

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© Т. В. Хижняк¹, Ю. С. Астахов², А. Г. Рахманова³

¹ Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург

² Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ За 5 лет обследованно 1915 больных ВИЧ-инфекцией, выявлено 590 (30,8 %) с офтальмопатологией. На стадии острой ВИЧ-инфекции 2В ($CD_4 > 500$ клеток/мл) офтальмопатология выявлена у 16,7 % пациентов и была вызвана только вирусом простого герпеса. На стадии 4А и 4Б ($CD_4 330 \pm 130$ клеток/мл) патология органа зрения разнообразна, но диагностирована лишь в 7,1 % случаев, что обусловлено тормозящим действием проводимой антиретровирусной терапии на прогрессирование основного заболевания. На стадии ВИЧ-инфекции 4В ($CD_4 < 200$ клеток/мл) патологии органа зрения выявлена в 23,8 % случаев, несмотря на проводимую антиретровирусную терапию, что связано с наиболее выраженным иммунодефицитом у этих больных. Установлено отчетливое положительное влияние антиретровирусной терапии на частоту офтальмопатологии.

✧ **Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, офтальмопатология.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ВИЧ-инфекция превратилась в бедствие для человечества. В мире насчитывается свыше 40 млн ВИЧ-инфицированных человек [4]. На 01.07.08 в Санкт-Петербурге зарегистрировано 33344 жителя, страдающего ВИЧ-инфекцией [4]. Показатель ее распространенности в нашем городе на 100 тыс. населения превышает среднероссийский показатель примерно в 2,5 раза — 686,8 против 260,8 [4]. ВИЧ-инфекция характеризуется многолетним течением, прогрессирующим снижением иммунитета, приводящим к развитию тяжелых форм оппортунистических заболеваний [16], в том числе с поражением оболочек глазного яблока, зрительного нерва и защитного аппарата глаза.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить частоту выявления патологии органа зрения у ВИЧ-инфицированных, дать нозологическую характеристику этим заболеваниям в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и от терапии основного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2003 по 2007 г. на базе инфекционной больницы имени С. П. Боткина нами осмотрено 1915 пациентов с ВИЧ-инфекцией; патология органа зрения (ПОЗ) выявлена у 590 из них (30,8 %). Извест-

но, что наиболее часто ПОЗ у ВИЧ-инфицированных вызывается вирусами (простого и опоясывающего герпеса, цитомегаловирусом и ретровирусом ВИЧ), протозойной инфекцией (токсоплазмозом), грибами (криптококкозом), бактериальной туберкулезной и стафилококковой инфекцией. Реже встречаются новообразования — саркома Капоши, лимфома и другие [15–17]. Столь широкий спектр возможных патологических изменений требует детального обследования каждого пациента.

На базе больницы созданы дневной стационар и специализированное отделение, где осуществляются комплексное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов и наблюдение за ними различными специалистами, в том числе и консультантом-офтальмологом. Необходимость офтальмологического осмотра определялась как лечащим врачом, так и наличием жалоб пациента на снижение зрительных функций, а также перед назначением антиретровирусной терапии (АРВТ) с целью подбора более эффективной схемы лечения [15, 16]. Кратность осмотров в рамках диспансерного наблюдения зависела от стадии заболевания [15].

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали данными лабораторных исследований — иммунофлюоресцентным методом и методом иммунного блота на анти-ВИЧ IgG. Для уточнения стадии ВИЧ-инфекции исследовали иммунный статус с определением количества CD_4 -лимфоцитов методом моноклональных антител.

Таблица 1

Наиболее часто применяемые антиретровирусные препараты

Ингибиторы обратной транскриптазы		Ингибиторы протеазы
Нуклеозидные	Ненуклеозидные	
1. АЗТ (Зидовудин) Glaxo-Wellcome 2. Ставудин (Зерит) Bristol-Myers Squibb 3. Диданозин (Видекс) Bristol-Myers Squibb 4. Ламивудин (Эпивир) Glaxo-Wellcome 5. Комбивир (Зидовудин+Ламивудин) GlaxoSmithKline	1. Ифавиренц (стокрин) Merck Sharp & Dohme B. V. 2. Невирапин (вирамун) Boehringer Ingelheim	1. Калетра (лопинавир+ритонавир) (Abbott Laboratories) 2. Атазанавир (преатаз) Bristol-Myers Squibb

Офтальмологическое обследование включало в себя определение остроты зрения по таблицам Сивцева—Головина и рефрактометрии субъективным методом, биомикроскопию, офтальмоскопию (прямой офтальмоскоп Бета-200), в большинстве исследований применяли медикаментозный мидриаз (0,5 % мидриацил, Алкон).

Для установления этиологии офтальмологических заболеваний выполняли комплекс лабораторных исследований, в том числе определение иммуноглобулинов класса М и G к цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, токсоплазмозу, а также обнаружение ДНК и РНК методом полимеразной цепной реакции в различных биологических жидкостях. Подобные исследования крови, мочи, ликвора проводились и для диагностики других инфекций. Аллергические пробы (с токсоплазмином, поливалентной герпетической вакциной) не ставили из-за наличия противопоказаний (снижение иммунитета, тяжести общего состояния больных). Этиологию офтальмогерпеса (ОГ) устанавливали с учетом анамнеза, чувствительности роговицы, данных биомикроскопии и офтальмоскопии. Диагноз ЦМВ-ретинита подтверждали при типичной офтальмологической картине — наличии очагов ретинального некроза с геморрагиями, преимущественно по ходу крупных ретинальных сосудов [4, 6, 7, 8, 12, 15, 16]. Диагноз туберкулеза глаза устанавливали по характерным клиническим офтальмологическим признакам [9, 18] совместно с фтизиатром. Здесь следует подчеркнуть, что применялось не пробное диагностическое, а комплексное лечение туберкулеза с использованием нескольких туберкулостатиков, в том числе рифампицина, в связи с тяжелым течением туберкулеза легких или других органов; местно проводилось симптоматическое лечение. Перед применением противотуберкулезных препаратов проводили туберкулинодиагностику. Криптококкоз устанавливали при выявлении криптококков в ликворе. Диагноз опухоли подтверждали на основе гистоморфологического исследования биоптата.

Большинству больных применяли антиретровирусную терапию. В основе назначения противовирусных средств лежало воздействие на механизмы репликации ВИЧ. Среди используемых препаратов предпочтение отдавалось сочетанию ингибитора обратной транскриптазы с ингибиторами протеазы в различных комбинациях (табл. 1).

Для лечения ЦМВ-ретинита препаратом выбора являлся ганцикловир (цимевен), применявшийся внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела курсом 14 дней, с параллельным введением в стекловидное тело в дозе 2–2,5 мг (!) еженедельно, что привело к отчетливому положительному эффекту. Больным с ОГ в виде кератоиридоциклита назначали ацикловир в таблетках по общепринятой схеме, субконъюнктивально — полудан, инстилляции противовирусных препаратов по стандартной схеме. При выявлении менингита дополнительно внутривенно вводили ацикловир. При обнаружении хориоретинита туберкулезной этиологии общую специфическую терапию дополняли дексаметазоном субконъюнктивально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В мировой практике используется классификационная система ВИЧ-инфекции по CDC, 1993 г. В ней выделяют три клинические категории: А, В и С. К категории А относятся острая и бессимптомная ВИЧ-инфекция, а также персистирующая генерализованная лимфоаденопатия, длительностью больше трех месяцев.

В российской классификации ВИЧ-инфекции (2001–2002) [15] выделены следующие стадии клинического течения ВИЧ-инфекции: 1 — стадия инкубации, 2 — стадия первичных проявлений (2А — бессимптомное течение, 2Б и 2В — стадии острой ВИЧ-инфекции, в том числе 2В — с присоединением оппортунистических заболеваний), 3 — субклиническая стадия; 4 — стадия вторичных заболеваний, имеет фазу прогрессирования и фазу ремиссии. В зависимости от массы тела, тяжести оп-

Таблица 2

Выявление патологии органа зрения на разных стадиях развития ВИЧ-инфекции (n = 1915)

Группы больных	Стадия ВИЧ-инфекции	Всего госпитализированных	Патология органа зрения	
			абс.	%
I	2В	48	8	16,7
II	4А–4Б	1650	117	7,1
III	4В	412	98	23,8
Итого		2110	223	10,6

Таблица 3

Основные нозологические формы патологии органа зрения на разных стадиях ВИЧ-инфекции

Нозологические формы	Всего больных	Стадия острой ВИЧ инфекции 2В, абс.	Стадия вторичных заболеваний	
			4А–4Б, абс.	4В, абс.
Офтальмогерпес	144	8	94	42
ЦМВ-ретинит	18	—	5	13
Лимфопролиферативные заболевания (лимфома и др.)	15	—	3	12
Аденовирусная инфекция	15	—	10	5
Туберкулез глаза	11	—	3	8
Криптококкоз	9	—	—	9
Токсоплазмоз	8	—	—	8
ВИЧ-ангиоретинопатия	2	—	2	—
Саркома Капоши	1	—	—	1
Всего больных	223	8	117	98

портунистической патологии выделяют: 4А, 4Б и 4В. Пятая — терминальная стадия.

С учетом выявленной патологии органа зрения только на 2В и 4 стадиях все пациенты разделены на три группы (табл. 2).

Сразу подчеркнем, что в таблицу 2 включены 2110 госпитализированных пациентов. Пациенты с ВИЧ-инфекцией 2А, 2Б и на субклинической стадии не вошли, так как патологии, связанной как с ретровирусными, так и оппортунистическими заболеваниями у них не выявлено. Отсутствие патологии, обусловленной иммунодефицитом в стадиях 2А, 2Б и субклинической стадии, согласуется с данными литературы [15]. С этими пациентами были проведены беседы о вероятности возникновения той или иной ПОЗ в дальнейшем и о необходимости повторных обращений к офтальмологу при появлении первых жалоб. Как следует из таблицы 1, в группу I вошли 48 больных на стадии первичных заболеваний 2В; ПОЗ диагностирована у 8 из них (16,7 %). Столь высокий процент, вероятно, обусловлен тем, что эти пациенты еще не были охвачены АРВТ. У большинства пациентов этой группы герпетическая инфекция послужила поводом к госпитализации и выявлению ВИЧ-инфекции. Группа II — самая многочисленная, включала 1650 пациентов на стадиях 4А–4Б. Следует отметить, что почти

все они были обследованы на фоне более или менее длительного применения АРВТ. ПОЗ выявлена лишь у 117 человек (7,1 %), что, по-видимому, свидетельствует об эффективности широкого применения АРВТ. Группа III состояла из пациентов на 4В стадии (стадии СПИДа), имеющих наиболее выраженные нарушения иммунитета. В этой группе ПОЗ встречалась заметно чаще (23,8 %), чем во второй (7,1 %), несмотря на проводимую АРВТ, в связи с более глубоким иммунодефицитом. На этой стадии развития ВИЧ-инфекции пациенты нуждаются в более частых и детальном осмотрах офтальмологом.

Структура поражения органа зрения в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции представлена в таблице 3. Как видно из таблицы, для стадии острой инфекции характерно отсутствие тяжелой офтальмологической патологии. Поводом к осмотру являлся ОГ, вызванный вирусом простого герпеса. В результате обследования диагностирован герпетический кератит или иридоциклит в сочетании с блефароконъюнктивитом, протекающими благоприятно при своевременном начале лечения. Эта закономерность отражена и в литературе [1, 6, 10, 11, 14, 18].

Офтальмопатология на стадии вторичных заболеваний разнообразна и обусловлена как ретровирусом, так и оппортунистическими инфекциями. Как следует

Таблица 4

Структура этиологии хориоретинитов у ВИЧ-инфицированных пациентов

Этиология хориоретинитов	Всего больных	
	абс.	% от общего числа больных с ПОЗ (n = 590)
ЦМВ-инфекция	18	3,1
Бактериальный сепсис	16	2,7
Туберкулез	11	1,9
Токсоплазмоз	8	1,4
Неясной этиологии	6	1,0
Всего	59	10

из таблицы 3, ПОЗ достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась на 4В стадии. У пациентов, преобладал ОГ средней степени тяжести, длительность госпитализации составляла 4,5 недели. Однако у части больных клиническое течение было тяжелым, в том числе у 16 (9,9 %) при менингоэнцефалите. Клиническое ухудшение сопровождалось негативной иммунологической динамикой, что соответствует данным литературы [6, 7].

Следует отметить, что санация ликвора обеспечивалась курсом ацикловира внутривенно. В 4 (2,5 %) случаях имел место панувеит. На фоне АРВТ у 3 из них удалось восстановить зрительные функции до исходного уровня, для долечивания они были переведены на дневное отделение стационара. На фоне генерализованной герпесвирусной инфекции в сочетании с кератоиридоциклитом у 2 (3,2 %) из 62 пациентов отмечено снижение зрения до неправильной светопрозрачности. Несмотря на проводимую общую и местную специфическую терапию, добиться улучшения прозрачности оптических сред не удалось. У 6 (9,7 %) человек имелся рецидив ОГ, они были пролечены повторно. Непрерывнорецидивирующий характер течения ОГ приводил к увеличению глубины и площади поражения структур глаза, что повышало риск снижения уровня зрения. На это указывают и другие авторы [5, 6, 9]. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении как у офтальмолога, так и у инфекциониста.

Частота выявленных хориоретинитов у больных ВИЧ-инфекцией отражена в таблице 4. Доля этой патологии составляет 10 % от числа всех осмотренных.

В группе с ПОЗ 70 % пациентов находились на АРВТ, а в 4В стадии ее получали 90 %. Несмотря на комплексную терапию, удельный вес ЦМВ-ретинитов составил 3,1 %. Эта патология обнаруживалась как у пациентов, впервые выявленных поздно, на стадиях вторичных заболеваний 4А–В, так и у находящихся на диспансерном наблюдении и получающих АРВТ.

По данным литературы, прогноз для зрения при ЦМВ-ретините без применения АРВТ неблагоприятен в связи с генерализацией инфекции [6, 7, 8,

10]. Согласно данным литературы [2, 10, 15, 16], использование АРВТ позволяет повысить количество CD_4 -лимфоцитов в организме и этим свести на нет вероятность развития оппортунистических инфекций, следовательно, избежать осложнений, угрожающих слепотой.

В целом, несмотря на все достижения по организации лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, у части из них имеющаяся ПОЗ неизбежно приводит к слепоте. Практическая слепота выявлена у 12 из 223 человек (5,4 %), из них у 4 больных — на фоне ОГ, у 3 — на фоне токсоплазмоза, еще у 3 — при хориоретините неясной этиологии и у 2 — на фоне заболеваний центральной нервной системы в связи с развитием атрофии зрительных нервов.

ВЫВОДЫ

1. Патология органа зрения, выявленная при осмотре ВИЧ-инфицированных пациентов, составляет 30,8 %.
2. На стадии острой ВИЧ-инфекции 2В офтальмопатология выявлена у 16,7 % пациентов и была вызвана вирусом простого герпеса. Столь высокая частота ПОЗ у этих больных объясняется отсутствием применения АРВТ.
3. При ВИЧ-инфекции на стадии 4А и 4В специфическая патология органа зрения диагностирована лишь в 7,1 % случаев, что обусловлено тормозящим действием проводимой антиретровирусной терапии на прогрессирование основного заболевания.
4. На стадии ВИЧ-инфекции 4В специфическая патология органа зрения выявлена в 23,8 % случаев, несмотря на проводимую АРВТ, что связано с наиболее выраженным иммунодефицитом у этих больных.
5. Полученные результаты подтверждают необходимость широкого применения АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией, что облегчает тяжесть течения основного заболевания и оказывает положительное влияние на частоту и степень выраженности офтальмопатологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Афони́на Л. Ю., Рахманова А. Г., Пархоменко С. И. и др. Особенности течения варицелла-зостер-вирусной-инфекции на фоне ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция / Рахманова А. Г. — СПб.: Изд-во ССЗ, 2000. — С. 202–210.
- ВИЧ-инфекция и СПИД: Клинические рекомендации / Под ред. В. В. Покровского — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.
- Жолобов В. Е., Дворак С. И., Волкова Г. В. Особенности течения эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // Альманах «Инфекционные болезни — 2007 г.» / Под ред. А. А. Яковлева, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2008. — С. 154–160.
- Ильницкий В. А., Мануйлов Н. Н., Мелешенкова Т. И. Глазные проявления СПИД у населения республики Бурунди // Вестник офтальмологии. — 1990. — № 5. — С. 58–60.
- Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге». — Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. — СПб., 2008.
- Исаков В. А., Исаков Д. В. Герпес у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом // Герпесвирусные инфекции человека / Под ред. В. А. Исакова — СПб.: СпецЛит, 2006. — С. 133–145.
- Каспаров А. А., Марченко Н. Р. Клиника и лечение герпесвирусных поражений глаза при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) // Вестник офтальмологии. — 1994. — № 4. — С. 35–37.
- Каспаров А. А., Марченко Н. Р. Опыт лечения герпесвирусных поражений глаза при инфекции вирусом иммунодефицита человека // Актуальные проблемы офтальмологии. — 1996. — С. 227–230.
- Комплексное лечение туберкулеза глаза: пособие / Устинова Е. И., Астахов Ю. С., Батаев В. М. и др. — СПб., 2005. — 34 с.
- Краснов М. М., Марченко Н. Р. Вирусные поражения органа зрения при инфекции вирусом иммунодефицита человека // Вестник офтальмологии. — 1998. — № 5. — С. 35–39.
- Марченко Н. Р. Вирусные поражения органа зрения при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) // Актуальные проблемы офтальмологии. — 1999. — С. 254–258.
- Марченко Н. Р. Диагностика и лечение поражений глаза при инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ): Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 25 с.
- Марченко Н. Р., Шахильдян В. И., Шипулина О. Ю., Кравченко А. В. Вирусные поражения органа зрения у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 5. — С. 36–38.
- Нурмухамедова Е. Поражение глаз при ВИЧ-инфекции // Русский медицинский журнал. — 1999. — Т. 7, № 1. — С. 27–29.
- Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под ред. В. В. Покровского. 2-е издание, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
- Рахманова А. Г., Виноградова Е. Н., Воронин Е. Е., Яковлев А. А. ВИЧ-инфекция. — СПб., 2004. — 696 с.
- Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Герпесвирусные и ВИЧ-инфекции. — СПб., 1995. — 50 с.
- Устинова Е. И. Организация выявления, диагностики и лечения туберкулеза глаз (вопросы интеграции общей лечебной и фтизиатрической сети) // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 31–38.
- Cunningham E. T., Margolis T. P. Ocular manifestation of HIV infection // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 236–244.

OPHTHALMIC INVOLVEMENT ASSOCIATED WITH THE STAGE OF HIV-INFECTION

Khijniak T. V., Astakhov Yu. S., Rakhmanova A. G.

✧ **Summary.** During a period of 5 years, 1,915 HIV-infected patients were examined. Ophthalmic involvement was found in 590 (30.8 %). At the acute HIV-infection stage 2B ($CD_4 > 500$ cells/ml), 16.7 % of patients had ophthalmic involvement which was caused only by herpes simplex virus. At stages 4A and 4B ($CD_4 330 \pm 130$ cells/ml), there was various ophthalmic involvement, but it was diagnosed only in 7.1 % of cases because of the inhibiting action of antiretroviral therapy on the underlying disease progression. At HIV-infection stage 4C ($CD_4 < 200$ cells/ml), ophthalmic involvement was found in 23.8 % of cases, in spite of antiviral therapy, due to more pronounced immunodeficiency in these patients. A clear beneficial effect of antiretroviral therapy on ophthalmic involvement prevalence was established.

✧ **Key words:** HIV-infection, ophthalmic involvement.

Сведения об авторах:

Хижняк Тамара Вадимовна — врач-офтальмолог, Городская инфекционная больница № 30 имени С. П. Боткина, 193167, Санкт-Петербург, Миргородская ул., д. 3/4. E-mail: tamarakhiznyak@mail.ru.

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Рахманова Аза Гасановна — д. м. н., профессор, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, зам. главного врача Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: rahmanova.epid@mail.ru.

Khijniak Tamara Vadimovna — ophthalmologist, City infection hospital № 30 named after S. P. Botkin, 193167, St. Petersburg, Mirgorodskaya str., 3/4. E-mail: tamarakhiznyak@mail.ru.

Astakhov Yuriy Sergeevich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Rakhmanova Aza Gasanovna — doctor of medical science, professor, chair of infectious diseases and epidemiology, I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, deputy head of the center for AIDS prevention and disease control, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8, building 16. E-mail: rahmanova.epid@mail.ru.