

На правах рукописи

Ковалевская Ольга Ивановна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ
НЕИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Жукова Лариса Ивановна

Официальные оппоненты: **Яковлев Алексей Авенирович**, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии Санкт-Петербургского Государственного университета Правительства РФ.

Васильев Валерий Викторович, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней «Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Ведущее учреждение: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «19» сентября 2017г. в 13:15 часов на заседании диссертационного совета Д.208.090.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал заседаний Ученого Совета, ауд. 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на официальном сайте университета www.lspbgmu.ru

Автореферат разослан « » 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор **Александров Альберт Леонидович**

Актуальность темы

Повсеместное распространение и частота инфицирования людей цитомегаловирусом определяют растущую актуальность цитомегаловирусной инфекции в клинической медицине (Масюкова С.А., 2004, Долгих Т.И., 2008, 2010, Островская О.В., 2008, Фомин В.В., 2008, Никонов А.П., 2009, Крамарь Л.В., 2010, Ющук Н.Д., 2015, Венгеров Ю.Я., 2015). Считается, что антитела к цитомегаловирусу встречаются у 91,2 – 100,0% взрослого населения во всех регионах мира (Шинкаренко Н.Н., 2006, Петрова М.С., 2008, Aiello A.E., 2009, Loro S., 2011, Luvira V., 2012).

Известно, что у большинства иммуносохранных людей инфицирование цитомегаловирусом приводит к латентному течению инфекционного процесса (Кистенева Л.Б., 2009, Penkert R.R., 2013), но наибольшее значение имеет манифестное течение данного заболевания при различных иммунодефицитных состояниях (Асцатурова О.Р., 2008, Бахлыкова Н.Ю., 2009, Козлова А.В., 2010, Revello Maria Grazia, 2008, Zhang X., 2009, Amedia Silva Camila, 2010, Halfon P., 2011, Prasad N., 2011). Нередко инфицированность цитомегаловирусом определяет течение и прогноз таких заболеваний как ВИЧ-инфекция, онкологические процессы, посттрансплантационные состояния, внутриутробные инфекции и др. (Кравченко Л.В., 2006, 2011, Емельянова С.С., 2007, Марданлы С.Г., 2007, Мосешвили Э.Г., 2008, Xue Wujun, 2006, Ludwig A., 2009, Al-Hajjar S., 2011, Hu J., 2011, Ishibashi K., 2011, Marszałek A., 2011, Hamilton S.T., 2012, McGee J., 2012, Pastano R., 2012, Ak O., 2013). Следует отметить, что в последние годы участились публикации о вероятной роли цитомегаловирусов в этиологии различных болезней у людей с нормальным иммунным статусом. Обсуждается цитомегаловирусная этиология язвенного колита и атеросклероза, системных васкулитов, синдрома хронической усталости и др. (Учайкин В.Ф., 2007, Зайкова Э.Ф., 2008, Alves Bonon Sandra Helena, 2006, Abukawa Daiki, 2007, Tzavella Konstantina, 2007, Subramanian Venkataraman, 2008, Chee S.P., 2010, Tufano A., 2012, Tang-Feldman Y.J., 2013).

Наиболее изучены клинические проявления ЦМВ-инфекции у лиц с иммунной депрессией (Бахлыкова Н.Ю., 2009, Mateo-Montoya Aranzazu, 2010, Blanco-García R.M., 2011, Linares L., 2011). Описание симптоматики манифестной формы ЦМВ-инфекции у иммуносохранных пациентов в литературе встречается значительно реже, отсутствуют четкие диагностические критерии, способствующие постановке предварительного диагноза как первичной формы, так и реактивации. Иногда публикации содержат спорные сведения. Так, например, Е.В. Новосад (2008) исключает полилимфаденопатию из числа приоритетных симптомов острой ЦМВ-инфекции, а Э.Ф.Зайкова (2008) считает цитомегаловирус этиологическим фактором инфекционных лимфаденопатий в 15,9% случаях. Нет единых подходов и в лечении цитомегаловирусной инфекции.

Если методы противовирусной терапии при манифестной ЦМВ-инфекции на фоне трансплантации органов или ВИЧ-инфекции стандартны, то у иммуносохранных пациентов зачастую предлагаются различные схемы этиотропного лечения, в том числе с включением иммунокорректоров различных групп (Трахтман П.Е., 2005, Мелехова Н.Ю., 2006, Чеботкевич В.Н., 2006, Карал-оглы Д.Д., 2007, Ahmed A., 2011, Razonable R.R., 2011, Kim Y.J., 2012, Le Clech L., 2013, Li Y.N., 2013).

Цель работы: установить клинико-лабораторные критерии острой цитомегаловирусной инфекции и результативность терапии у взрослых неиммунокомпрометированных больных Краснодарского края.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинические и лабораторные признаки острой цитомегаловирусной инфекции у неиммунокомпрометированных пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара в 2004 – 2015 гг.
2. Установить дифференциально-диагностические критерии острой первичной и реактивированной форм цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпрометированных больных, госпитализированных в ГБУЗ

«Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара в 2004 – 2015 гг.

3. Охарактеризовать иммунные нарушения при острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных.
4. Оценить эффективность этиотропной терапии у взрослых неиммунокомпromетированных больных с острой цитомегаловирусной инфекцией, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара.

Научная новизна исследования

Установлено, что среди госпитализированных больных Краснодарского края с острой цитомегаловирусной инфекцией преобладают мужчины молодого возраста с первичной формой заболевания среднетяжелого течения.

Показано, что наиболее типичными проявлениями первичной острой формы ЦМВ-инфекции являются лихорадка, гепатоспленомегалия, повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП), относительный лимфоцитоз.

Выявлено, что первичная форма ЦМВ-инфекции отличается от реактивации большей остротой и выраженностью течения инфекционного процесса, что проявляется достоверно более частым фебрилитетом и полиорганностью поражения.

Продемонстрировано, что иммунные нарушения при первичной ЦМВ-инфекции носят характер преходящего вторичного иммунодефицита на фоне самоограничивающейся вирусной инфекции.

Этиотропная терапия ганцикловиром приводит к достоверно более ранней элиминации цитомегаловируса из крови по сравнению с комбинацией ганцикловира и индуктора интерферона.

Практическая значимость исследования

Отсутствие патогномичных симптомов манифестной ЦМВ-инфекции у неиммунокомпromетированных больных, а также частота встречаемости клинических признаков заболевания определяют необходимость обследования на ЦМВ-инфекцию больных с лихорадкой неясной этиологии, увеличением печени и селезенки, относительным лимфоцитозом, повышенными показателями аминотрансфераз.

Выявление в сыворотке крови больных антител к цитомегаловирусу CMV-IgM и CMV-IgG с определением авидности, а также определение ДНК вируса в крови и моче является высокоинформативным критерием верификации диагноза острой ЦМВ-инфекции.

Установлены предпочтительность этиотропной терапии ганцикловиром по сравнению с комбинацией ганцикловира и циклоферона, обосновывающаяся более ранним выведением ДНК цитомегаловируса из крови, а также необходимость реабилитационных мероприятий при сохраняющихся признаках иммуносупрессии в иммунограммах.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Первичная острая и реактивированная формы ЦМВ-инфекции у неиммунокомпromетированных пациентов не имеют патогномичных симптомов, что определяет частоту ошибочных предварительных диагнозов и целесообразность иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции для пациентов с диагностически неясной лихорадкой, длительным субфебрилитетом, гепатоспленомегалией, лимфоцитозом, повышенной активностью аминотрансфераз.

Первичная форма острой ЦМВ-инфекции достоверно отличается от реактивации частотой и выраженностью клинических симптомов, воспроизводящих остроту инфекционного процесса.

Монотерапия ганцикловиром является наиболее эффективным и экономически обоснованным средством этиотропного лечения больных острой

цитомегаловирусной инфекцией, поскольку приводит к более быстрой элиминации ДНК возбудителя из крови, по сравнению с комбинацией ганцикловира с индуктором интерферона, не отличаясь при этом продолжительностью лихорадки и длительностью стационарного лечения. Выраженный иммунодефицит, сохраняющийся у трети больных острой цитомегаловирусной инфекцией в реконвалесцентный период, обосновывает необходимость динамического наблюдения за иммунным статусом пациентов.

Апробация работы и реализация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены на VII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 17-18 мая, 2012 г.), опубликованы в материалах научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 2013, 2014, 2015, 2016 г.г.), опубликованы в материалах IV, V, VI, VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 2012, 2013, 2014, 2015 г.г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и учебное пособие.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах, состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы; заключения, выводов, библиографического указателя. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 2 рисунками. Библиографический указатель включает 452 источника, в том числе 76 отечественных и 376 иностранных.

Пациенты и методы исследования

В течение 2004 – 2015 гг. на базе ГБУЗ «СКИБ» (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница») г. Краснодара проведены комплексные исследования 127 больных с манифестными формами цитомегаловирусной инфекции.

Критерием включения в исследование являлся подтвержденный диагноз манифестной формы цитомегаловирусной инфекции. К критерию невключения были отнесены больные с первичной формой или реактивацией клинически сходных инфекционных заболеваний – других герпесвирусных инфекций, токсоплазмоза, хламидиоза. Критерием исключения были больные с фоновыми иммунодефицитными заболеваниями и состояниями (ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, после трансплантации органов, получавшие иммунодепрессанты), а также беременные женщины.

Диагноз цитомегаловирусной инфекции верифицировали методом иммуноферментного анализа (ИФА). Всем пациентам выполняли полимеразную цепную реакцию с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®CMV-FL», в результатах которой ДНК ЦМВ была обнаружена у большинства обследованных в крови, реже в моче и слюне. Первичную острую форму выставляли на основании выявления CMV-IgM при отрицательных CMV-IgG, либо на основании выявления CMV-IgM и CMV-IgG с авидностью менее 50%. Первичная острая цитомегаловирусная инфекция была диагностирована у 103 человек. Контрольную группу составили 24 больных с реактивацией ЦМВ-инфекции, которую диагностировали, основываясь на обнаружении CMV-IgG с авидностью 50% и более при низких показателях CMV-IgM.

Среди пациентов преобладали мужчины – 88 (69,3%). Женщин было 39 (30,7%). Средний возраст больных составил $29,9 \pm 0,8$ лет (женщин – $30,5 \pm 1,6$ лет, мужчин – $29,6 \pm 0,9$ лет). Большинство пациентов были служащими - 90 человек (70,9%), рабочими – 11 (8,7%) и студентами – 3 (2,4%), неработающие и пенсионеры составляли 23 человека (18,1%). Среднетяжелое течение

заболевания диагностировано у 124 человек (97,6%), тяжелое – у 2 (1,6), легкое – у 1 (0,8%).

Помимо лабораторных исследований, необходимых для верификации диагноза, всем пациентам проводили общие анализы крови и мочи, биохимические исследования для определения концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аминотрансфераз и других ферментов. Кроме того, части пациентам с первичной ЦМВ-инфекцией проводили исследование иммунного статуса.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM PC AT по стандартной методике с использованием программы Microsoft Excel, методов вариационной статистики и непараметрических коэффициентов (Зайцев В.М., 2000).

Результаты исследования

Выполняя одну из поставленных задач исследования, мы проанализировали клиническую картину заболевания у 103 больных с верифицированной первичной острой формой цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что больные госпитализировались в стационар поздно, в среднем на $16,8 \pm 1,3$ день болезни, что подчеркивает сложности предварительного диагноза данного заболевания. Об этом же свидетельствует частота ошибочных диагнозов врачей амбулаторно-поликлинического звена на догоспитальном этапе, составляющая 81,6%.

Наиболее часто острая цитомегаловирусная инфекция начиналась с повышения температуры до фебрильных значений (72 случая – 69,9%), сопровождавшейся у большинства пациентов общей слабостью (101 – 98,1%), реже головной болью (36 – 35,0%), ломотой в теле (32 – 31,1%), ознобом (25 – 24,3%), выраженной потливостью (26 – 25,2%), снижением аппетита (13 – 12,6%), мышечными и суставными болями (10 – 9,7%), головокружением (5 – 4,9%), сухостью во рту (3 – 2,9%), нарушением сна (2 – 1,9%). Общая продолжительность температурной реакции составляла $22,9 \pm 0,9$ дней.

Вторыми по частоте встречаемости были признаки поражения пищеварительной системы (87случаев – 84,5%), среди которых ведущими симптомами были гепатомегалия (81 – 78,6% физикально, 69 – 76,7% по данным УЗИ). В большинстве случаев острой ЦМВ-инфекции отмечали повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Так, в первую декаду заболевания среднее повышение активности АЛТ составляло $121,0 \pm 13,8$ Ед/л ($41,0 \div 345,0$ Ед/л) в 81,1% результатах исследования, АСТ – $83,4 \pm 7,2$ Ед/л ($42,0 \div 162,0$ Ед/л) в 86,5% результатах исследования; во вторую декаду, соответственно, $154,8 \pm 17,7$ ($46,0 \div 765,0$ Ед/л) в 83,8% и $106,5 \pm 15,4$ Ед/л ($44,0 \div 982,0$ Ед/л) в 77,3%; в третью декаду – $147,9 \pm 15,8$ Ед/л ($42,0 \div 611,0$ Ед/л) в 95,2% и $96,3 \pm 10,7$ Ед/л ($41,0 \div 413,0$ Ед/л) в 81,0%; в четвертую декаду – $106,0 \pm 12,9$ Ед/л ($49,0 \div 415,0$ Ед/л) в 89,5% и $60,6 \pm 5,6$ Ед/л ($41,0 \div 170,0$ Ед/л) в 71,1%; в пятую декаду – $67,0 \pm 9,5$ Ед/л ($45,0 \div 415,0$ Ед/л) в 68,2% и $42,9 \pm 4,9$ Ед/л ($42,0 \div 107,0$ Ед/л) в 54,5% результатах исследования.

Помимо аминотрансфераз, у больных острой ЦМВ-инфекцией регистрировали повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с максимальными значениями данного фермента ($714,7 \pm 37,2$ Ед/л) у 89,2% больных во вторую декаду заболевания.

Несколько реже наблюдали увеличение показателей γ -глутаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и креатинкиназы (КФК). Так, повышение ГГТП регистрировали у 57,15 – 77,8% больных во все сроки заболевания с максимальными значениями показателя в первую – третью декады. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была повышенной в первые три декады заболевания у 2/3 пациентов с полной нормализацией показателя у всех обследованных больных в пятой декаде болезни и более поздние сроки. Креатинфосфокиназа (КФК) повышалась у 36,7% больных до умеренных значений ($268,3 \pm 76,3$ Ед/л) преимущественно в первую декаду заболевания.

Повышение активности перечисленных сывороточных ферментов сопровождалось увеличением концентрации прямого билирубина сыворотки крови у 95,0% пациентов с первичной острой ЦМВ-инфекцией, особенно в

первые 10 дней болезни. При этом уровень общего билирубина в эти же сроки заболевания был повышен только у 36,4% обследованных.

Существенно отметить, что измененные показатели билирубина и активности ферментов с одинаковой частотой регистрировали у больных с фоновыми заболеваниями печени (жировой гепатоз – 8 – 7,8%, хронический вирусный гепатит С – 4 – 3,9%, хронический вирусный гепатит В – 2 – 1,9%, хронический вирусный гепатит G – 1 – 1,0%) и без таковых ($Q < 0,5$). При этом средние отклоненные от нормы показатели активности АЛТ и АСТ в результатах исследования больных с фоновыми заболеваниями печени ($89,6 \pm 9,8$ Ед/л и $63,6 \pm 5,7$ Ед/л, $n=32$) были достоверно ниже, чем у больных без сопутствующей патологии печени ($138,0 \pm 8,9$ Ед/л и $90,4 \pm 6,9$ Ед/л, $n=203$, $< 0,05$ в обоих случаях). Повышение общего (20,0% против 14,2%, $Q=0,2$) и прямого (73,7% против 86,4%, $Q=0,4$) билирубина также одинаково часто встречалось у больных с фоновыми заболеваниями печени и у пациентов без таковых. Не наблюдалось достоверных различий и в уровне общего билирубина ($17,2 \pm 1,4$ мкмоль/л против $16,6 \pm 0,8$ мкмоль/л, $p > 0,05$) и связанного билирубина ($5,5 \pm 0,5$ мкмоль/л против $6,1 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p > 0,05$) в этих группах пациентов.

Трактовать повышение активности ферментов как проявление цитомегаловирусного гепатита, по-видимому, однозначно нельзя, поскольку выявление возбудителя (антигенов, ДНК) в тканях печени не входило в задачи нашего исследования. В то же время мы не исключаем у наших больных гомеостатический метаболический характер ферментемии, доказанный И.М. Рослым (2005) при другой герпес-вирусной инфекции – инфекционном мононуклеозе, обусловленном вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ). В частности, у обследованных нами пациентов с острой ЦМВ-инфекцией, как и при ВЭБ-инфекции, наблюдалось одновременное повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, КФК – ферментов, имеющих принадлежность к метаболическим зонам и участвующих в регуляции интенсивности метаболических потоков. Следует добавить, что максимальная индукция ферментемии при острой ЦМВ-инфекции отмечалась на фоне выраженных признаков лихорадки, но не

сопровождалась, как при гепатитах другой этиологии, существенными изменениями общего билирубина, общего белка и альбумина, а частота и выраженность ферментемии не различалась у больных с сопутствующими заболеваниями печени и без таковых. Не исключаем также, что кратковременно повышение активности альфа-амилазы мочи без клинических признаков панкреатита, которое мы наблюдали у 44,4% больных первичной острой ЦМВ-инфекцией в первую декаду заболевания, также имело метаболический характер, например, как при септическом шоке и злокачественных образованиях (В.И. Покровский, 2013).

Спленомегалия отмечалась у 56 – 54,4% физикально, 75 – 83,3% по данным УЗИ.

Повышение значений С-реактивного белка обнаруживали у 80,0% обследованных в первую декаду первичной ЦМВ-инфекции, у 73,1% – во вторую, у 50,0 – в третью, у 57,1% - в четвертую декады.

Зачастую у больных первичной острой ЦМВ-инфекцией находили патологию дыхательных путей (63 – 61,2%). Наиболее часто отмечались проявления синдрома назофарингита в виде гиперемии и зернистости слизистой ротоглотки (у 39 – 37,9% пациентов), першения и болей в горле (у 21 – 20,4%), насморка (у 10 – 9,7%), синдрома тонзиллита (у 6 – 5,8%); синдрома трахеобронхита в виде сухого кашля (у 29 – 28,2%) и кашля с отделением мокроты (у 10 – 9,7%), а при аускультации отмечалось ослабленное дыхание (у 14 – 13,6%), жесткое дыхание (у 12 – 11,7%), сухие хрипы (у 4 – 3,9%). По совокупности клинических признаков и результатов рентгенографического исследования у 10 (9,7%) пациентов диагностировали острую очаговую пневмонию. Следует отметить, что признаки поражения дыхательных путей одинаково часто встречались у больных с фоновыми заболеваниями дыхательной системы (64,7% – у 11 из 17 человек) и без таковых (60,5% – у 52 из 86, $Q=0,2$). Отметим, что сопутствующий хронический бронхит встречался у 8(7,8%) больных, хронический тонзиллит – у 5(4,9%), хронический фарингит – у 4(3,9%) больных.

Нередко у больных первичной острой цитомегаловирусной инфекцией обнаруживали изменения общего анализа мочи в виде эритроцитурии (34,2%), протеинурии (26,1%), бактериурии (25,5%) и лейкоцитурии (15,8%) без других субъективных и объективных клинических симптомов поражения мочевыделительной системы и без прироста уровней мочевины и креатинина. Частота перечисленных изменений не отличалась в разные сроки заболевания. При этом фоновые хронические заболевания мочевыделительной системы в анамнезе регистрировали только у 6,8% больных, а отклонения от нормы при сонографии почек – у 12,0% обследованных.

Признаки поражения других органов и систем у больных первичной острой ЦМВ-инфекцией в виде увеличения лимфатических узлов обнаруживали у 27 (26,2%) пациентов и экзантемы на фоне повышения температуры – у 11 (10,7%) больных.

Типичным изменением общего анализа крови при первичной острой ЦМВ-инфекции был относительный лимфоцитоз с максимальными показателями во второй ($49,0 \pm 1,2\%$) и третьей ($50,0 \pm 1,7$) декадах заболевания. Атипичные мононуклеары встречались только у 36 (35,0%) больных.

Изменения иммунного статуса в виде угнетения CD4+ (57,9%), увеличения Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+ (84,2%) и CD8+ (88,9%), снижения CD19+ (77,8%) указывали на самоограничивающуюся острую инфекцию, сдерживание поликлональной активации В-лимфоцитарного звена и отсутствие аутоиммунной перестройки. Глубина уменьшения соотношения CD4+/CD8+ в среднем до $0,7 \pm 0,1$ свидетельствовали о выраженном повреждении противовирусного звена иммунитета, что согласуется с результатами других исследований (Емельянова С.С., 2006, Барычева Л.Ю., 2008, Lopez-Vergès S., 2011). Считается, что цитомегаловирусная инфекция развивается, как правило, в условиях первичного или вторичного иммунодефицита, поэтому является индикатором иммунологической недостаточности (Alonso Arias R., 2013). В то же время у обследованных нами больных имело место увеличение иммунорегуляторного индекса от $0,7 \pm 0,1$ до

0,8±0,2 в реконвалесцентный период, что отличает первичную острую ЦМВ-инфекцию от развивающихся на фоне ВИЧ-инфекции оппортунистических заболеваний. Динамика иммуноглобулинов класса М (от 978,8±420,3 мг/дл до 1164,7±998,2 мг/дл) при отсутствии существенных изменений иммуноглобулинов других классов у наших пациентов также подчеркивала первичную острую инфекцию, а активация С4-компонента комплемента у 100,0% обследованных больных на 2-3 неделе заболевания прогнозировала самоограничение острой фазы инфекционного процесса и переход последнего в латентный. У трети обследованных нами больных угнетение нейтрофильного звена иммунитета сохранялось на протяжении всего заболевания, что, наряду с усугубляющимся в динамике снижением В-лимфоцитов и количества IgM без достоверного нарастания IgG, могло указывать на опасность присоединения бактериальных инфекций в реконвалесцентном периоде.

Наиболее частыми заключениями иммунолога при интерпретации иммунограмм были признаки инфекционного синдрома вирусной этиологии (16 – 84,2%), истощение противовирусного звена иммунитета (14 – 73,7%), активация NK-клеток (9 – 45,0%), депрессия фагоцитоза (9 – 47,4%) и недостаточность гуморального звена иммунитета (8 – 42,1%).

При сравнении пациентов с острой первичной формой цитомегаловирусной инфекции и контрольной группой больных с реактивированной ЦМВ-инфекцией было установлено, что обе группы не различались по возрасту, но женщины в основной группе болели реже, чем в контроле (26,2% против 54,2%, $Q=0,54$). Наблюдалась тенденция к более ранним срокам госпитализации больных с первичной острой формой ЦМВ-инфекции по сравнению с пациентами реактивированной формой ЦМВ-инфекции (16,8±1,3 дней против 21,1±2,0 дней, $p>0,05$).

При острой ЦМВ-инфекции чаще обнаруживали ДНК цитомегаловируса в крови (74,5% против 28,6% у больных с реактивацией, $Q=0,8$).

Характерными симптомами реактивации ЦМВ-инфекции были общая слабость (100,0%), субфебрильная температура тела (83,3%), гепатомегалия

(52,9%), спленомегалия (70,6%), индукция ферментов – АЛТ (72,7%) и ЛДГ (75,0%), относительный лимфоцитоз (62,7%).

Сравнивая частоту клинических симптомов у больных ЦМВ-инфекцией, мы установили, что при острой форме болезни, по сравнению с её реактивацией, достоверно чаще наблюдались острое начало болезни (69,9% против 45,8%), повышение температуры тела (99,0% против 83,3%, $Q=0,9$), в том числе до фебрильных значений (69,9% против 50,0%, $Q=0,5$), гепатомегалия (76,7% против 52,9%, $Q=0,5$), признаки поражения дыхательных путей (61,2% против 25,0%, $Q=0,7$), экзантема (10,7% против 4,2%, $Q=0,5$). В свою очередь при реактивации ЦМВ-инфекции, по сравнению с первичной острой ЦМВ-инфекцией, достоверно чаще встречались безлихорадочное течение болезни (16,7% против 1,0%, $Q=0,9$), симптомы астенического синдрома в виде общей слабости (100,0% против 98,1%, $Q=1,0$), поташнивание (20,8% против 8,7%, $Q=0,6$) и головокружение (16,7% против 4,9%, $Q=0,6$). Реже, чем при острой форме цитомегаловирусной инфекции при реактивации встречались лимфаденопатия (33,3%), поражение дыхательных путей (25,0%), экзантема (4,2%), лабораторные признаки нарушения функции почек (31,4%), повышение С-реактивного белка (33,3%).

Таким образом, у больных острой ЦМВ-инфекцией при ранжировании частоты встречаемости клинических симптомов в порядке убывания их можно расположить следующим образом 1. повышение температуры тела, 2. общая слабость, 3. спленомегалия, 4. гепатомегалия, 5. фебрилитет, 6. острое начало, 7. гиперемия ротоглотки, 8. головная боль, 9. ломота в теле, 10. кашель. У больных с реактивацией приоритетный порядок расположения наиболее значимых симптомов выглядит так: 1. общая слабость, 2. повышение температуры тела, 3. спленомегалия, 4. гепатомегалия, 5. фебрильная температура, 6. острое начало, 7. головная боль, 8. увеличение лимфоузлов, 9. потливость, 10. ломота в теле.

По результатам лабораторных тестов у больных острой ЦМВ-инфекцией, по сравнению с больными реактивацией ЦМВ-инфекции, отмечались достоверно более значимый лимфоцитоз ($47,8 \pm 0,8\%$ против $40,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$), частота

прямой гипербилирубинемии (65,6% против 19,0%, $Q=0,8$), уровень и частота повышения активности ферментов АЛТ ($131,4 \pm 7,9$ Ед/л против $73,4 \pm 18,4$ Ед/л, $p < 0,05$ и 87,6% против 50,0%, $Q=0,8$), АСТ ($86,8 \pm 6,0$ Ед/л против $46,6 \pm 6,8$ Ед/л, $p < 0,05$ и 77,9% против 35,3%, $Q=0,7$), ЛДГ ($616,1 \pm 18,3$ Ед/л против $381,6 \pm 30,0$ Ед/л, $p < 0,05$ и 73,9% против 37,0%, $Q=0,7$), ГГТП ($125,0 \pm 13,0$ Ед/л против $66,1 \pm 28,4$ Ед/л, $p < 0,05$ и 79,5% против 18,2%, $Q=0,9$), ЩФ ($124,5 \pm 9,1$ Ед/л против $61,3 \pm 9,4$ Ед/л, $p < 0,05$ и 46,3% против 16,7%, $Q=0,6$), а также СРБ ($18,8 \pm 2,3$ мг/л против $5,0 \pm 2,2$ мг/л, $p < 0,05$ и 74,2% против 40,0%, $Q=0,6$).

В общем анализе мочи у больных острой ЦМВ-инфекцией, по сравнению с больными реактивацией ЦМВ-инфекции, регистрировали более выраженные изменения в виде протеинурии ($0,10 \pm 0,02$ г/л против $0,05 \pm 0,02$ г/л, $p < 0,05$), лейкоцитурии ($5,9 \pm 1,0$ против $3,3 \pm 0,4$ в поле зрения, $p < 0,05$), ацетонурии ($1,0 \pm 0,2$ против 0 по числу+, $p < 0,05$).

Таким образом, можно заключить, что для первичной острой ЦМВ-инфекции, по сравнению с реактивацией, характерно более острое течение с наибольшей частотой и выраженностью органных поражений. Для реактивации ЦМВ-инфекции, в отличие от первичной формы, более присуще безлихорадочное течение, астеновегетативный симптом в виде общей слабости, поташнивания и головокружения.

Комплексное лечение больных острой цитомегаловирусной инфекцией включало этиотропную терапию препаратами с противовирусным эффектом, средства патогенетической и симптоматической терапии.

В качестве этиотропного лечения большинство больных с первичной формой ЦМВ-инфекции (61–59,2%) получали ганцикловир в среднетерапевтических дозах продолжительностью $8,4 \pm 0,4$ дня в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами с противовирусной активностью. Больные с реактивацией ЦМВ-инфекции с равной частотой в среднетерапевтических дозах получали ганцикловир (7 – 29,2%) продолжительностью $9,1 \pm 1,1$ дней, индукторы интерферона (6 – 25,0%), несколько реже интерфероны (4 – 16,7%) и чаще, чем

пациенты с первичной ЦМВ-инфекцией, оставались без противовирусных препаратов.

Выполняя одну из задач своего исследования, мы сравнили эффективность двух схем этиотропной терапии больных острой ЦМВ-инфекцией: ганцикловиром (n=14) и комбинацией ганцикловира с индуктором интерферона циклофероном (n=34). Критериями включения в группы сравнения были больные формой ЦМВ-инфекции со среднетяжелым течением. Критериями исключения были больные с легким или тяжелым течением цитомегаловирусной инфекции, а также больные, не получавшие ганцикловир, либо получавшие другие препараты с противовирусным действием и их комбинации.

Оценив в динамике лечения частоту и выраженность некоторых симптомов заболевания, мы пришли к выводу, что достоверных различий у пациентов, лечившихся ганцикловиром, и у пациентов, лечившихся комбинацией ганцикловира с индуктором интерферона, в продолжительности температурной реакции во время стационарного лечения ($10,5 \pm 2,2$ дней против $9,9 \pm 1,0$ дней, $p > 0,05$) и в койко-днях ($17,7 \pm 2,2$ против $16,2 \pm 0,7$, $p > 0,05$) не наблюдалось. В то же время ДНК ЦМВ из крови больных, получавших монотерапию ганцикловиром, исчезала достоверно быстрее, чем у больных с комбинированной терапией (на $8,1 \pm 1,0$ день против $11,2 \pm 1,1$ дней, $p < 0,05$). Таким образом, клинические наблюдения продемонстрировали отсутствие преимущества противовирусной комбинированной терапии (ганцикловир+индуктор интерферона) перед монотерапией ганцикловиром.

В целом, проведенные исследования позволили уточнить частоту, характер и выраженность клинической симптоматики первичной острой и реактивированной форм ЦМВ-инфекции среди госпитализированных в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара взрослых неиммунокомпromетированных больных, а также определить наиболее эффективные препараты и схемы этиотропной терапии.

Выводы

1. В структуре госпитализированных в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара больных с острой цитомегаловирусной инфекцией преобладают пациенты мужского пола (69,3%), молодого возраста ($29,6 \pm 0,9$ лет), с первичной формой заболевания (81,1%).
2. У большинства больных с первичной формой острой ЦМВ-инфекции наблюдаются фебрильная температура (69,9%) продолжительностью $22,9 \pm 0,9$ дней, гепатомегалия (76,7%) и спленомегалия (83,3%) по данным УЗИ, поражение дыхательных путей (61,2%), относительный лимфоцитоз (80,2%), повышение активности АЛТ (87,6%), АСТ (77,9%), ЛДГ (73,9%), ГГТП (79,5%). Реже встречаются лимфаденопатия (26,2%), экзантема (10,7%), отклонения в общем анализе мочи (34,2%).
3. Изменения в иммунном статусе больных первичной острой ЦМВ-инфекцией указывают на преходящий вторичный иммунодефицит на фоне острой самоограничивающейся инфекции вирусной этиологии (100,0%) с угнетением нейтрофильного звена иммунитета у трети обследованных пациентов.
4. Первичная острая форма отличается от реактивации ЦМВ-инфекции более остро выраженным течением инфекционного процесса, аргументируемым достоверно большей частотой острого начала болезни, повышения температуры тела, в том числе до фебрильных значений, полиорганных поражений (гепатомегалии, дыхательных путей, экзантемы), выраженности лимфоцитоза, С-реактивной протеинемии, протеинурии, лейкоцитурии и ацетонурии, частотой и степенью повышения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП и ЩФ.
5. Монотерапия ганцикловиром является предпочтительной по сравнению с комбинацией ганцикловира и индуктора интерферона в качестве этиотропного лечения больных с острой формой цитомегаловирусной инфекции, поскольку, не различаясь по продолжительности температурной реакции и стационарного лечения, приводит к более ранней элиминации ДНК возбудителя из крови.

Практические рекомендации

1. Частота ошибочных предварительных диагнозов, равная 81,6%, позволяет рекомендовать для обследования на ЦМВ-инфекцию лихорадящих больных и больных с длительным субфебрилитетом при наличии гепатоспленомегалии, относительного лимфоцитоза, индукции ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП и ЩФ.
2. Исследованиями, которые с высокой долей вероятности позволяют установить диагноз и длительность течения ЦМВ-инфекции, являются: определение CMV-IgM и CMV-IgG, авидность CMV-IgG методом иммуноферментного анализа в динамике, а также ДНК вируса цитомегалии в крови и моче. Первичную форму диагностируют на основании выявления CMV-IgM при отрицательных CMV-IgG и последующей сероконверсии, либо наличии CMV-IgG с авидностью менее 50%. Реактивацию цитомегаловирусной инфекции диагностируют, основываясь на обнаружении CMV-IgG с авидностью 50% и выше при низких показателях CMV-IgM. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови в сочетании с определением количества CMV-IgM имеет диагностическое значение для определения остроты инфекционного процесса.
3. Для диагностики и дифференциальной диагностики первичной острой ЦМВ-инфекции можно использовать ранжирование частоты встречаемости клинических симптомов в порядке убывания: 1) повышение температуры тела (99,0%); 2) общая слабость (98,1%); 3) спленомегалия (83,3%); 4) гепатомегалия (76,7%); 5) фебрилитет (74,8%); 6) острое начало (69,9%); 7) гиперемия ротоглотки (37,9%); 8) головная боль (35,0%); 9) ломота в теле (31,1%); 10) кашель (28,2%); а у больных с реактивацией, соответственно: 1) общая слабость (100,0%); 2) повышение температуры тела (83,3%); 3) спленомегалия (70,6%); 4) гепатомегалия (52,9%); 5) фебрильная температура (50,0%); 6) острое начало (45,8%); 7) головная боль (41,7%); 8)

увеличение лимфоузлов (33,3%); 9) потливость (29,2%); 10) ломота в теле (25,0%).

4. Продолжительность температурной реакции и длительность стационарного лечения не различаются у больных острой цитомегаловирусной инфекцией, получавших в качестве этиотропного лечения монотерапию ганцикловиром или комбинацию ганцикловира с индуктором интерферона циклофероном. В то же время ганцикловир, по сравнению с комплексом ганцикловира и индуктора интерферона, приводит к достоверно более быстрой элиминации ДНК цитомегаловируса из крови. Реконвалесцентам манифестной первичной ЦМВ – инфекцией перед выпиской из стационара рационально исследовать иммунный статус и ДНК вируса цитомегалии для исключения затяжного течения заболевания. Наличие выраженных изменений иммунного статуса является основанием диспансерного наблюдения реконвалесцентов у врача – иммунолога.

Список работ, выполненных по теме диссертации

1. Лебедев В.В., Городин В.Н., Зотов С.В., Ковалевская О.И., Чахоян П.О. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не-ВИЧ-инфицированных пациентов //Инфекционные болезни. – 2012. – Т.10,№1.– С.143 – 144.
2. Жукова Л.И., Лебедев В.В., Городин В.Н., Зотов С.В., Ковалевская О.И., Чахоян П.О. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не ВИЧ-инфицированных пациентов //Инфекционные болезни. – 2013. –Т.11, №1. — С.37 – 43.
3. Ковалевская О.И., Жукова Л.И., Лебедев В.В., Зотов С.В., Еремина Г.В. Первичная и реактивированная формы манифестной цитомегаловирусной инфекции у взрослых иммуносохранных больных //Инфекционные болезни. – 2014. – Т.12, №1. – С.132 – 133.
4. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Лебедев В.В., Городин В.Н. Приобретенная острая манифестная цитомегаловирусная инфекция у иммуносохранных взрослых больных //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №1. – С.11 – 17.
5. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Шахвердян Ю.Г.Первичная и реактивированная формы цитомегаловирусной инфекции у взрослых больных //Матер. IX научно-практич. конф. ЮФО с международным участием. – Краснодар: Полиграф-ЮГ, –2014. – С.74 – 76.
6. Ковалевская О.И., Жукова Л.И., Шахвердян Ю.Г. Клиническая характеристика приобретенной манифестной цитомегаловирусной инфекции у иммуносохранных больных //Матер. IX научно-практич. конф. ЮФО с международным участием. – Краснодар: Полиграф-ЮГ, –2014. – С.91–92.
7. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Лебедев В.В., Городин В.Н., Еремина Г.А. Приобретенная манифестная цитомегаловирусная инфекция (первичная форма и реактивация) у взрослых иммуносохранных больных //Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т.59, №8. – С.48 – 52.
8. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Зотов С.В. Этиотропное лечение приобретенной первичной манифестной цитомегаловирусной инфекцией у

- иммуносохранных больных //Матер. X научно-практич.конф. ЮФО. – Краснодар: Полиграф-ЮГ,– 2015. – С.79–81.
9. Мойсова Д.Л., Жукова Л.И., Ковалевская О.И. Иммунный статус у больных приобретенной первичной манифестной цитомегаловирусной инфекцией //Матер. X научно-практич.конф. ЮФО. – Краснодар: Полиграф-ЮГ,– 2015. – С.144–145.
10. Ковалевская О.И., Жукова Л.И., Зотов С.В. К вопросу лечения острой манифестной цитомегаловирусной инфекции у взрослых иммуносохранных больных //Матер. VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва. – 2015. – С.158–159.
11. Цитомегаловирусная инфекция: учеб. пособие /Городин В.Н., Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Шахвердян Ю.Г. – Краснодар: Печатный двор Кубани, – 2016. – 112 с.
12. Ковалевская О.И., Жукова Л.И., Ванюков А.А. Приобретенная цитомегаловирусная инфекция по материалам ГБУЗ «СКИБ» г.Краснодара за период 2011-2015гг. //Матер. форума специалистов – Москва: Буки Веди, – 2016.– С.126 – 127.