

УДК 616.988:578.825.12]-078.7:[616.981.3:578.828.6

Т.И. Долгих¹, О.И. Назарова²

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория Омской государственной медицинской академии (644043 г. Омск, ул. Ленина, 12), ²Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (644089 г. Омск, ул. 50 лет Профсоюзов, 119а)

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Ключевые слова: цитомегаловирус, иммунодефицит, лабораторные критерии.

Проведен анализ лабораторных тестов, используемых для установления активности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), в группах ВИЧ-инфицированных с половым и парентеральными путями передачи. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков чаще в лейкоцитарной взвеси обнаруживались ДНК или антигены цитомегаловируса, уровень которых коррелировал манифестацией ЦМВИ. Показана низкая эффективность серологических тестов для диагностики и прогнозирования течения этой инфекции. В качестве основных лабораторных критериев предложены серологические маркеры: иммуноглобулин М и, особенно, иммуноглобулин А, нарабатываемые к цитомегаловирусу, а также ДНК и антигены («ранние» белки), детектированные в лейкоцитарной взвеси при реакции иммунофлуоресценции и полимеразной цепной реакции.

В последние годы изменились частота и спектр вторичных заболеваний, возникающих в условиях иммуносупрессии у больных СПИДом [1, 3]. Во второй половине 80-х и начале 90-х годов XX века ВИЧ-инфицированные страдали в основном пневмоцистной пневмонией, распространенной саркомой Капоши и кандидозной инфекцией. В последние годы в России после туберкулеза основным вторичным заболеванием здесь является манифестная цитомегаловирусная инфекция, которая реактивируется в IV–V стадиях ВИЧ-инфекции с постепенным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [2–4].

Учитывая высокую инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) взрослого населения Омской области, представляет особый интерес установление диагностических и прогностических критериев активности цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц на фоне усугубления вторичного иммунодефицита.

Цель настоящей работы – определение лабораторных критериев активности ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материал и методы. В рандомизированное проспективное исследование были включены 287 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 16–59 лет (156 мужчин и 81 женщина), которые находились под диспансерным наблюдением в ОЦ СПИД. Диагноз «ВИЧ-инфекция» был выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов иммуноферментного анализа с подтверждением в им-

мунном блоттинге и сформулирован в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения (1996) и классификацией В.И. Покровского (2001).

ВИЧ-инфицированные были разделены на три группы в зависимости от пути передачи:

- 1-я группа – 151 человек, заразившийся парентеральным путем (за исключением лиц с немедицинским внутривенным потреблением наркотиков);
- 2-я группа – 86 человек, у которых установлен половой путь передачи инфекции;
- 3-я группа – 50 человек, потребителей инъекционных психотропных средств.

Для диагностики ЦМВ-инфекции были использованы следующие методы:

- иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий определять уровень и титр специфических иммуноглобулинов (Ig) G и M на основе использования рекомбинантных антигенов ЦМВ с помощью тест-систем производства НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород);
- реакция иммунофлуоресценции (РИФ), направленная на выявление антигенов – «ранних белков» ЦМВ при помощи набора «ЦМВ МоноСкан» (НПФ «Лабдиагностика», Москва);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения ДНК ЦМВ с применением ПЦР-тест-системы «АмплиСенсЦитомегаловирус» (ООО «Интерлабсервис», Москва).

На последнем этапе работы, для определения лабораторных маркеров активности, сыворотка крови пациентов тестировалась на наличие специфических антител класса IgA (методом иммунофлуоресценции на наборах Cytomegalovirus-IgA компании Euroimmun, Германия). Статистическая обработка данных проведена с использованием параметрических и непараметрических методов. Для выявления межгрупповых различий по количественным лабораторным признакам использовался t-критерий Стьюдента для малых выборок, по качественным клиническим признакам – критерий χ^2 . Для обнаружения связей между клиническими и иммунологическими признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. Серопозитивность к ЦМВ у ВИЧ-инфицированных лиц с парентеральным путем передачи,

Долгих Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующая ЦНИЛ ОГМА; тел.: 8 (3812) 37-03-42.

Таблица

Частота встречаемости маркеров активности ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц

Группа	ИФА (+)		Структура титров антител IgG (ИФА)						IgM (ИФА)		Антиген ЦМВ ¹		ДНК ЦМВ ²	
			1:100–1:400		1:800–1:1600		1:3200 и выше							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	151	100,0	20	13,2±2,7	23	15,2±2,9	108	71,6±3,6	23	15,2±2,9	7	13,4±4,7	4	3,4±1,7
2-я	78	90,6±3,1	8	9,3±3,4	9	10,5±3,6	108	70,8±4,0	12	15,3±4,0	1	3,4±3,3	2	2,5±1,7
3-я	50	100,0	6	12,0±4,5	9	18,0±5,4	35	70,0±6,4	11	22,0±5,8	19	38,0±6,8	23	46,0±7,0

¹ Определен в РИФ для 52, 29 и 50 пациентов из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.² Определен в лейкоцитах крови (ПЦР) для 115, 78 и 50 пациентов из 1, 2 и 3-й групп соответственно.

в том числе и у наркозависимых, составила 100%, а у лиц с половым путем передачи выявлена в 90,6±3,4% случаев (табл.). Среди ВИЧ-инфицированных, в том числе и наркозависимых, преобладали пациенты с высокими титрами специфического IgG, что могло свидетельствовать о нарастании активной циркуляции возбудителя. Существенную помощь при определении активной и первичной ЦМВ-инфекции оказывало выявление специфических IgM, которые встречались с одинаковой частотой в 1-й и 2-й группах (15,2±2,9 и 15,3±4,0% соответственно).

Повышение титров специфического IgG и наличие IgM не коррелировало с клинической симптоматикой, связанной с действием ЦМВ, в 96,5±1,4% случаев в 1-й группе, в 97,4±1,7% случаев во 2-й группе и у всех пациентов 3-й группы. Это подтверждает низкую диагностическую значимость таких лабораторных критериев активной репликации ЦМВ с развитием манифестной инфекции, как синтез ЦМВ-IgM и/или повышение титра специфического IgG. В связи с этим продолжался поиск наиболее оптимальных для мониторинга ЦМВ-инфекции серологических тестов, доступных для широкого практического использования. Предварительные данные, полученные на последнем этапе исследования, позволяли утверждать, что в качестве такого маркера может выступать ЦМВ-IgA. Это доказано наличием прямых корреляционных связей с результатами РИФ и/или ПЦР и развитием клинической симптоматики на фоне ВИЧ-инфекции и усугубления иммунодефицита ($r=0,44$; $r=0,49$; $r=0,56$, $p<0,05$).

Важная роль в оценке активности ЦМВ-инфекции принадлежит «прямым» методам лабораторной диагностики: наличие антигена ЦМВ (в РИФ) и/или детекция ДНК ЦМВ (методом ПЦР) при исследовании лейкоцитарной взвеси крови. Антиген в 1-й группе выявлялся в 3,9 раза чаще, чем во 2-й. У наркозависимых лиц антиген ЦМВ детектировался в 38,0±6,8% случаев, что достоверно выше, чем у ВИЧ-инфицированных 1-й группы (13,4±4,7%), а ДНК ЦМВ определялась в 46,0±7,0% случаев, что в 15,3 раза превышало аналогичный показатель в 1-й группе (3,4±1,7%). На фоне сформировавшегося иммунодефицита манифестация ЦМВ-инфекции у наркозависимых лиц происходила гораздо чаще ($r=0,62$, $p<0,01$).

В наших наблюдениях у пациентов, инфицированных ВИЧ половым путем, антиген-ДНКемия не сопровождалась клинической манифестацией ЦМВ-инфекции. Однако факт обнаружения ДНК ЦМВ в крови являлся неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о вероятности развития манифестной ЦМВ-инфекции.

Антиген-ДНКемия ЦМВ в группе наркопотребителей проявлялась генерализованной ЦМВ-инфекцией в 2 наблюдениях. В одном из них в IV стадии ВИЧ-инфекции отмечались признаки диссеминированной ЦМВ-инфекции: поражение желудочно-кишечного тракта, цитомегаловирусный ретинит, цитомегаловирусная пневмония.

Больная С., 28 лет, находилась под наблюдением с февраля 2000 г., диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в следственном изоляторе. В течение 6 лет употребляла инъекционные наркотики. Резкое ухудшение состояния почувствовала в мае 2003 г.: потеря массы тела на 28 кг (рост 165 см, вес 42 кг), кашель с мокротой, повышение температуры тела до 38,5±С. В течение двух недель эти явления нарастали, появилась тяжесть и боли в правом подреберье, слабость, жидкий стул. При осмотре: больная истощена, на волосистой части головы – алопеция, в легких дыхание жесткое, гепатоспленомегалия, оральная кандидоз. Уровень CD4⁺-лимфоцитов – 90 кл./мкл. На фоне выраженного иммунодефицита уровень специфических IgG-антител к ЦМВ снизился с 1:6400 до 1:400.

Была назначена антиретровирусная терапия. Через 11 месяцев состояние больной ухудшилось. Отмечалась прогрессирующая потеря зрения, изнуряющая диарея. При подозрении на ЦМВ-ретинит в полимеразной цепной реакции было проведено исследование соскоба со слизистой оболочки глаз – результат положительный. В лейкоцитах крови и слюне также была найдена ДНК ЦМВ. В схему терапии введен препарат «Ганцикловир». Терапия оказалась неэффективной, легочная недостаточность продолжала нарастать. На фоне генерализованной ЦМВ-инфекции развивалась цитомегаловирусная пневмония, прогрессировали явления эзофагита и энтероколита. При явлениях общей интоксикации и изнуряющего гемоколита больная скончалась.

Таким образом, цитомегаловирусная инфекция имеет широкую распространенность среди ВИЧ-инфицированных (индекс пораженности 966,2 на 1000). Высокий удельный вес высокотитражных сывороток по отношению к ЦМВ может свидетельствовать

о нарастании активной циркуляции данного вируса, в том числе и у наркозависимых лиц. Оценка эффективности серологических методов диагностики ЦМВ-инфекции подтвердила низкую значимость теста по выявлению IgG. Вместе с тем IgM- и IgA-серопозитивность следует рассматривать как критерии ее реактивации. Для мониторинга течения ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц первое ранговое место по диагностической значимости должны занять «прямые» методы (реакция иммунофлуоресценции и полимеразная цепная реакция), особенно у наркозависимых лиц, среди которых положительные находки при исследовании лейкоцитарной взвеси на нашем материале составили 46%. У ВИЧ-инфицированных пациентов других групп эти анализы следует оценивать в комплексе с результатами серологических тестов на присутствие антител к ЦМВ класса IgM и, особенно, IgA. Также зарегистрирована положительная корреляция между наличием в клетках крови ДНК ЦМВ и генерализацией ЦМВ-инфекции.

Литература

1. Бутыльский А.Н., Кузник Б.И., Розенберг В.Я. Динамика показателей иммунитета у больных в различных стадиях ВИЧ-инфекции // *Мед. иммунология*. 2005. Т. 7, № 2–3. С. 153–154.
2. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. 2004. № 4. С. 42–46.

3. Шахгильдян В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // *Медицинская кафедра*. 2003. № 1. С. 29–36.
4. Шахгильдян В.И., Кравченко А.В., Марченко Н.Р. Лечение манифестной цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. — 1999. № 3. С. 45–50.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

LABORATORY CRITERIA FOR CYTOMEGALOVIRAL ACTIVITY IN HIV-POSITIVE PATIENTS

T.I. Dolgikh¹, O.I. Nazarova²

¹Central Scientific Research Laboratory of Omsk State Medical Academy (12 Lenina St. Omsk 644043 Russia), ²Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS and Infectious Diseases (119a 50 Years of Trade Unions St. Omsk 644089 Russia)
 Summary — The paper provides analysis of laboratory tests used to identify activity of *Cytomegalovirus* infection in groups of HIV-positive patients with venereal and percutaneous channels of infection. It has been revealed that in more frequent cases the leukocytic suspension obtained from HIV-positive injecting drug users was indicative of *Cytomegalovirus* DNA or antigens, which levels correlated to *Cytomegalovirus* manifestation. The low efficiency of serologic tests was proved for diagnostics and prediction of the disease progress. The authors suggested using the following serologic markers as basic laboratory criteria: IgM Immunoglobulin M and, especially, IgA Immunoglobulin A originated from *Cytomegalovirus* as well as DNA and antigens (“early” proteins) detected in the leukocytic suspension during immunofluorescence reaction and polymerase chain reaction.

Key words: *Cytomegalovirus*, immune deficiency, laboratory criteria.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 68–70.

УДК 616-082(083):616.1/9-053.5:614.23/.25

А.В. Шишова, Л.А. Жданова

Ивановская государственная медицинская академия (153462 г. Иваново, пр-т Ф. Энгельса, 8)

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Ключевые слова: образовательные учреждения, стандартизация, профилактический осмотр.

Повышению качества профилактической работы с учащимися и снижению их заболеваемости способствует стандартизация работы медицинского персонала образовательных учреждений. Обосновывается необходимость уточнения, конкретизации и экономического обеспечения работы врачей и медицинских сестер, направленной на совершенствование профосмотров и оптимизацию физического и нервно-психического развития, а также социальной адаптации. Уточняется алгоритм действий медработников образовательного учреждения по контролю санитарного состояния и организации учебного процесса, физического воспитания, реабилитации детей с хроническими заболеваниями, иммунопрофилактике, гигиеническому воспитанию учащихся, родителей и педагогов. Это позволит объективно обосновать нагрузку на врача и медицинскую сестру, уточнить критерии качества их работы, а также дифференцированно подходить к оплате труда.

Шишова Анастасия Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом здорового ребенка и общего ухода за детьми ИвГМА; тел.: 8 (803) 888-67-16; email: shishova@inbox.ru.

Состояние здоровья современных детей имеет неуклонную тенденцию к ухудшению. Негативная динамика особенно выражена в школьном возрасте, что определяет актуальность повышения качества профилактической работы в образовательных учреждениях. В связи с этим встает вопрос о необходимости стандартизации деятельности врача и медицинской сестры образовательного учреждения по охране здоровья учащихся.

В настоящее время в России существует три типа стандартов: протоколы ведения больных, стандарты выполнения медицинских технологий (услуг), стандарты медицинской помощи (скорой, стационарной, амбулаторно-поликлинической и др.) [1]. Однако стандарты работы медицинского персонала образовательных учреждений до настоящего времени не созданы. Эта проблема требует внимания, так как ее решение позволит объективно обосновать нагрузку на врача и на медицинскую сестру, уточнить критерии