

К особенностям клинико-лабораторного состояния пациентов с герпесвирусной суперинфекцией

Николаенко-Камышова Т. П., Мусиенко Т. Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»
КУ «Многопрофильная городская клиническая больница № 4 ОГА», Днепр

У большинства пациентов состояние иммунодефицита усугубляется присоединением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ); при этом отмечается многообразие клинических проявлений и различная степень тяжести состояния пациентов, а при реинфицировании усиливаются проявления астенизации и интоксикации, повышается вероятность возникновения онкологических заболеваний. Для диагностики ЦМВИ используют методы с выявлением специфических антител класса *IgM*, *IgG* и *IgA* и детекцию ДНК ЦМВ методом ПЦР в разном клиническом материале. Комплексное лечение проводится противовирусными препаратами, специфическим антицитомегаловирусным иммуноглобулином, интерферонами, интерферонотгенами и антибактериальными средствами (ввиду частого присоединения бактериальных осложнений). Разобран клинический случай.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, иммунодефицитное состояние, лабораторная диагностика, лечение, клинический случай.

Согласно эпидемиологическим исследованиям ВОЗ 2004 года, до 65-90 % населения планеты инфицировано герпесвирусами. После первичного заражения (латентного или литического) у 70 % популяции происходит пожизненное инфицирование. Смертность от проявлений суперинфекции наступает у 15,8 % пациентов, уступая лишь ОРВИ (35,8 %) [1, 2, 4, 5, 8].

В организме ДНК-содержащие герпесвирусы: цитомегаловирусы (ЦМВ), вирусы простого герпеса, опоясывающего лишая, мононуклеоза, – существуют в трех основных формах [1, 3, 8]:

- вне клетки – вирионы;
- в составе иммунных комплексов (вирусный антиген и антитела к нему);
- внутриклеточно, – где происходит репликация вируса с формированием внутриядерных включений с появлением особого морфологического типа клеток – «совиный глаз».

Проявление первичного иммунного ответа на внедрение вируса в организм в виде активации цитотоксических *T*- и *B*-лимфоцитов индуцирует продукцию интерферонов и интерлейкинов. Иммунные процессы сопровождаются выработкой антител, увеличением количества клеток с маркерами активации *CD25+*, *CD71+*, *CD95+*, что свидетельствует об интенсивности клеточных реакций [3, 5, 6].

Поскольку вирус-возбудитель находится внутри клетки, антитела не способны нейтрализовать вирусы, – их выработка не предотвращает реци-

дивы заболевания, но способствует минимизации проявлений вторичной герпетической инфекции [5, 10]. Существует мнение, что рецидивы герпетической инфекции связаны с повторным заражением и активацией латентно персистирующего вируса в ганглиях и лимфоидных образованиях [6]. Этот феномен связан с переходом вируса от инфицированных клеток к неинфицированным, причем установлено, что в области их контакта не действуют нейтрализующие антитела [7].

Реактивация вируса усугубляет проявления вторичного иммунодефицита ввиду снижения уровня *CD4+*-клеток при сохраненной или повышенной функции *T*-супрессоров. Специфичность такого инфекционного процесса заключается во взаимодействии на уровне «вирус – инфицированная клетка» и «вирус – иммунная система» [3].

В последующем, при длительной персистенции иммуноглобулинов образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), вследствие чего развиваются аутоиммунные процессы, соматическая иммунозависимая патология, хроническое воспаление с вовлечением в патологический процесс эндотелия сосудистой стенки [3].

Клинические проявления зависят от первичного контакта вируса с клетками-мишенями (эпителиальные клетки), которые непосредственно взаимодействуют с внешней средой, и последующим проникновением вируса в кровь. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожные покровы, слюнные железы,

желудочно-кишечный и дыхательный тракты, почки и ЦНС [10].

В классификации цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) выделены такие формы:

- бессимптомная;
- генерализованная;
- локализованная;
- резидуальная, –

при остром (до 3 мес.), затяжном (до 6 мес.) и латентном течении заболевания.

Значительный интерес среди интернистов вызывает особая форма заболевания: «медленная» инфекция – латентное состояние организма под действием низковирулентных штаммов вирусов и бессимптомном вирусном носительстве. Изучение состояния пациентов в процессе развития вирусной агрессии и последующего инфицирования представляет значительный клинический интерес [4, 6, 9].

Персистенция ЦМВ происходит в лейкоцитах и других фагоцитах; при этом вирусы:

- вызывают деструкцию макрофагов;
- вызывают снижение продукции интерлейкинов;
- подавляют активность клеток-киллеров;
- угнетают синтез интерферона.

При активации вируса, он «ускользает» от действия цитотоксических клеток вследствие неполноценности иммунной системы, – процесс переходит от латентного течения к персистенции и рецидивам заболевания. Прослеживается определенная зависимость развития суперинфекции с диссеминацией процесса (*CMV*, *HZV*, *HSV*) от степени иммунодефицита и развития токсикоза. Токсические продукты нарушенного метаболизма и погибших клеток вызывают:

- интерстициальное воспаление;
- некрозы;
- различные васкулиты;
- дистрофические изменения в окружающей ткани.

При типичной генерализованной форме цитомегалии нарастает интоксикация на фоне поражения желудочно-кишечного тракта, ЦНС и бронхолегочной системы; присоединяется гепатолиенальный синдром [8-10].

Классическим проявлением иммунодепрессивного эффекта герпесвирусной инфекции является состояние онкологических, онкогематологических больных, пациентов с ВИЧ- инфекцией [11].

При размножении ЦМВ в клетках глиального, нейронального или эндотелиального ряда инфицируются нейроны и глия; гистопатоло-

гические изменения проявляются фокальными паренхиматозными или перивентрикулярными некрозами, микроглиальными узелками (глиоз) и разбросанными клетками – цитомегалами.

Церебральная локализованная форма проявляется специфическим энцефалитом с клиникой:

- гипертензионно-гидроцефального синдрома;
- гипервозбудимости;
- двигательных нарушений (судороги, гемипарезы), –

с нарастанием неврологической симптоматики к 2-4 дню. По прошествии двух месяцев от момента инфицирования развиваются пирамидные расстройства, гемипарезы или гипотония. При исследовании ликвора выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз с повышенным содержанием белка.

Поражение печени характеризуется появлением желтухи с развитием холестаза и цитолитического синдрома, что осложняется гемолизом эритроцитов и неадекватностью микроциркуляции.

В лабораторных показателях выявляется:

- анемия;
- лимфоцитоз;
- повышение:
 - 1) холестерина, щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ (до 2-3 норм);
 - 2) общего билирубина (до 40-120 мкмоль/л);
 - 3) конъюгированного билирубина (до 38 мкмоль/л).

В процессе лечения нормализация уровня трансаминаз и билирубина происходит в течение 1-1,5 месяцев, тогда как биохимические маркеры холестаза сохраняются до 3-6 месяцев.

При лёгочной форме ЦМВ поражается эпителий альвеол, бронхов, реже – трахеи и слизистой желез. У больных при скудности клинической симптоматики резко выражен интоксикационный синдром; зачастую присоединяются бактериальные осложнения, нарастает лёгочно-сердечная недостаточность.

Рентгенологическая картина характеризуется наличием очаговых или сегментарных уплотнений лёгочной ткани на фоне эмфиземы с преобладанием отёка интерстициальной ткани. По мере хронизации процесса развивается фиброз и пневмосклероз.

Поражение почек проявляется тубулоинтерстициальным нефритом с изменениями в анализах мочи – определяется:

- повышенное количество эпителиальных клеток;
- протеинурия;

- лейкоцитурия;
- цилиндрурия.

Для резидуальной формы характерно раннее воздействие инфекционного фактора – присоединяются гнойно-септические процессы с выраженными токсико-дистрофическими нарушениями и прогрессирующей полиорганной недостаточностью [4, 7, 8, 10].

Диагностика ЦМВИ основывается на:

- данных анамнеза;
- учета факторов риска;
- тщательной оценке клиники инфекционного процесса;
- данных комплекса методов лабораторных исследований с выявлением специфических антител класса *IgM*, *IgG* и *IgA* и детекцией ДНК ЦМВ методом ПЦР в разном клиническом материале (кровь, ликвор, слюна, моча).

Молекулярно-биологический метод, основанный на выявлении вирусной ДНК в любых биологических объектах, обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Методом ПЦР можно обнаружить геном ЦМВ в околоплодных водах, крови, моче, слюне, ликворе даже при отсутствии синтеза специфических антител класса *M*; однако с помощью ПЦР невозможно диагностировать репликативную форму ЦМВИ.

Серологический метод используется для серодиагностики с проведением:

- реакции связывания комплемента;
- пассивной гемагглютинации;
- иммунофлюоресценции;
- иммуноблотинга;
- латексагглютинации и др.

Наиболее широко применяется чувствительный и специфичный метод иммуноферментного анализа (ИФА). Для уточнения и подтверждения наличия вируса применяют метод ПЦР.

Определение индекса avidности специфических *IgG* проводится с помощью тест-системы фирмы «Диагностические системы» (ДС-ИФА-Анти-ЦМВ-*G* Авидность СМ-52, РФ) для определения предполагаемого срока инфицирования. Одновременная оценка нескольких методов диагностики позволяет считать диагноз ЦМВИ доказанным [11, 12].

Лечение ЦМВИ проводится в зависимости от клинической формы. Комбинированное лечение манифестных, генерализованных и локализованных форм с острым течением проводится [5]:

- противовирусным препаратом (ацикловир, ганцикловир);
- специфическим антицитомегаловирусным

иммуноглобулином;

- интерфероном;
- интерферогеном, –

с подключением антибактериальных средств ввиду частых присоединений бактериальной инфекции.

Следует учесть, что активность ганцикловира в 10 раз выше, но препарат более токсичен, – при его применении возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении, анемии, выражено токсическое влияние на печень, ЦНС. Противовирусный эффект ганцикловира обусловлен ингибированием синтеза вирусной ДНК. Лечение ганцикловиром производится следующим образом:

- начальное лечение – 5 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа, через каждые 12 часов на протяжении 14-21 дней;
- поддерживающее лечение – в виде внутривенной инфузии в течение одного часа, через каждые 24 часа, 7 раз в неделю.

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения представляют собой очищенные нормальные иммуноглобулины человека. Иммуноглобулины распознают, нейтрализуют и элиминируют патогены путем:

- опсонизации;
- преципитации;
- агглютинации;
- активации комплемент-зависимого лизиса комплекса «антиген – антитело»;
- стимуляции клеточных эффекторных механизмов.

Биодоступность иммуноглобулинов при внутривенном введении составляет практически 100%. *IgG* легко проникает через тканевые барьеры и распределяется в экстраваскулярном пространстве, в то время как *IgA* и *IgM* остаются преимущественно в кровотоке. Специфическим препаратом, эффективным в отношении цитомегаловируса, является Цимевен (гипериммунный цитомегаловирусный иммуноглобулин с повышенным содержанием антител против цитомегаловируса).

Препараты интерферона, используемые при ЦМВИ, повышают резистентность клеток организма к вирусу и являются иммуномодуляторами. Высокой эффективностью при ЦМВИ обладает Виферон, содержащий рекомбинантный интерферон альфа-2 и мембраностабилизирующие препараты. Помимо интерферона, используются его индукторы, стимулирующие выработку в организме эндогенного интерферона. Широко применяется Неовир внутримышечно через день, на курс 5 инъекций. Лечение Циклофероном у

больных с ЦМВИ проводится по той же схеме, как у пациентов с герпетической инфекцией.

В восстановительном периоде терапия направлена на нормализацию функционального состояния поврежденных органов и регуляцию иммунитета. При развитии резидуальной энцефалопатии используют инъекции витамина B_{12} через день, 15-20 инъекций на курс. Глутаминовую кислоту, способствующую восстановлению трофических функций нервной ткани, применяют 2-3 раза в день. Для снижения мышечного тонуса назначают Дибазол или Мидокалм. Курс лечения 3-4 недели, повторные курсы с перерывом в 1 месяц. С целью стимуляции психических функций используется Энцефабол, Пирацетам. Эффективны Церебролизин, курсом 20-30 инъекций; лечение повторяют через 2 месяца, в последующем проводится 2-3 курса лечения в год [5,12].

Приводим клинический случай.

Пациентка Ш., 48 лет, наблюдается гематологом по поводу хронического В-клеточного лимфолейкоза в течение 8 лет, состоит на учете у невролога по поводу рецидивирующей нейроинфекции с рассеянной неврологической симптоматикой.

Ввиду генерализованной лимфаденопатии при уровне:

- гемоглобина – 102-87 Г/л;
- эритроцитов – $3,23-2,86 \times 10^{12}/л$;
- тромбоцитов – $320-143 \times 10^9/л$;
- лейкоцитов – $45 \times 10^9/л$;
- лимфоцитозе 85 %, –

в амбулаторных условиях постоянно получает поддерживающую цитостатическую терапию:

- эндоксан в дозе 200 мг 2 раза в неделю;
- аллопуринол – 100 мг/сут.

Клинико-лабораторные данные в процессе динамического наблюдения за пациенткой подтверждают стабильность состояния хронического лимфопролиферативного процесса.

В течение последних двух лет участились эпизоды ОРВИ; по мере развития процесса нарастала астенизация с последующей генерализацией герпесвирусной инфекции. За период трёх месяцев пребывания в стационаре по поводу вирусной пневмонии при неудовлетворительном самочувствии и постоянном фебрилитете до $38^{\circ},6$ рентгенологически отмечена отрицательная динамика с увеличением

ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н. А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова, Ж. Ш. Сарсания // Лечащий врач. – 2006. – № 9. – С. 8-13.
2. Беликова Е. А. Современные представления о герпетической инфекции / Е. А. Беликова,

количества инфильтративных очагов в обоих лёгких, рецидивирующих проявлениями *herpes labialis* и *herpes zoster* на коже всей поверхности грудной клетки. При этом нарастала иктеричность кожи и слизистых; размеры печени увеличились до +4-6 см ниже реберной дуги, селезенки – до + 6-8 см ниже реберной дуги; нарастали проявления пирамидных расстройств и гипотония.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови уровень:

- гемоглобина – $98 \times 10^{12}/л$;
- лейкоцитов – $34 \times 10^9/л$;
- тромбоцитов – $123 \times 10^9/л$.

Биохимические исследования – уровень билирубина – 56 ммоль/л с повышением уровня АЛТ до 80, АСТ – до 96.

При исследовании маркеров вирусных инфекций определялся:

- *IgM CMV* – 45, *VSH* – 18;
- *IgG CMV* – 345, *VSH* – 250:

Назначено лечение:

- Зовиракс – 400 мг × 2 р в сутки;
- Биовен – 150 мл 5-процентного раствора *N* 5 через день;

- Сульбактамикс и Фуцис;
- дезинтоксикационные препараты;
- Эрбисол – 2,0 г в/м *N* 10;
- комплекс витаминов;
- Габапентин;
- Мидокалм.

В процессе лечения состояние стабилизировалось – купированы острые проявления инфекции, и пациентка выписана на амбулаторное лечение.

В плановом порядке с целью профилактики рецидивов вирусной инфекции рекомендовано введение противцитомегаловирусного иммуноглобулина при приеме поддерживающих доз эндоксана.

Пациентка подлежит дальнейшему наблюдению гематолога, невролога и семейного врача.

Вывод. Проблема цитомегаловирусной инфекции – высокий уровень инфицированности, многогранность клинических проявлений при прогрессировании иммунодефицита и высокая вероятность возникновения онкологической патологии требует дальнейшего комплексного изучения состояния больных и подходов к лечению интернистами смежных специальностей.

- Г. Ф. Иванова // Лекарственный вестник. – 2015. – № 3. – С. 22-27.
3. Каспина А. И. Герпесвирусная инфекция – особенности проявления в челюстно-лицевой области / А. И. Каспина. – СПб., 2014. – 36 с.
4. Господарський І. Я. Цитомегаловірусна інфекція / І. Я. Господарський, Х. О. Госпо-

- дарська // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 3 (4). – С. 44–49
5. *Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей // В. А. Исаков, Е. Архипова, Д. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
 6. *Казмирчук В. Е.* Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Український медичний часопис. – 2012. – № 5 (91). – С. 94–106.
 7. *Тугизов Ш. М.* Структурно-функциональный анализ мембранных белков вирусов в генетически трансформированных клетках: Автореферат дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.06 / Ин-т вирусологии. – Москва, 1996. – 45 с.
 8. *Филатова Е. Н.* Современные подходы к моделированию герпесвирусной инфекции (аналитический обзор) // Е. Н. Филатова, О. В. Уткин // Медиаль. – 2014. – № 2 (12). – С. 172-197.
 9. *Шаков И. М.* Опоясывающий лишай / И. М. Шаков // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 14-17.
 10. *Юлиш Е. И.* Стратегия взаимоотношения и взаимодействия человека с герпесвирусной инфекцией / Е. И. Юлиш // **Здоровье ребенка**. – 2015. – № 3. – С. 93-98.
 11. *Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalised non-immunocompromised adults* / F. Bonnet, D. Naeu, J. Viillard *et al.* // *Ann. Med. Interne.* – 2001. – Vol. 152, No 4. – P. 227-238.
 12. *In situ detection of frequent and active infection of human cytomegalovirus in inflammatory abdominal aortic aneurysms: possible pathogenic role in sustained chronic inflammatory reaction* / Y. Yonemitsu, K. Nakagawa, S. Tanaka, R. Mori, K. Sugimachi, K. Sueishi // *Lab. Invest.* – 1996. – Vol. 74, No 4. – P. 723–736.
 13. *Marcucci F.* Hepatitis viruses and non-Hodgkin limfoma, epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities // F. Marcucci, A. Melle // *Blood.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1762-1798.

СТОСОВНО ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З ГЕРПЕС-ВІРУСНОЮ СУПЕРІНФЕКЦІЄЮ

Ніколаєнко-Камішова Т. П., Мусієнко Т. Л.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
КЗ «Богатопрофільна міська клінічна лікарня № 4 ОДА», Дніпро

У більшості пацієнтів стан імунодефіциту посилюється приєднанням цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ); при цьому відмічається різноманіття клінічних проявів і різний ступінь тяжкості стану пацієнтів, а при реінфікуванні посилюються прояви астенизації та інтоксикації, підвищується вірогідність виникнення онкологічних захворювань. Для діагностики ЦМВІ використовують методи з виявленням специфічних антитіл класу *IgM*, *IgG* і *IgA* та детекцію ДНК ЦМВ методом ПЛР у різному клінічному матеріалі. Комплексне лікування проводиться протівірусними препаратами, специфічним антицитомегаловірусним імуноглобуліном, інтерферонами, інтерферонагенами і антибактеріальними засобами (зважаючи на часте приєднання бактерійних ускладнень). Розглянуто клінічний випадок.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, імунодефіцитний стан, лабораторна діагностика, лікування, клінічний випадок.

ON THE FEATURES OF THE CLINICAL-AND-LABORATORY STATE OF PATIENTS WITH THE HERPESVIRAL SUPER-INFECTION

Nikolayenko-Kamyshova T. P., Musienko T. L.
“Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine” SE
“City Multi-field Clinical Hospital No 4 RSA” CI, Dnipro.

At most patients the state of immunodeficiency is aggravated by joining of cytomegaloviral infection (CMVI). The variety of clinical manifestations and different degree of the patients' state aggravation are thus marked. Under reinfection the manifestations of asthenia and intoxication increase, the probability of origin of oncologic diseases rises. For the CMVI diagnostics they use methods with the exposure of specific antibodies of class of *IgM*, *IgG* and *IgA*, and detecting DNA of CMV with the PCR method in a different clinical material. Complex treatment is carried out with antiviral drugs, specific anti-cytomegalovirus immunoglobulin, interferon, interferonogen and antibacterial facilities (due to the frequent joining of bacterial complications). A clinical case is taken apart.

Keywords: cytomegaloviral infection, immunodeficiency, laboratory diagnostics, treatment, clinical case

Николаенко-Камышова Татьяна Петровна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры пропатографии и иммунологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», врач высшей категории, ординатор областного гематологического центра КУ «Городская многопрофильная клиническая больница № 4» ОДА, Днепр.

Мусиенко Татьяна Леонидовна – врач иммунолог-лаборант высшей категории иммунологической лаборатории КУ «Городская многопрофильная клиническая больница № 4» ОДА, Днепр.
dr.nik4@rambler.ru