с 2019 по 2022 годы изучены журналы осмотров офтальмологом за 2009-2019 гг. и Информационные бюллетени «ВИЧ-инфекция и ХВГ в Санкт-Петербурге» за 2009 и «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге» за 2011 и 2015-2019 гг. За этот период количество наблюдаемых в Центре пациентов увеличилось вдвое: с 20062 больных в 2009 г. до 37201 на 01 января 2020 г. За исследуемые годы было проведено 18802 осмотров офтальмологом. Всего выявлено 304 новых случая ЦМВ-увеита. Распространенность заболевания составила 1,65 % (95% ДИ=1,47-1,84%).

В зарубежной литературе представлены другие значения частоты ЦМВ-увеита. На начальном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции заболевание протекало в форме хориоретинита и регистрировалось у многих больных. Частота ЦМВ-поражения органа зрения достигала 30-50% [17, 54, 69, 122, 148]. Фактически с заболеванием сталкивался каждый третий или даже каждый второй пациент. Такие высокие значения обусловлены следующими особенностями: включение в исследование только пациентов в стадии СПИД, его проведение в период до разработки и внедрения АРВТ в лечебный процесс. АРВТ позволила поддерживать иммунокомпетентность больного, предотвратить развитие ЦМВ-увеита и увеличить продолжительность жизни. В условиях современной клинической практики и лечения ВИЧ-инфицированных частота выявления ЦМВ-поражений глаз снизилась и составляет 1,2-11,9% [53, 58, 70, 81, 83, 85, 107, 108, 112, 114, 123, 124, 126, 131]. Доступность медицинской помощи в целом, и АРВТ в частности, предопределяет более низкую регистрацию ЦМВ-увеита. При анализе швейцарской когорты ВИЧ-инфицированных частота ЦМВ-увеита составила 1,672%, что совпало с данными диссертационного исследования, поскольку в выборку были включены наблюдаемые пациенты независимо от стадии ВИЧ-инфекции, длительности инфицирования и предоставления им АРВТ.

В проведенном диссертационном исследовании установлено, что при ЦМВ-поражении глаз клиническая картина соответствует увеиту. Наиболее распространенной клинической формой ЦМВ-увеита является хориоретинит.

Превалируют диффузные и генерализованные увеиты, которые суммарно составляют 68% (66 глаз, 95% ДИ 58,42-76,87%). Однако в литературе традиционно используется термин ЦМВ-ретинит [17, 22, 66, 70, 108, 122, 138, 147], несмотря на анатомическое прилегание сосудистой оболочки и сетчатки друг к другу и невозможность изолированного поражения. В то же время авторы описывают изменения, характерные для хориоретинита, панувеита [17, 19, 22, 56, 85], ангиита [84, 147], а также возможное изолированное поражение передних отделов сосудистой оболочки [23]. Таким образом, устоявшийся в литературе термин ЦМВ-ретинит не отражает клиническую картину и вводит офтальмологов, ранее не встречавших ЦМВ-поражение глаз в клинической практике, в заблуждение, приводящее к риску неправильной диагностики.

В отечественных и зарубежных литературных источниках представлены данные о развитии возможных осложнений при ЦМВ-уеите у ВИЧ-инфицированных [17, 19, 22, 54, 56, 88, 102, 110, 134]. Однако они не систематизированы, преимущественно встречаются при описании клинических случаев. Как правило аналитические статьи посвящены как одному из наиболее опасных состояний угрожающих зрению – отслойке сетчатки [17, 19, 22, 56, 88, 110, 120, 121, 122, 134].

В то же время в диссертационном исследовании представлена аналитическая оценка различных осложнений ЦМВ-уеита. В целом, осложнения ЦМВ-уеита у ВИЧ-инфицированных пациентов установлены в 86,6% случаев (95%ДИ=79,42-93,93). Таким образом, только в каждом пятом случае заболевание имеет неосложненное течение. К осложнениям ЦМВ-уеита относились: катаракта, частичная атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки, вторичное косоглазие и макулярный отек

Осложненную катаракту диагностировали практически в каждом четвертом случае (75 глаз, 77,3%, 95% ДИ=68,48-85,04%). Факоемульсификация катаракты выполнена у 19 больных, у 17 – имплантирована ИОЛ. Таким образом, хирургическое лечение потребовалось каждому четвертому больному катарактой (25,3% от всех пораженных глаз, 95% ДИ=16,17-35,68%).

Атрофия зрительного нерва (частичная или полная) была вторым по частоте осложнением ЦМВ-увеита. Она развивалась в 69,7% случаев (95% ДИ=59,80-78,76, 62 из 89 глаз). У части больных поражение глазного дна большой площади приводит к отслойке сетчатки и вовлечению в воспаления ДЗН и, как следствие, полной атрофии зрительного нерва и абсолютной потере зрения (18 из 89 глаз, 20,2%, 95% ДИ=12,56-29,12%).

Частота отслойки сетчатки при ЦМВ-уевейте по данным зарубежных литературных источников составляла 4,2-28% [19, 22, 55, 60, 108, 112, 121, 122, 134]. Вариабельность цифровых показателей объясняется тем, что исследования отслойки сетчатки при ЦМВ-поражении глаз проводились в 90-х и начале 2000-х годов в период, когда АРВТ еще не применялась, а пациенты не осматривались офтальмологами. Многие из них погибали до момента развития отслойки сетчатки или осмотра врачом вследствие течения генерализованной ЦМВИ или других проявлений СПИД. Наиболее высокое значение частоты получено Sandy et al. (отслойка сетчатки выявлена в 28% случаев) в исследовании, проведенном в офтальмологическом госпитале. Подавляющее число отслоений происходит в первые 2,5 года после постановки диагноза ЦМВ-ретинит [102, 122, 151].

В диссертационном исследовании установлено, что на третьем месте среди осложнений находилась отслойка сетчатки, которая определялась в 40,2% случаев (39 из 97 глаз, 95% ДИ=30,7-50,09%). Она была выявлена у половины пациентов (32 из 66), в 7 случаях была двусторонней. Более частое выявление отслойки сетчатки у больных связано с обязательным осмотром врачом-офтальмологом Центра в следующих ситуациях: при постановке больного на диспансерный учет, ежемесячно при содержании CD4-лимфоцитов в крови менее 100 кл/мкл и ежегодно в рамках диспансерного обследования врачами-специалистами. Такой подход обеспечивает более раннюю и полную диагностику заболеваний. Отслойки сетчатки при ЦМВ-уевейте чаще регистрировались в течение двух лет от момента установления диагноза. У 46,1% пациентов с отслойкой сетчатки (95% ДИ=30,9-61,68%) на фоне хориоретинита были выявлены признаки острого некроза сетчатки. Несмотря на такой характер заболевания, хирургическая помощь в

остром периоде была оказана только двум пациентам. Это предопределило плохие зрительные результаты у этой категории больных. Всего в дальнейшем были прооперированы 15 пациентов (16 глаз), что составило 41% пациентов с отслойкой сетчатки (95% ДИ=26,26-56,62%).

КМО являлся нечастым осложнением при ЦМВ-увеита, был диагностирован у 13 пациентов (13 глаз, 13,4%, 95%ДИ=7,39-20,86%). На оптических когерентных томограммах КМО сопровождался выраженной дезорганизацией структуры сетчатки, ее истончением, в некоторых случаях – отслойкой нейроэпителия и эпиретинальной мембраной.

При развитии слабовидения и слепоты и де-факто выключении пораженного глаза из зрительного акта, у больного может развиваться вторичное косоглазие. Оно наблюдалось у 20 больных (30,3%, 95% ДИ=19,89-41,85%). Каждый третий пациент имел косметический дефект в виде отклоненного в сторону глаза.

Острота зрения значительно ухудшалась с течением времени у большинства больных (42 глаза, 43,3%, 95% ДИ=33,64-53,23%, $p=0,019$). Медиана остроты зрения при включении в исследование составила 0,04 (95% ДИ медианы=0-0,4). В каждом втором случае острота зрения составляла менее 0,05 (социальная слепота) – 47 глаз (48,5%, 95% ДИ=38,65-58,41). Основными причинами низкой остроты зрения являлось большая площадь поражения глазного дна, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки и комбинация этих состояний.

Для проведения молекулярно-биологических исследований в диссертационной работе были отобраны 42 парных пробы кровь-слеза у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом. При анализе сформированы следующие группы для изучения: группа исследования (2 группа, 12 образцов) и контрольная группа (3 группа, 30 образцов). Содержание ДНК ЦМВ в цельной крови в группах 2 и 3 не имело значимых различий ($p=0,35$). Отрицательный результат был выявлен в обеих группах пациентов. Однако количество копий ДНК ЦМВ в группе исследования было более высоким.

Чувствительность определения репликации ЦМВ в крови составила 33,3%, специфичность – 76,0%.

Представленные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей: при развитии ЦМВ-увеита ПЦР к ДНК ЦМВ чаще положительная, однако возможен также и отрицательный результат, а также положительная ПЦР к ДНК ЦМВ может быть следствием и бессимптомного течения латентной ЦМВИ [57, 61, 83, 85, 89, 95, 103].

Из 42 образцов слезы только 11 были положительными (25%, 95% ДИ=13,47-38,69%). Положительные ответы наблюдались в обеих группах: в группе 3 – 7 проб, в группе 2 – 5. Различия были незначимы ($p=0,1408$). Чувствительность равнялась 45,45%, специфичность – 78,79. Таким образом, определение ДНК ЦМВ в цельной крови обладает несколько меньшей чувствительностью и специфичностью, чем выявление ДНК ЦМВ в слезной жидкости. Уровень репликации ЦМВ в слезе значительно отличался у ВИЧ-инфицированных не получавших АРВТ пациентов с острым впервые выявленным ЦМВ-увеитом ($p \leq 0,02$). В такой клинической ситуации специфичность определения ДНК ЦМВ методом ПЦР в слезе возрастает до 96,3%, а чувствительность до 50%. Таким образом, определение ДНК ЦМВ в слезной жидкости может использоваться у ВИЧ-инфицированных пациентов с глубоким иммунодефицитом, начинающих лечение, для подтверждения диагноза ЦМВ-увеита. Выявлена слабая корреляция уровней репликации ДНК ЦМВ в крови и слезе ($r=0,416$, $p=0,03$). Определение цитомегаловируса в слезе свидетельствует о его размножении в тканях глазного яблока и слабо зависит от его персистенции в плазме крови.

На основании литературы и проведенных собственных исследований был разработан клиничко-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-поражением глаз. Алгоритм описывает лечебные и диагностические подходы при выявлении острого заболевания, дальнейшую тактику лечения пациента, подходы к этиотропной терапии и ее

отмене, а также основные направления в оказании дальнейшей офтальмологической помощи при диспансерном наблюдении пациента.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма лечения и наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным увеитом проведено сравнение МКОЗ пациентов подгрупп 1а и 1б, были выявлены значимые отличия ($p < 0,0001$, тест Манна-Уитни). Таким образом, применение клинико-диагностического алгоритма позволяет повысить или сохранить остроту зрения, и тем самым продлить возможность самообслуживания, активной социальной жизни и трудоспособность.

ВЫВОДЫ

1. Цитомегаловирусное поражение глаз протекает в виде увеита. Его частота в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 1,65%. ЦМВ-увеит клинически может иметь формы периферического, центрального и диффузного хориоретинитов, а также панувеита. 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 (69,7% 95% ДИ=59,80-78,76) 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 антицитомегаловирусного и антиретровирусного лечения ($p \leq 0,02$). ПЦР к ДНК ЦМВ в слезе может использоваться как один из диагностических критериев при подтверждении диагноза у данной группы пациентов.

4. Разработанный клинико-диагностический алгоритм описывает тактику диспансерного ведения больного с 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 антицитомегаловирусной терапии: выполнение витрэктомии с введением

силикона при отслойке сетчатки, факоэмульсификации с/без имплантацией ИОЛ при осложненной катаракте, введении 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 СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ДЗН – диск зрительного нерва

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИОЛ – интраокулярная линза

КМО – кистозный макулярный отек

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека

УИВ – увеит иммунного восстановления

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЭРМ – эпиретинальная мембрана

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Н.А. Беляков [и др.]; под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой. 2-е издание. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2011. – 656 с. – Текст: непосредственный.

2. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге: информационно-аналитический бюллетень / Т.Н. Виноградова [и др.]; под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2012. – №1. – 80 с. – Текст: непосредственный.

3. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский [и др.]; под ред. В.В. Покровского. – Москва: изд. дом «ГЕОТАР-МЕД». – 2003. – 488 с. – Текст: непосредственный.

4. Выявляемость цитомегаловирусного увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов» / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В.Бойко [и др.]. – Текст: непосредственный // НЕВСКИЕ ГОРИЗОНТЫ-2020: Материалы научной конференции офтальмологов с международным участием / СПбГПМУ. – СПб.: ООО «Пиастр Плюс». – 2020. – С. 267.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016» – Текст: электронный // Санкт-Петербургский Центр по

профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: официальный сайт. – Санкт-Петербург, 2016. – URL: <https://www.hiv-spb.ru/assets/docs/ib/Informacionnyj%20bjulleten'%20CSPID%20za%202015%20god.pdf> (дата обращения 20.03.2019). – Режим доступа: свободный.

9. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге в 2016 г.» / Пантелеева О.В., Бембеева Н.А., Волкова Т.М., [и др.] – Текст: электронный // Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: официальный сайт. – Санкт-Петербург, 2017. – URL: <https://hiv-spb.ru/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C2016%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0.pdf> (дата обращения 20.03.2019). – Режим доступа: свободный.

10. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге в 2017 г.» / Пантелеева О.В., Бембеева Н.А., Волкова Т.М., [и др.] – Текст: электронный // Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: официальный сайт. – Санкт-Петербург, 2018. – URL: <https://www.hiv-spb.ru/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202017%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0.pdf> (дата обращения 20.03.2019). – Режим доступа: свободный.

11. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2019. г.» / Пантелеева О.В., Бембеева Н.А., Волкова Т.М., [и др.] – Текст: электронный // Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: официальный сайт. – Санкт-Петербург, 2019. – URL: <https://www.hiv-spb.ru/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86>

<https://www.hiv-spb.ru/%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%D0%A6%D0%A1%D0%9F%D0%98%D0%94%20%D0%B7%D0%B0%202018%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4.pdf> (дата обращения 20.03.2019). – Режим доступа: свободный.

12. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2020. г.» / Пантелеева О.В., Бембеева Н.А., Волкова Т.М., [и др.] – Текст: электронный // Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: официальный сайт. – Санкт-Петербург, 2020. – URL: <https://www.hiv-spb.ru/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%202019%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0.pdf> (дата обращения 20.03.2020). – Режим доступа: свободный.

13. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2023. г.» / Виноградова Т.Н., Петрова В.Г., Бембеева Н.А. [и др.] – Текст: электронный // Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: официальный сайт. – Санкт-Петербург, 2023. – URL: <https://www.hiv-spb.ru/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202022%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4.pdf> (дата обращения 10.02.2023). – Режим доступа: свободный.

14. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге по состоянию в 2009» // Санкт-Петербург. – 2010. – 13 с. – Текст: непосредственный.

15. 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>

16. Касимова, Р.И. Роль цитомегаловирусной инфекции в развитии поражений нервной системы и ретинита у лиц, живущих с ВИЧ / Р.И. Касимова, Н.Э. Мусабаева, Р.З. Пулатова. – Текст: непосредственный // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 89-96.

17.Кацнельсон, Л.А. Увеиты (клиника, лечение) / Л.А. Кацнельсон, В.Э. Танковский. – Москва: 4-ый филиал Воениздата. – 2003. – 286 с. – Текст: непосредственный.

18.Клинико-лабораторные показатели у ВИЧ-инфицированных больных с патологией головного мозга и хориоретинитом / А.Г. Рахманова, Т.В. Хижняк, Д. Хейден [и др.]. – Текст: непосредственный // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 51-56.

19.Лечение отслойки сетчатки у ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным ретинитом / А.Л. Онищенко, А.В. Колбаско, Г.Н. Татарникова, А.Д. Чернышева. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2017. – Т. 14, № 1. – С.84-87.

20.Осложнения цитомегаловирусного увеита, требующие хирургического лечения / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В.Бойко [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – №3. – С.119-121.

21.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.

22.Отслойка сетчатки у ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным ретинитом / Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Татарникова Г.Н., Гребенчук О.С. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, №3 – С.42-44.

23.Панова, И.Е. Увеиты: руководство для врачей / И.Е. Панова, Е.А. Дроздова. – Москва: Медицинское информационное агентство. – 2014. – 144 с. – Текст: непосредственный.

24.Патология головного мозга и хориоретиниты у ВИЧ-инфицированных больных / А.Г. Рахманова [и др.] // ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующий заболевания; под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2014. – С. 145-151. – Текст: непосредственный.

25.Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/26011> (дата обращения 14.03.2022).

26.Поражение органа зрения при терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай. / Т.В. Гаврилова, А.П. Сергиенко, М.В. Черешнева, А.Н. Собянина. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2021. – Т.18, № 2. – С. 368-373.

27.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 ноября 2012 г. №689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)» [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://base.garant.ru/70290546/> (дата обращения 21.02.2022).

28.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/31003> (дата обращения 21.07.2022).

29.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 июня 2022 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при ВИЧ-инфекции (диагностика, лечение и диспансерное

наблюдение)» [Электронный ресурс] Режим доступа:
<https://minjust.consultant.ru/documents/31899> (дата обращения 11.09.2022).

30. Применение оптической когерентной томографии для диагностики цитомегаловирусного увеита у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В.Бойко [и др.] // Точка зрения. Восток-Запад. – 2020. – №2. – С. 50-52. <https://east-west-journal.ru/index.php/east-west/article/view/245/415> (дата обращения 11.12.2022).

31. Причины слепоты при цитомегаловирусном увеите у ВИЧ-инфицированных больных / / Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В.Бойко [и др.] // 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. – URL: <http://www.spsl.nsc.ru/FullText/konfe/%D0%98%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%A1%D0%BE%D0%B2%D1%80%D0%9C%D0%B8%D1%802020.pdf>

32. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение) / А.Г. Рахманова. – СПб.: издательство ССЗ, 2000. – 367 с. – Текст: непосредственный.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36.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.

37.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. – URL: <https://drive.google.com/file/d/1f-fAgiLmD7cKOIjhEL1fHk5msNdRDRTq/view> (дата обращения 24.12.2021). – Режим доступа: свободный.

38.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.

39.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.

40.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.

41.Степанова, Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция / Е.В. Степанова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2009. – 60 с. – Текст: непосредственный.

42. Степанова, Е.В. Цитомегаловирусная инфекция у больных с ВИЧ / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, В.И. Кабанова. – Текст: непосредственный // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 66-73.

43. Федеральные клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020» [Электронный ресурс] – URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/> (дата обращения 30.09.2021).

44. Хижняк, Т.В. К вопросу о ранней диагностике ЦМВ-ретинита у больных ВИЧ-инфекцией / Т.В. Хижняк, Ю.С. Астахов, А.Г. Рахманова. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, №2. – С. 39-45.

45. Хижняк, Т.В. Патология органа зрения у ВИЧ-инфицированных пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07. / Хижняк Тамара Вадимовна. – СПб, 2014. – 20 с. – Текст: непосредственный.

46. 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.

47. Шевчук, Н.Е. Диагностика и лечение цитомегаловирусного хориоретинита (обзор литературы) / Н.Е. Шевчук, В.Б. Мальханов, Е.Н. Матюхина // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток – Запад 2012». – 2012. – С. 360. – URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?11419>

48. A comparative study on retinal thickness of the macular region among AIDS patients with normal ocular fundus, HIV-related microvascular retinopathy patients, and cytomegalovirus retinitis patients / L.Y. Xie, C. Chen, W.J. Kong [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 26. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617201/> (дата обращения 18.12.2021).

49. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. UCLA CMV retinopathy. Study group / G.N. Holland, W.C. Buhles Jr., Mastre B. [et

al.]. – Текст: непосредственный // Archives of ophthalmology. – 1989. – Vol. 107, № 12. – P. 1759–1766.

50.Absetzen der sekundaer-prophylaxe bei AIDS-Patienten mit inaktiver CMV-Retinitis unter HAART / J. Best, C. Althaus, A. Kersten [et al.]. – Текст: непосредственный // Ophthalmologe. – 2000. – Vol. 97, P. 574-576.

51.Active cytomegalovirus retinitis after the start of antiretroviral therapy / D. Heiden, N. Tun, F.N. Smithuis [et al.]. – Текст: непосредственный // British journal of ophthalmology. – 2019. – Vol. 103, № 2. – P. 157-160.

52.Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study / T.F. Cochrane, G. Silvestri, C. McDowell [et al.]. – Текст: непосредственный // Eye. – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 370-378.

53.Adeiza, M.A. A cross-sectional study of cytomegalovirus retinitis in HIV-1 infected adults in Nigeria / M.A. Adeiza, A.G. Habib. – Текст: непосредственный // Nigerian journal of clinical practice. – 2019. – Vol. 22, № 3. – P. 293-297.

54.Banker, A.S. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome / A.S. Banker // Indian journal of ophthalmology. – 2008. – Т. 56. – №. 5. – P. 377-383. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636133/> (дата обращения 30.09.2021).

55.Burden of HIV-related cytomegalovirus retinitis in resource-limited settings: a systematic review / N. Ford, S. Shubber, P. Saranchuk [et al.]. – Текст: непосредственный // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 57. – №. 9. – P. 1351-1361.

56.Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy / J.R. Deayton, P. Wilson, C.A. Sabin [et al.]. – Текст: непосредственный // AIDS. – 2000. – Vol. 14, № 9. P. 1163-1170.

57.Clinical features of cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients / Y. Tang, J. Sun, T. He [et al.] // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. –

Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00136/full>
(дата обращения: 15.02.2020).

58. Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia / E.B. El Amari, C. Combescure, S. Yerly [et al.]. – Текст: непосредственный // HIV Medicine journal. – 2011. – Vol. 12, № 7. – P. 394-402.

59. CMV retinitis diagnosis by non-ophthalmologists: learning curve over a 4-day training workshop / E. Maningding, N. Tun, K.N. Chan [et al.] // Journal of acquired immune deficiency syndrome. – 2015. – Vol. 69, № 3. – URL: https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2015/07010/cm_v_retinitis_diagnosis_by_non_ophthalmologists_22.aspx (дата обращения: 20.02.2020).

60. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar / N. Tun, N. London, M. Reaw [et al.] // Journal of international AIDS society. – 2011. – Vol. 14, № 1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1186/1758-2652-14-41> (дата обращения: 16.02.2020).

61. Comparative analysis of cytomegalovirus retinitis and microvascular retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome / C. Chen, C.G. Guo, L. Meng [et al.]. – Текст: непосредственный // International journal of ophthalmology. – 2017. – Vol. 10, № 9; P. 1396-1401.

62. Cystoid macular oedema and cytomegalovirus retinitis in patients with HIV disease treated with highly active antiretroviral therapy / N. Cassoux, L. Lumbroso, B. Bodaghi [et al.]. – Текст: непосредственный // British journal of ophthalmology. – 1999, - Vol. 83, № 1. – P. 47-49.

63. Cytomegalovirus and HIV persistence: pouring gas on the fire / A. Christensen-Quick, C. Vanpouille, A. Lisco, S. Gianella // AIDS research and human retroviruses. – 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5684659/>
(дата обращения: 01.03.2020).

64. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany / R. Lachmann, A. Loenenbach, T. Waterboer [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, №

7. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200267>
(дата обращения: 14.02.2020).

65. Cytomegalovirus retinitis after the initiation of highly active antiretroviral therapy: a 2 year prospective study / S.M. Mitchell, W.L. Membrey, M.S. Youle [et al.]. – Текст: непосредственный // *British journal of ophthalmology*. – 1999. – Vol. 83, № 6. – P. 652-655.

66. Cytomegalovirus retinitis and HIV: case reviews from KwaZulu-Natal Province, South Africa / R. Hassan-Moosa, T. Chinappa, L. Jeena [et al.]. – Текст: непосредственный // *South African medical journal*. – 2017. – Vol. 107, № 10. – P. 843-846.

67. Cytomegalovirus retinitis as a sole manifestation of HIV infection / C. Ferreira Tata, T. Ramires, M. Piteira, R. Matono, C. Guz // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8580125/> (дата обращения 16.12.2021).

68. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients / C. Chiotan, L. Radu, R. Serban [et al.] – Текст: непосредственный // *Journal of medicine and life*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 237-240.

69. Cytomegalovirus retinitis in pre-HAART AIDS patients in China / H.Y. Sun, Q.S. You, J.B. Jonas [et al.] // *Acta ophthalmologica*. – 2013. – Vol. 91, № 3. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12021>.

70. Cytomegalovirus retinitis screening and treatment in human immunodeficiency virus patients in Malawi: a feasibility study / P. Ociecek, J.R. Barnacle, J. Gumulira [et al.] // *Open forum infectious diseases*. – 2019. – Vol. 6, № 11. – URL: <https://academic.oup.com/ofid/article/6/11/ofz439/5613994?login=false> (дата обращения 18.12.2021).

71. Cytomegalovirus retinitis: the neglected disease of the AIDS pandemic / D. Heiden, N. Ford, D. Wilson [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2007. – Vol. 4, №12. – P. 1845-1851. – URL: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040334> (дата обращения: 16.02.2020).

72. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality prior to antiretroviral therapy among HIV-infected gold miners in South Africa / K. Fielding, A. Koba, A.D. Grant [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022413/> (дата обращения 23.12.2021).

73. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality / N. Durier, J. Ananworanich, T. Apornpong [et al.]. – Текст: непосредственный // Clinical infectious diseases. – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 147-155.

74. Dalessandro, L. Reactivation of CMV retinitis after treatment with subtenon corticosteroids for immune recovery uveitis in a patient with AIDS / L. Dalessandro, E. Bottaro E. – Текст: непосредственный // Scandinavian journal of infectious diseases. – 2002. – Vol. 34, № 10. – P. 780-782.

75. Dave, V.P. Results of silicone oil removal in post-cytomegalovirus retinitis-related retinal detachment / V.P. Dave, A. Mathai, R.R. Pappuru – Текст: непосредственный // Journal of ophthalmic inflammation and infection. – 2012. Vol. 2, № 3. – P. 153-155.

76. Detection of CMV in plasma and aqueous humor specimens from AIDS patients with CMV retinitis using the amplicor CMV test / N. Yamamoto, T. Wakabayashi, K. Murakami [et al.]. – Текст: непосредственный // Scandinavian journal of infectious diseases. – 2002. – Vol. 34, № 5. – P. 351-354.

77. Diagnostic utility of ocular symptoms and vision for cytomegalovirus retinitis / Y. Liu, A.S. Chen, S. Kamphaengkham [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082835/> (дата обращения: 15.02.2020).

78. Discontinuation at anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis / Whitcup S.M., Fortin E., Lindblad A.S. [et al.]. – Текст: непосредственный // The journal of the american medical association. – 1999. – Vol. 282, № 17. – P. 1633-1637.

79. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ disease/s among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India / A. Chakraborty, T. Mahapatra, S. Mahapatra [et al.] PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125650/> (дата обращения 24.12.2021).

80. Dujčić, M. Immune recovery vitritis. / M. Dujčić, D. Jevtović // Srpski arhiv za celupno lekarstvo. – 2007. – Vol. 135, № 9-10. – P. 513-515. – URL: <http://srpskiarhiv.rs/global/pdf/articles-2007/septembar-oktobar/Immunerecoveryvitritis.pdf> (дата обращения 23.12.2021).

81. Evaluation of ocular manifestations and blindness in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital in South India / S. Ganekal, V. Jhanji, S. Dorairaj, A. Nagarajappa. – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 2012. -Vol. 20, № 5. – P. 336-341.

82. Evaluation of the United State public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis / J.T. Holbrook, R. Colvin, M.L. van Natta [et al.]. – Текст: непосредственный // American journal of ophthalmology. – 2011. – Vol. 152, №4. – P. 628-637.

83. Frequency of cytomegalovirus viral load in iranian human immunodeficiency virus-1-infected patients with CD4+ Counts <100 cells/mm³ / M.R. Jabbari, H. Soleimanjahi, S. Shatizadeh Malekshahi M. [et al.]. – Текст: непосредственный // Intervirology. – 2021. – Vol. 64, № 3. – P. 135-139.

84. Frosted branch angiitis due to cytomegalovirus-associated unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and literature review / S. Tang, N. Zhao, L.Y. Wang // BMC infectious diseases. – 2021. – Vol. 21, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8236202/> (дата обращения: 21.12.2021).

85. Fundus manifestations and HIV viral loads of AIDS patients before and after HAART / Y. Di, X.Y. Zhao, J.J. Ye [et al.]. – Текст: непосредственный // International journal of ophthalmology. – 2019. – Vol. 12, № 9. – P. 1438-1443.

86.Griffiths, P. The pathogenesis of human cytomegalovirus / P. Griffiths, I. Baraniak, M. Reeves – Текст: непосредственный // The journal of pathology. – 2015. – Vol. 235, № 2. - P. 288-297.

87.Guidelines for prevention and treatment opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents; recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America / J.E. Kaplan, C. Benson, K.K. Holmes [et al.] // Morbidity and mortality weekly report. – 2009. – 207 p.

88.Heiden, D. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward / D. Heiden, P. Saranchuk // BMC infectious diseases. – 2011. – Vol. 11. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-327> (дата обращения: 16.02.2020).

89.High blood cytomegalovirus load suggests cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study / K.F. Du, X.J. Huang, C. Chen [et al.]. – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 2021. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2021.1905857> (дата обращения 24.12.2021).

90.HLA-C alleles and cytomegalovirus retinitis in Brazilian patients with AIDS / T. Biberg-Salum, M. Rodrigues, A. Fernandes [et al.] // Journal of ophthalmology. – 2018. – P. 1-5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139195/> (дата обращения: 15.02.2020).

91.Holbrook, J.T. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before availability of highly antiretroviral therapy / J.T. Holbrook, D.A. Jabs, D.V. Weinberg. – Текст: непосредственный // Archives of ophthalmology. – 2003. – Vol. 121, № 1. – P. 99-107.

92.Holland, G.N. Immune recovery uveitis / G.N. Holland. – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 1999. – Vol. 7, № 3-4. – P. 215-221.

93.Human immunodeficiency virus and intraocular inflammation in the era of highly active anti retroviral therapy - An update / S. Sudharshan, N. Nair, A. Curi –

Текст: непосредственный // Indian journal of ophthalmology. – 2020. – Vol. 68, № 9. – P. 1787-1798.

94. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome / M.P. Karavellas, C.Y. Lowder, C. Macdonald [et al.]. – Текст: непосредственный // Archives of ophthalmology. – 1998. – Vol. 116, № 2. – P. 169-175.

95. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy / E.A. Sugar, D.A. Jabs, A. Ahuja [et al.]. – Текст: непосредственный // American journal of ophthalmology. – 2012. – Vol. 153, № 6. – P. 1016-1024.

96. Incidence rate and risk factors for contralateral eye involvement among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis treated with local therapy / W. Sittivarakul, T. Benjhawaleemas, N. Aui-eree [et al.]. – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 2016. – Vol. 24, № 5. – P. 530–536.

97. Jabs, D. A. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: The HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial: A randomized, controlled trial / D.A. Jabs. – Текст: непосредственный // Annals of internal medicine. – 1997. – T. 126. – № 4. – С. 264-274.

98. Kestelyn, P.G. HIV/AIDS and blindness / P.G. Kestelyn, E.T. Cunningham. – Текст: непосредственный // Bulletin of the World Health Organisation. – 2001. – Vol. 79, №3. – P. 208-213.

99. Lapere, S.R.J. Cytomegalovirus retinitis in Cape Town, South Africa: clinical management and outcomes / S.R.J. Lapere, J.C. Rise. – Текст: непосредственный // South african medical journal. – 2017. – Vol. 107, №6. – P. 514-517.

100. Linzerová, D. Ocular Manifestations in Patients with HIV infection / D. Linzerová, A. Stepanov, J. Němčanský // Ceska a slovenska oftalmologie. – 2019. – Vol. 74, № 6. – P. 234-239. – URL: <http://www.cs-ophthalmology.cz/en/journal/articles/100> (дата обращения 17.12.2021).

101. Lokalthherapie zur Behandlung der Zytomegalievirus (CMV)-Retinitis bei AIDS: Das Ganciclovirimplantat (Pellet) / A.V. Fuchs, A. Schneider, N. Schweykart [et

al.]. – Текст: непосредственный // *Der Ophthalmologe*. – 1997. – Т. 94. – №. 10. – С. 719-723.

102. Long-term outcomes of cytomegalovirus retinitis in the era of modern antiretroviral therapy: results from a United States cohort / D.A. Jabs, A. Ahuja, M.L. Van Natta [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122, № 7. – P.1452-1463.

103. Monitoring plasma levels of ganciclovir in AIDS patients receiving oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis / C. Piketty, C. Bardin, J. Gilquin [et al.]. – Текст: непосредственный // *Clinical microbiology and infection*. – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 117-120.

104. Mortality in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis in Myanmar / N. Tun, F.M. Smithuis, N. London [et al.]. – Текст: непосредственный // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Vol. 59, № 11. P. 1650-1651.

105. Mowatt, L. Ophthalmic manifestations of HIV in the highly active antiretroviral therapy era / L. Mowatt. – Текст: непосредственный // *West indian medical journal*. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 305-312.

106. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome / G.N. Holland, M.S. Gottlieb, R.D. Yee [et al.]. – Текст: непосредственный // *American journal of ophthalmology*. – 1982. – Vol. 93. – P. 393-402.

107. Ocular manifestations in patients attending antiretroviral therapy centre at a tertiary care hospital in Himachal Pradesh, India / M. Sharma, A. Chauhan, G. Sharma, V. Chauhan. – Текст: непосредственный // *Indian journal of medical research*. – 2018. – Vol. 147, № 5. – P. 496-500.

108. Ocular manifestation of human immunodeficiency virus infection at a tertiary referral center in Taiwan / C.L. Tsen, Y.S. Chen, K.S. Wu [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ocular immunology and inflammation*. – 2019. – Vol. 27, № 7. – P. 1071-1076.

109. Ocular manifestations of people living with HIV in Tunisia / D. Saadouli, L. Ammari, K. Ben Mansour [et al.] // *Southern African journal of HIV medicine*. – 2021.

– Vol. 22, № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824735/> (дата обращения 18.12.2021).

110. Outcomes of surgery in post-cytomegalovirus retinal detachment: Experience before and in the era of highly active anti-retroviral therapy in Indian eyes / R. Singh, S. Bhalekar, S. Parchand [et al.]. – Текст: непосредственный // Indian journal of ophthalmology. – 2013. – Vol. 61, № 11. P. 636-639.

111. Pars-plana-Implantation eines Ganciclovir-Medikamententrägers bei Patienten mit Zytomegalievirusretinitis und AIDS: Indikation, Krankheitsverlauf und postoperative Komplikationen / H. Guembel, C. Rosenkranz, O.E. Schnaudigel [et al.]. – Текст: непосредственный // Der Ophthalmologe. – 1997. – Т. 94. – №. 10. – С. 713-718.

112. Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients in Shanghai, China / Y. Shi, H. Lu, T. He [et al.] // BMC infectious diseases. – 2011. – Vol. 11. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-326> (дата обращения: 16.02.2020).

113. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: A cross-sectional study / S. Pathai, A. Deshpande, C. Gilbert, S.D. Lawn // BMC Ophthalmology. – 2009. – vol. 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2759932/> (дата обращения: 05.03.2020).

114. Prevalence of ocular manifestations of HIV/AIDS in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era: a different spectrum in Central South China / J. Luo, D. Jing, I. Kozak [et al.]. – Текст: непосредственный // Ophthalmic epidemiology. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 170-175.

115. Prevalence, pathophysiology, and treatment of rhegmatogenous retinal detachment in treated cytomegalovirus retinitis/ W.R. Freeman, D.E. Henderly, W.L. Wan [et al.] // American journal of ophthalmology. – 1987. – Vol. 103, № 4. – P. 527-536. – URL: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(14\)74276-X/pdf](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(14)74276-X/pdf) (дата обращения: 14.02.2020).

116. Prevalence, risk factors, and impact on outcome of cytomegalovirus replication in serum of Cambodian HIV-infected patients (2004-2007) / R. Micol, P. Buchy, G. Guerrier [et al.]. – Текст: непосредственный // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. – 2009. – Vol. 51, № 4. – P. 486-491.

117. Quantitative analyses of cytomegalovirus genome in aqueous humor of patients with cytomegalovirus retinitis / Y. Ando, K. Terao, M. Narita [et al.]. – Текст: непосредственный // *Japanese journal of ophthalmology*. – 2002. – Vol. 46, № 3. – P. 254-260.

118. Relationship between opacity of cytomegalovirus retinitis lesion borders and severity of immunodeficiency among people with AIDS / G.N. Holland, M. L. Van Natta, D.T. Goldenberg [et al.]. – Текст: непосредственный // *Investigative ophthalmol & visual science*. – 2019. – Vol. 60, № 6. P. 1853-1862.

119. Retinal detachment and herpesvirus retinitis in patients with AIDS / J.G. Dowler, H.M. Towler, S.M. Mitchel [et al.]. – Текст: непосредственный // *British journal of ophthalmology*. – 1995. – Vol. 79. – P. 575-580.

120. Retinal detachment associated with AIDS-related cytomegalovirus retinitis: risk factors in a resource-limited setting / M. Yen, J. Chen, S. Ausayakhun [et al.]. – Текст: непосредственный // *American journal of ophthalmology*. – 2015. – Vol. 159, № 1. – P. 185-192.

121. Retinal detachment in AIDS-related cytomegalovirus retinitis / S.J. Sandy, P.A. Bloom, E.M. Graham [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eye*. – 1995. – Vol. 9, № 3. – P. 277-281.

122. Retinal detachment risk in cytomegalovirus retinitis related to the acquired immunodeficiency syndrome / J.H. Kempen, D.A. Jabs, J.P. Dunn [et al.]. – Текст: непосредственный // *Archives of ophthalmology*. – 2001. – Vol. 119, №1. – P. 33-40.

123. Retinal microvasculopathy is common in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Cape Coast Teaching Hospital, Ghana / E.K. Abu, S. Abokyi, D. Obiri-Yeboah [et al.] // *Journal of ophthalmology*. – 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227161/> (дата обращения: 14.02.2020).

124. Retinitis due to opportunistic infections in Iranian HIV infected patients / A. Abdollahi, M. Mohraz, M. Rasoulinejad [et al.]. – Текст: непосредственный // Acta medica iranica. – 2013. – Vol. – 51, № 10. – P. 711-714.

125. Risk factors for advancement of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group / J.T. Holbrook, M.D. Davis, L.D. Hubbard [et al.] – Текст: непосредственный // Archives of ophthalmology. – 2000. – Vol. 118, № 9. – P. 1196-1204.

126. Risk factors for CMV retinitis among individuals with HIV and low CD4 count in northern Thailand: importance of access to healthcare / P. Leenasirimakul, Y. Liu, C. Jirawison [et al.]. – Текст: непосредственный // British journal of ophthalmology. – 2016. – Vol. 100, № 8. – P. 1017-1021.

127. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome / J.H. Kempen, D.A. Jabs, L.A. Wilson [et al.]. – Текст: непосредственный // Archives of ophthalmology. – 2003. – Vol. 121, № 2. – P. 466-476.

128. Routine eye screening by an ophthalmologist is clinically useful for HIV-1-infected patients with CD4 count less than 200 / μL / T. Nishijima, S. Yashiro, K. Teruya [et al.] // PLoS One. – 2015. Vol. 10, № 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574439/> (дата обращения: 15.02.2020).

129. Sezgin, E. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis / E. Sezgin, P. An, C.A. Winkler // Frontiers in genetics. – 2019. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396258/> (дата обращения: 14.02.2020).

130. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in pregnant women in the central Mexican city of Aguascalientes / C. Alvarado-Esquivel, M.D.C. Terrones-Saldivar, J. Hernandez-Tinoco [et al.]. – Текст: непосредственный // Journal of clinical medicine research. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 337-344.

131. Seven years of HAART impact ophthalmic management of HIV-infected patients / G. Kahraman, K. Krepler, C. Franz [et al.] – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 2005. – Vol. 13, № 2-3. – P. 213-218.

132. Sittivarakul, W. Incidence rates and risk factors for vision loss among AIDS-related cytomegalovirus retinitis patients in Southern Thailand / W. Sittivarakul, U. Seepongphum. – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 82-89.

133. 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>.

134. Spectrum of newly diagnosed cytomegalovirus retinitis in a developing country in the HAART era / S.R. Singh, M. Dogra, S. Kaur [et al.]. – Текст: непосредственный // Ocular immunology and inflammation. – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 119-125.

135. Stewart, M.W. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS / M.W. Stewart. – Текст: непосредственный // Clinical ophthalmology. – 2010. – Vol. 4. – P. 285-299.

136. Surgical outcomes and prognostic factors following vitrectomy in acquired immune deficiency syndrome patients with cytomegalovirus retinitis – related retinal detachment / W. Sittivarakul, V. Prapakornkovit, P. Jirarattanasopa [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 43. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120835/> (дата обращения: 17.02.2020).

137. Tan, B.H. Cytomegalovirus Treatment / B.H. Tan. – Текст: непосредственный // Current treatment options in infectious diseases. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 256-270.

138. Taylor, G.H. Cytomegalovirus / G.H. Taylor. – Текст: непосредственный // American family physician. – 2003. – Vol. 67, № 3. – P. 519-524.

139. Telemedicine screening for cytomegalovirus retinitis at the point of care for human immunodeficiency virus infection / C. Jirawison, M. Yen, P. Leenasirimakul [et al.]. – Текст: непосредственный // *JAMA ophthalmology*. – 2015. – Vol. 133, №2. – P. 198-205.

140. The outcome of HIV-positive late presenters according to detectable CMV DNA and anti-CMV treatment / P. Bigliano, A. Calcagno, A. Lucchini [et al.]. – Текст: непосредственный // *Antiviral therapy*. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 451-456.

141. The value and implementation of routine ophthalmic examination in the era of HAART / W. Li, X. Wang, L. Zhao [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 22, №31. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772547/> (дата обращения 23.12.2021).

142. Training clinicians treating HIV to diagnose cytomegalovirus retinitis / D. Heiden, N. Tun, E. Maningding [et al.]. – Текст: непосредственный // *Bulletin of the World Health Organisation*. – 2014. – Vol. 92, № 12. – P. 903-908.

143. Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intra-ocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data/ J. Murray, A. Hilbig, T. T. Soe [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2020. – Vol. 20, №1. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05579-2> (дата обращения: 21.02.2020).

144. Treatment of severe ocular hypotony in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis and cidofovir-associated uveitis / M. Accorinti, V. Ciapparoni, M. P. Pirraglia [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ocular immunology and inflammation*. – 2001. – Vol. 9, №3. – P. 211-217.

145. Uveitis causes according to immune status of patients / A. Rothova, A. Hajjaj, J. de Hoog [et al.]. – Текст: непосредственный // *Acta Ophthalmologica*. – 2019. – Vol. 97, № 1. – P. 53-59.

146. Variability at the 3' untranslated region of the HLA-G gene: a study on patients with AIDS and cytomegalovirus retinochoroiditis / L.M. Vicente, E.C. Castelli, M.L. Veronese Rodrigues [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7596709/> (дата обращения 23.12.2021).

147. Viral posterior uveitis / J.H. Lee, A. Agarwal, P. Mahendradas [et al.]. – Текст: непосредственный // Survey of ophthalmology. – 2017. – Vol. 62, № 4. – P. 404-445.

148. Visser, L. Managing CMV retinitis in the developing world / L. Visser. – Текст: непосредственный // Community eye health. – 2003. -Vol. 16, № 47. – P. 38-39.

149. Visual prognosis of AIDS patients with cytomegalovirus retinitis / P.A. Bloom, S.J. Sandy, C.S. Migdal [et al.]. – Текст: непосредственный // Eye. 1995. – Vol. 9, № 6. – P. 697-702.

150. Whitcup, S.M. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy / S.M. Whitcup. – Текст: непосредственный // JAMA. – 2000. – Vol. 283, № 5. -P. 653-657.

151. Wong, J.X. Outcomes of cytomegalovirus retinitis – related retinal detachment surgery in acquired immunodeficiency syndrome patients in Asian population / J.X. Wong, E.P. Wong, S.C. Teoh // BMC Ophthalmology. – 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280744/> (дата обращения: 20.02.2020).

152. Yoganathan, K. Cystoid macular edema secondary to immune recovery uveitis in a man with cytomegalovirus retinitis and AIDS / K. Yoganathan. – Текст: непосредственный // Clinical ophthalmology. -2010. – Vol. 4. – P. 1065-1067.

153. Cytomegalovirus (CMV)-retinitis bei AIDS: Ganciclovir-Implantat im Vergleich zur systemischen Therapie / A.V. Fuchs, E. Wolf, A. Scheider [et al.]. – Текст: непосредственный // Der Ophthalmologe. – 1999. – Vol. 96. – P. 11-15.