

## НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ РЕТИНИТАМИ НА ФОНЕ СИНДРОМА ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

*Национальный центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммунодефицита, цитомегаловирусный ретинит, прогрессирующий наружный ретинальный некроз

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – ретровирус, при инфицировании которым, со временем, развивается синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД). СПИД – это состояние, характеризующееся разрушением иммунной системы организма, что приводит к развитию оппортунистических инфекций и онкологических заболеваний. ВИЧ передается парентеральным путем: при переливании крови, половых контактах, через медицинские инструменты. Вирус поражает клетки иммунной системы – Т-хелперы (CD4+ клетки). При снижении уровня этих клеток ниже 200 кл/мм<sup>3</sup> (при норме 600-1500 кл/мм<sup>3</sup>), развиваются симптомы, чаще связанные с оппортунистическими инфекциями, малигнизацией, общим недомоганием. Согласно данным ВОЗ, в 2016-м году около 36,7 миллионов человек в мире были заражены ВИЧ. Ежегодно в мире ВИЧ заражается около 2 миллионов человек.

После внедрения программы лечения ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии) в 1996-м году синдром приобретенного иммунодефицита перешел из разряда смертельных в разряд хронических заболеваний [1]. Благодаря данной терапии пациенты могут поддерживать иммунокомпетентное состояние на протяжении десятилетий [2].

В связи с широким распространением ВИЧ и длительным течением заболевания, все более актуальным становится лечение инфекционных заболеваний, связанных с иммунодефицитным состоянием.

Глазная патология при ВИЧ-инфицировании развивается в 20-40% случаев, и зависит от многих факторов, прежде всего от количества CD4+ лимфоцитов в крови. К глазным патологиям, связанным со СПИД-ом, относятся ретиниты, вызванные оппортунистическими инфекциями, такими как, вирусы герпеса: вирус простого герпеса I и II (ВПГ-I, ВПГ-II), вирус вариоцелла зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ); а также токсоплазма, пневмоциста и т.д. [3, 4].

Цитомегаловирусный (ЦМВ) ретинит – это наиболее распространенная патология, ассоциированная с ВИЧ [5] Следующим по частоте и наиболее тяжелым по течению является прогрессирующий наружный ретинальный некроз (ПНРН), вызванный ВВЗ. Данный ретинит имеет наиболее неблагоприятный прогноз и в 90% случаев приводит к разрывам и регматогенной отслойке сетчатки [6]. До внедрения ВААРТ ЦМВ-ретинит встречался у 15-40 % ВИЧ-инфицированных пациентов и сочетался с высокой смертностью. По данным разных авторов в среднем наблюдалось от 51,7 до 97,67 смертельных случаев из 100 пациентов с ЦМВ ретинитом [7].

В настоящее время вирусные ретиниты, ассоциированные со СПИД-ом возникают чаще при самопроизвольном прекращении ВААРТ, либо при невыявленном ВИЧ-инфицировании. Благодаря своевременному лечению удается сохранить не только жизнь пациента, но и зрительные функции.

**Цель** – анализировать результаты лечения пациентов с вирусными ретинитами на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита.

### **Материалы и методы**

За период с 2015-го по 2018-й годы в Национальном Центре офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой было обследовано 54 пациента с ВИЧ инфекцией, из них у 11 пациентов (18,5%) были выявлены вирусные ретиниты, связанные со СПИД-ом.

Всем пациентам были проведены стандартные офтальмологические исследования: визометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего и заднего отрезка глаза. Кроме того, пациентам были проведены специальные методы исследования, такие как цветное фотографирование глазного дна, а также оптическая когерентная томография сетчатки (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditech, USA). При участии Республиканского центра по борьбе со СПИД-ом было выявлено состояние иммунной системы пациентов на момент развития ретинитов. В частности, значение количества CD4+ лимфоцитов в крови.

**Результаты**

Средний возраст пациентов с ретинитом составил 37,3±7,1 лет. Среди них пациентов женского пола 7, мужского 4. Средняя острота зрения пациентов при поступлении составляла 0,38±0,34. Период наблюдения составил от 2-х до 34-х месяцев. У 10-и пациентов наблюдался двусторонний ретинит, лишь у 1 пациентки – односторонний (21 глаз). У 8-и пациентов на основе характерной клинической картины и течения заболевания был поставлен диагноз ЦМВ-ретинита (15 глаз), у остальных 3-х пациентов – ПНРН (6 глаз) (таб. 1и 2).

Регматогенная отслойка сетчатки наблюдалась в 9-и глазах (42,8%) 7-и пациентов. Из них 5 глаз 3-их пациентов с диагнозом ПНРН. У 3 пациентов с ЦМВ ретинитом унилатеральная отслойка сетчатки наблюдалась при первичном обращении в клинику. У 1 пациентки отслойка сетчатки произошла на фоне активной терапии.

В среднем количество CD4+ клеток в крови пациентов составило 67.1 кл/ мм<sup>3</sup> ± 52.3 кл/ мм<sup>3</sup> (19 – 149 кл/ мм<sup>3</sup>).

Всем пациентам, помимо антиретровирусной терапии был назначен препарат ганцикловир внутривенно в дозировке 5 мг/кг каждые 12 часов в течении 7 дней, с последующим снижением частоты до 5мг/кг/сут в течении 10 дней. Однако, по причине высокой стоимости препарата у некоторых пациентов препарат был заменен на ацикловир, менее эффективный в отношении ЦМВ и ВВЗ (таб.1). В качестве дальнейшей, поддерживающей, терапии пациентам был назначен валацикловир внутрь в дозировке 1500 мг/сут в течении от 3-х до 6-и месяцев. 5 пациентов после начала терапии и стабилизации процесса самопроизвольно прекратили прием препарата, что привело к рецидиву болезни и развитию отслойки сетчатки в 5-и глазах 3-их пациентов. Одному пациенту с диагнозом прогрессирующий некроз сетчатки ганцикловир был введен интравитреально в дозировке 4мг/0.01 мл. 2-м пациентам (3 глаза) была произведена операция pars plana витректомиа с интравитреальным введением ганцикловира и тампонадом витреальной полости силиконовым маслом. В остальных 6-и глазах с отслойкой сетчатки прогноз хирургического вмешательства на момент обращения был расценен как бесперспективный. У одной пациентки с ЦМВ ретинитом после начала терапии ВААРТ, а также приема ганцикловира на фоне улучшения состояния глазного дна произошло обострение воспалительной реакции в виде витриита. В данном случае были применены местные противовоспалительные капли (Prednisolon 1%). В 5-и глазах 4-х пациентов в конечном итоге развился полный некроз сетчатки и атрофия зрительного нерва, с остротой зрения от неправильной светопроекции до нуля. В остальных 16-и глазах наблюдалось сохранение, и, даже, улучшение остроты зрения (рис.1). В среднем, конечная острота зрения всех пациентов составила 0,36±0,35.

Таблица 1

**Данные пациентов с ЦМВ ретинитом при поступлении и после проведенной терапии**

Пациенты	Возраст	Пол	CD4+ клетки	Диагноз	Лечение	Зрение до	Зрение после	Период наблюдения
1	30	ж	47	OU:ЦМВ-ретинит; OS:отслойка сетчатки	Ганицикловир в/в OS; ганцикловир и/в	OD 0,2 OS 0,005	OD 0,4 OS 0,01	4 месяца
2	30	ж	137	OS:ЦМВ-ретинит	Ганцикловир в/в; Валацикловир per os	OD 0,01 OS 1,0	OD 0,1 OS 1,0	12 месяцев
3	37	м	21	OU: ЦМВ-ретинит	Ганицикловир в/в Валацикловир per os	OD 1,0 OS 0,2	OD 0,8 OS 0,1	2 месяца
4	33	ж	26	OU:ЦМВ-ретинит OD:Отслойка сетчатки	Ганцикловир в/в Валацикловир per os	OD 0,6 OS PL	OD 0,7 OS PL	28 месяцев
5	46	ж	75	OU: ЦМВ-ретинит	Валацикловир per os	OD 0,4 OS 0,8	OD 0,5 OS 0,8	8 месяцев
6	48	м	22	OU:ЦМВ-ретинит	Ганицикловир в/в Валацикловир per os	OD 0,5 OS 0,001	OD 0,6 OS 0,02	2 месяца
7	35	м	56	OU:ЦМВ-ретинит OS:отслойка сетчатки	Ацикловир в/в и per os	OD 0,9 OS pl	OD 0,8 OS pl	6 месяцев
8	37	м	43	OU:ЦМВ-ретинит	Ацикловир в/в и per os	OD 0,6 OS 0,01	OD 0,5 OS pl	2 месяца

Таблица 2

**Данные пациентов с ПНРН  
при поступлении и после проведенной терапии**

пациенты	Возраст	Пол	CD4+ клетки	Лечение	Диагноз	Зрение до	Зрение после	Период наблюдения
1	32	ж	19	OU: ПНРН OU: отслойка сетчатки	Ацикловир в/в OS: PPV + ганцикловир и/в	OD 0,03 OS 0,2	OD 0 OS 0	34 месяца
2	46	ж	108	OU: ПНРН OU: отслойка сетчатки	Ацикловир в/в OU: PPV + ганцикловир и/в	OD 0,5 OS 0,3	OD 0,05 OS 0,05	4 месяца
3	34	ж	149	OU: ПНРН OS: отслойка сетчатки	Ацикловир в/в	OD 0,8 OS 0,01	OD 0,8 OS pl	2 месяца

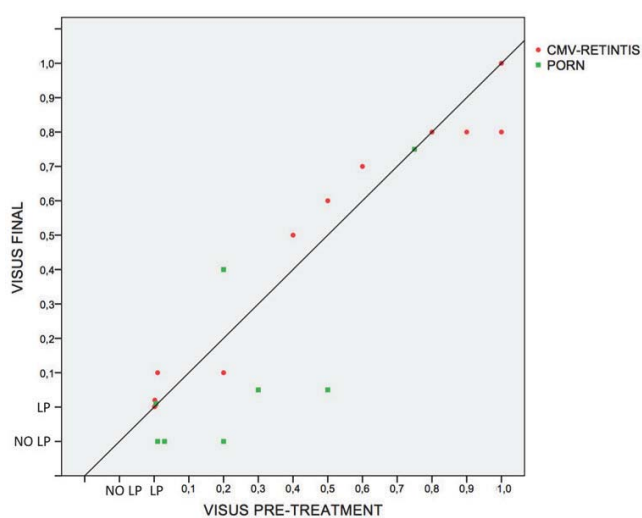


Рис. 1. Показатели остроты зрения пациентов до и после проведенной терапии

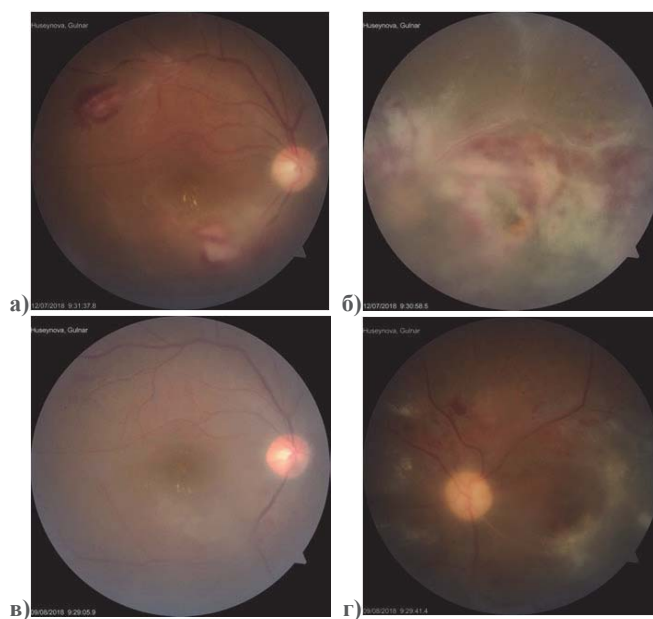


Рис.2. Пациентка Г. Г., 30 лет. Диагноз: OU ЦМВ-ретинит. Острота зрения при поступлении: а) OD=0.2; б) OS=счет пальцев у лица. Количество CD4+ составил 47 кл/мм<sup>3</sup>. в), г) состояние глазного дна после внутривенного применения ганцикловира, а также интравитреального введения ганцикловира в левый глаз. Острота зрения после лечения: в) OD=0.4; г) OS=0.01

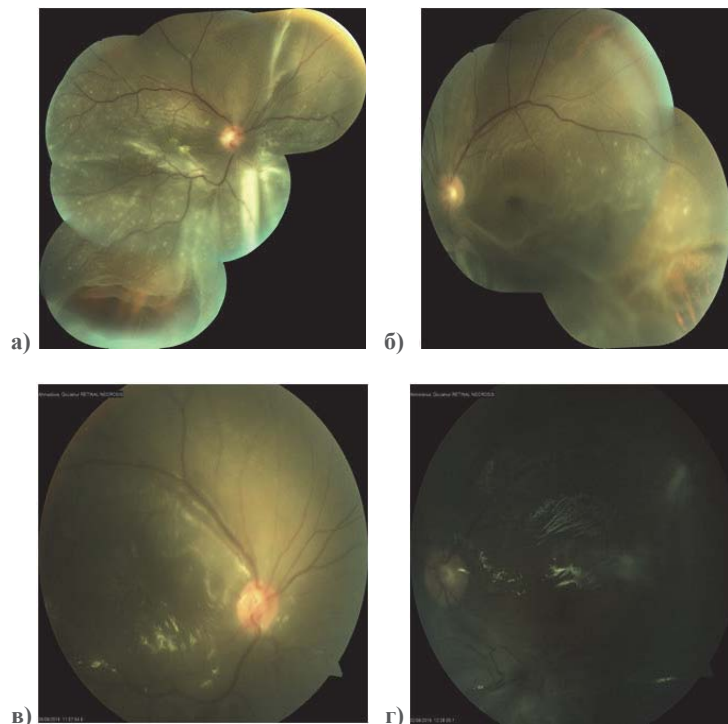


Рис. 3. Пациентка А. Г., 45 лет. Диагноз: OU ПНРН. Регматогенная отслойка сетчатки. Острота зрения при поступлении: а, б) OU=0.05. После проведения операции pars plana витректомии с интравитреальным введением Ganciclovir и тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Острота зрения после операции: в) OD=0.1; г) OS=0.05

### Обсуждение

Как было сказано выше, до внедрения в медицину ВААРТ частота вирусных ретинитов сетчатки была достаточно высока и составляла, по данным разных авторов, 20-40% [1-3]. В нашем исследовании частота пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых выявлен вирусный ретинит также высока, и составляет 20,3%. Это, возможно, связано с низкой обращаемостью пациентов в медицинские учреждения, а также нерегулярным приемом препаратов против ВИЧ. Развитие инфекционных осложнений при ВИЧ-инфицировании возникает при значительном снижении уровня CD4+ лимфоцитов-хелперов до критического уровня, ниже 200 кл/мм<sup>3</sup>. У всех пациентов, вошедших в наше исследование, данный показатель, действительно, был ниже 200. Например, сравнительно высокое значение CD4+ лимфоцитов – 137 кл/мм<sup>3</sup> наблюдалось у пациентки с односторонним цитомегаловирусным ретинитом. У пациентки с минимальным значением CD4+ лимфоцитов – 19 кл/мм<sup>3</sup> наблюдался двусторонний ПНРН, осложнившийся двусторонней отслойкой сетчатки и полной слепотой, которая развилась, несмотря на хирургическое вмешательство.

Ретиниты, как ЦМВ, так и ПНРН, имеют агрессивное течение и, при отсутствии лечения, могут привести к слепоте. Наиболее частым осложнением является развитие регматогенной отслойки сетчатки. По данным различных авторов, при ЦМВ-ретините данное осложнение развивается в 25-50% случаев, а при ПНРН в 90% случаев. В нашем исследовании отслойка наблюдалась в 83,3% глаз с ПНРН, и 20% пациентов с ЦМВ-ретинитом, причем, в основном, в случаях отказа от терапии, либо самопроизвольного ее прекращения.

Всем пациентам с выявленными ретинитами был назначен Ганцикловир.

Ганцикловир – противовирусный препарат, используемый для лечения цитомегаловирусных ретинитов у пациентов со значительным снижением иммунитета [8]. Этот препарат также эффективен при лечении заболеваний, вызванных вирусами герпеса. При ЦМВ ретинитах ганцикловир назначается в дозировке 5 мг/кг каждые 12 часов в течении недели, с последующим снижением до 5мг/кг каждые 24 часа до стабилизации ретинита [9]. Несмотря на хороший эффект препарата, несвоевременное прекращение приема препарата может привести к рецидиву заболевания [10].

В литературе описаны случаи, когда при адекватной терапии ВААРТ в результате улучшения иммунного статуса на фоне улучшения клинической картины, возможно усиление воспалительной реакции глаза в виде появления витрита, эпиретинальных мембран, кистозного макулярного отека [11, 12]. В нашем исследовании данное явление наблюдалось у одной пациентки.

Лишь в 3-х глазах двоих пациентов регматогенная отслойка сетчатки была расценена как операбельная. Этим пациентам была произведена pars plana витректомиа с интравитреальным введением Ганцикловира и тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. В 2-х глазах одной пациентки после операции наблюдалась стабилизация процесса. Однако, у второй пациентки в результате полного некроза сетчатки и атрофии зрительного нерва зрение сохранить не удалось.

#### **Заключение**

В связи с распространением ВИЧ инфекции и инфекционных осложнений, связанных с ней все более актуальным становится своевременная диагностика и лечение вирусных ретинитов.

У ВИЧ-инфицированных пациентов глазные осложнения возникают при снижении уровня CD4+ клеток-хелперов ниже 200 кл/мм<sup>3</sup>. Постоянное поддержание иммунокомпетентного состояния достигается регулярным приемом антиретровирусных препаратов. Таким образом, в целях профилактики вирусных ретинитов необходим постоянный контроль уровня CD4+ клеток, а также регулярный прием препаратов против ВИЧ.

В случае развития вирусных ретинитов сетчатки, своевременное назначение ганцикловира, и других препаратов, эффективных при герпесвирусных инфекциях, способствует предотвращению развития таких тяжелых осложнений, как панретинальный некроз, регматогенная отслойки сетчатки, атрофия зрительного нерва.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Hammer S.M., Eron J.J., Reiss P. et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV-infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel, JAMA.2008, v.300(5), p. 555-570.
2. Holland G.N. AIDS and ophthalmology: the first quarter century // American Journal of Ophthalmology, 2008, v.145 (3), p 397-408.
3. Jabs D.A., Van Natta M.L., Holbrook J.T. et al. M.D. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Longitudinal study of the Ocular Examination results at enrollment // Ophthalmology, 2007, v.114(4), p.787-793.
4. Cunningham E.T. Jr., Margolis T.P. Ocular manifestations of HIV infection // English Journal of Medicine, 1998, v.339 (4), p. 236-244.
5. Hoover D.R., Peng Y., Saah A. et al. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression // Arch. Ophthalmol., 1996, v.114(7), p. 821-827.
6. Selliti T.P., Huang A.J., Schiffman J. et al. Association of herpes zoster ophthalmicus with acquired immunodeficiency syndrome and acute retinal necrosis // Am. J. Ophthalmol., 1993, v.116 (3), p. 297-301.
7. Holdbrook J.T., Jabs D.A., Weinberg D.V. et al. Studies of Ocular Complication of AIDS (SOCA) Research Group. Visual loss of patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy // Archive of Ophthalmology, 2003, v.121(1), p. 99-107.
8. Young S.H., Morlet N., Heery S., Hollows F.C., Coroneo M.T. High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis: the Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus retinitis Trial // Retina, 2004, v.24 (1), p.41-50.
9. Stewart M.W. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS // Clin. Ophthalmol., 2010, v.26(4), p. 285-299.
10. Whitcup S.M., Fortin E., Lindblad A.S. et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis // JAMA, 1999, v.282(17), p.1633-1637.
11. Robinson M.R., Reed G., Csaky K.G. et al. Immune recovery-uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy // Am. J. Ophthalmol., 2000, v.130(1), p.49-56
12. Karavellas M.P., Azen S.P., MacDonald J.C. et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors sequelae, and treatment outcomes // Retina, 2001, v.21(1), p.1-9.

## TƏCRÜBƏMİZDƏ QAZANILMIŞ İMMUNODEFİSİT SİNDROMU FONUNDA VİRUS RETİNİTLİ PASİYENTLƏRİN MÜALİCƏSİ

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan*

**Açar sözlər:** *insan immunodefisiti virusu, qazanılmış immun çatışmazlığı sindromu, sitomeqalovirus retiniti, progressivləşən xarici retinal nekroz*

### XÜLASƏ

**Məqsəd** – qazanılmış immun çatışmazlığı sindromu (QİÇS) fonunda virus retinitli pasiyentlərin müalicəsi nəticələrinin təhlili.

#### **Material və metodlar**

2015-2018 illər ərzində akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzində 54 nəfərdə insan immunodefisiti virusu (İİV) aşkar olunmuşdur. Onlardan 11 pasiyentdə (21 göz) QİÇS ilə əlaqədar retinit aşkar olunmuşdur (20,4%); 8 pasiyentə (15 göz) sitomeqalovirus (SMV) retiniti, 3 pasiyentə (6 göz) isə progressivləşən xarici retinal nekroz (PXRN) diaqnozu qoyulub.

#### **Nəticə**

Pasiyentlər daxil olarkən görmə itiliyinin orta göstəricisi  $0,39 \pm 0,35$  olmuşdur. Torlu qişanın reqmatogen qopması 7 pasiyentdə (9 göz, 40,2%) baş vermişdir: onlardan 3-də (5 göz) PXRN ilə əlaqədar nekrotizə olunmuş torlu qişa cırılmışdır; SMV retinitlə 3 pasiyentdə daxil olarkən bir gözlərində reqmatogen qopma; 1 pasiyentdə qopma aktiv müalicə zamanı yaranmışdır. Daxil olarkən qanda CD4+ hüceyrələrin orta sayı  $67,1 \text{ hüc/mm}^3 \pm 52,3 \text{ hüc/mm}^3$  (19-149 hüc/mm<sup>3</sup>) olmuşdur. Bütün pasiyentlərə yüksəkaktivli antiretrovirus terapiya ilə yanaşı 7 gün ərzində gündə 2 dəfə Ganciclovir 5 mq/kq dozasında, sonra gündə növbəti 10 gün ərzində 5 mq/kq və sonda 3-6 ay müddətinə peroral Valaciclovir gündə 1500 mq təyin edilmişdir. Reqmatogen qopma diaqnozu ilə 2 pasiyentdə (3 göz) pars plana vitrektomiya intravitreal Qanciklovir inyeksiyası və silikon tamponadası əməliyyatı aparılmışdır. Qopma ilə qalan 6 gözdə cərrahi müdaxilə perspektivsiz kimi dəyərləndirilmişdir. 4 pasiyentin 5 gözündə müalicəyə baxmayaraq torlu qişanın tam nekrozu və görmə sinirinin atrofiyası əmələ gəlmişdir. Qalan 16 pasiyentdə görmə itiliyi saxlanılmış və hətta artmışdır. Müalicədən sonrakı görmə itiliyin orta göstəricisi  $0,37 \pm 0,35$  olmuşdur.

#### **Yekun**

Son araşdırmalara əsasən İİV dünyada, o cümlədən, bizim ölkəmizdə geniş yayılmışdır. Ona görə İİV ilə əlaqədar viruslu retinitlərin müalicəsi çox aktual problemlərdən biridir. Vaxtında aparılmış müalicə korluğun qarşısını almağa kömək edir.

Karimov M.I., Rustambayova G.R., Madjidova S.R., Akhundova L.A.

## OUR EXPERIENCE IN OF TREATMENT OF PATIENTS WITH VIRAL RETINITIS AGAINST THE BACK GROUND OF THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

*National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** *human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, cytomegalovirus retinitis, progressive outer retinal necrosis*

### SUMMARY

**Aim** – to analyse the results of treatment of patients with viral retinitis against the back ground of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

**Material and methods**

During the period of 2015 – 2018 years 54 patients with HIV-infection were observed in National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva. Among them we revealed 11 patients (20.4%) with AIDS-related retinitis. 8 patients (15 eyes) had CMV-retinitis, 3 patients (6 eyes) – progressive Outer Retinal Necrosis (PORN).

**Results**

An average initial visual acuity of patients was  $0.39 \pm 0.35$ . 9 eyes of 7 patients (39.1%) had regmatogenous retinal detachment. 5 of them with PORN and tearing of necrotizing retina. 3 patients with CMV-retinitis had unilateral RD during the first visit. In one patient with CMV retinitis RD appeared during an active antiviral therapy. An average CD4+ cells count was  $67.1 \text{ cells/mm}^3 \pm 52.3 \text{ cells/mm}^3$  (19 – 149 cells/mm<sup>3</sup>). All the patients besides HAART were prescribed intravenous Ganciclovir dosing 5 mg/kg twice a day for 7 days, continuing with 5 mg/kg a day for the next 10 days, and then peroral Valaciclovir 1500mg/day for the next 3-6 months. One eye were injected Ganciclovir intravitreal in dosing 4 mg/0.01 ml. 3 eyes of two patients with RD had underwent pars plana vitrectomy with intravitreal ganciclovir injection and silicon oil tamponade. The prognosis of the surgery in the rest 6 eyes with RD was considered as low perspective. In 5 eyes total retinal necrosis and optic nerve atrophy developed. Visual acuities of these eyes were 0 to light perception. The rest 16 eyes had stable and even improved visual acuity. The average visual acuity after the treatment was  $0.37 \pm 0.35$ .

**Conclusion**

Recent studies showed that HIV infection is widely spread. So treatment of infectious complications of HIV such as viral retinitis is very important because on time treatment helps to prevent irreversible blindness

**Для корреспонденции:**

*Рустамбекова Гюнай Рустам кызы, старший лаборант отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой*

*Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.*

*Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37*

*E-mail: oftal.jurnal@eye.gov.az*