

Цитомегаловирусная инфекция и иммуновоспалительные ревматические заболевания: что известно сегодня

Белов Б.С., Муравьева Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная вирусная антропонозная инфекция, характеризующаяся многообразными клиническими и лабораторными признаками. Появляется все больше данных о связи цитомегаловируса с развитием иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Наличие иммунопатологических нарушений, вызванных как самим заболеванием, так и применением препаратов с иммуносупрессивным действием, обуславливает достаточно высокую распространенность коморбидной активной ЦМВИ у больных с ИВРЗ. Общность клинической картины ЦМВИ и отдельных ИВРЗ нередко создает проблемы при диагностике и разграничении этих заболеваний. Отсутствие рекомендаций по рациональному применению противовирусных препаратов с лечебной и профилактической целью при ИВРЗ диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция; иммуновоспалительные ревматические заболевания; молекулярная мимикрия; активация в присутствии свидетеля; коморбидность; лечение; профилактика.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Муравьева НВ. Цитомегаловирусная инфекция и иммуновоспалительные ревматические заболевания: что известно сегодня. Современная ревматология. 2024;18(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-7-13

Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today

Belov B.S., Muravyova N.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common viral anthroponotic infection characterized by a variety of clinical and laboratory symptoms. There is a growing body of data on the association between CMV and the development of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRD). The presence of immunopathological disorders caused both by the disease itself and using drugs with immunosuppressive effect determines the relatively high prevalence of comorbid active CMV in patients with IIRD. The commonality of the clinical picture of CMV infection and individual IIRDs often leads to problems in the diagnosis and differentiation between these diseases. The lack of recommendations for the rational use of antiviral drugs for therapeutic and prophylactic purposes in IIRD calls for further research.

Keywords: cytomegalovirus infection; immune-inflammatory rheumatic diseases; molecular mimicry; bystander activation; comorbidity; treatment; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Muravyova NV. Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-7-13

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), или цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ), представляет собой широко распространенную вирусную антропонозную инфекцию, характеризующуюся многообразными проявлениями — от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС). Возбудитель ЦМВБ — *Cytomegalovirus hominis* — относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. Особенности цитомегаловируса (ЦМВ) являются крупный геном, содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), возможность репликации без повреждения клетки,

малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета. Репликация вируса включает экспрессию трех классов генов: сверхранних, ранних и поздних, кодирующих соответственно сверхранние, ранние и поздние антигены. Сверхранние белки — pp72 и IE2 — главные регуляторы экспрессии вирусных генов. Ранние белки — UL97 фосфокиназа и UL54 ДНК-полимераза — способствуют репликации вирусного генома, а поздние протеины, такие как pp65 и гликопротеин В, являются структурными белками и обнаруживаются в капсиде, матриксе и оболочке вируса [1].

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Возможны периоды локальной активизации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта. В случае иммунологических нарушений и наследственной предрасположенности к данной патологии происходят возобновление репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяют выраженность иммуносупрессии, прежде всего уровень снижения количества CD4-лимфоцитов в крови.

Способность ЦМВ использовать несколько своих генов для управления врожденной и адаптивной иммунной системой инфицированного субъекта, широкий тропизм, свойство сохраняться в макроорганизме-хозяине во время латентных фаз и реактивации, а также его глобальное распространение позволяют, по мнению ряда авторов, рассматривать данный вирус как потенциальный этиологический агент ряда заболеваний. Появляется все больше данных о связи ЦМВ с развитием иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), включая системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), ревматоидный артрит (РА) и др., а также неврологических, кишечных и метаболических расстройств (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа и др.).

Несмотря на большой объем проведенных исследований, пока нет окончательного ответа на вопрос, является ли ЦМВ инициатором аутоиммунной патологии или сопутствующим фактором, который может усугубить ее течение.

ЦМВ как триггер аутоиммунных реакций

Показано, что ЦМВ может запускать или поддерживать аутоиммунные реакции посредством механизмов молекулярной мимикрии и активации в присутствии свидетеля (bystander activation). За более чем 35-летнюю историю существования концепция молекулярной мимикрии подвергалась существенным изменениям под влиянием современных компьютерных технологий. Молекулярной основой этого механизма является наличие в составе вируса антигенных детерминант (эпитопов), гомологичных эпитопам тканей человека. Проникновение вируса в макроорганизм приводит к появлению CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и синтезу антител, перекрестно реагирующих с аутоантигенами человека и, как следствие, вызывающих деструкцию ткани-мишени аутоиммунного процесса. В частности, у больных ССД выявлена экспрессия различных аутоантител, способных распознавать как клеточные белки, так и их гомологичные ЦМВ-аналоги, например антител к топоизомеразе I pUL70 [2], а также антител, индуцирующих апоптоз эндотелиальных клеток посредством специфического взаимодействия с комплексом интегрин клеточной поверхности — белок NAG2 (neuroblastoma amplified gene) [3]. У пациентов с СКВ также могут определяться высокие уровни антител к ЦМВ-антигенам pp65 и pp15 [4, 5]. При изучении роли ЦМВ-pp65 в развитии аутоиммунных реакций было установлено, что введение пептидов, полученных из С-концевого отдела этого вирусного белка, мышам BALB/c привело к значимому нарастанию титров антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и развитию морфологиче-

ских признаков гломерулита [6]. У пациентов с СКВ выявляются высокие уровни IgG-антител к UL44 — облигатному ядерному резидентному неструктурному вирусному белку, жизненно важному для репликации ДНК ЦМВ [7].

Кроме того, ЦМВ может вызывать пролиферацию В-клеток и способствовать выработке аутоантител путем взаимодействия с Toll-подобными рецепторами (TLR) 7/9 в плазмоцитоподобных дендритных клетках [8]. Перекрестное взаимодействие между сигнальным фактором активации В-клеток и TLR9 способствует секреции IgG и выживанию В-клеток после заражения ЦМВ [9].

Механизм активации в присутствии свидетеля определяется как стимуляция аутореактивных Т-клеток собственными антигенами, представленными антигенпрезентирующими клетками. Присутствие терминально дифференцированных CD4+ CD28-Т-клеток типично для лиц, инфицированных ЦМВ, включая пациентов с ИВРЗ, в частности с РА [9]. Было обнаружено, что реактивация и репликация ЦМВ в воспаленных тканях индуцирует Т-клеточную дифференцировку патогенной и нерегулируемой субпопуляции CD4+ CD28 при аутоиммунных состояниях, хотя эти клетки, по-видимому, не проявляют прямого аутоагрессивного поведения [10]. Авторы также предполагают, что инфицированные синовиальные фибробласты при РА могут прямо или косвенно (посредством высвобождения неинфекционных экзосом) презентировать антигены ЦМВ Т-клеткам, индуцируя тем самым их терминальную дифференцировку. Эта гипотеза была недавно подтверждена в экспериментальном исследовании, показавшем, что при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-АВ), размножение CD28-Т-клеток уменьшалось под влиянием противовирусной терапии, способной подавлять субклиническую реактивацию ЦМВ. Это указывает на то, что экспансия этого клона была ЦМВ-зависимой. В то же время C.S. Wu и соавт. [11] показали, что экспансия CD4+ CD28-клеток у пациентов с СКВ отрицательно связана с активностью заболевания и полифункциональный CD8+ Т-клеточный ответ на ЦМВ-pp65 не нарушен. Более того, у пациентов с серопозитивным по ЦМВ рассеянным склерозом наблюдались не только измененные фенотип и функция В-клеток, но и модуляция ответа интерферона (ИФН) β и сниженный профиль провоспалительных цитокинов В-клеток, что указывает на предполагаемую защитную роль ЦМВ [12].

ЦМВИ как коморбидная инфекция при ИВРЗ

Наличие иммунопатологических расстройств, связанных и с самим заболеванием, и с применением препаратов с иммуносупрессивным действием, обуславливает достаточно высокую распространенность активной ЦМВИ (как и других коморбидных инфекций) у больных с ИВРЗ. Так, по данным когортного исследования с использованием Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня, частота развития активной ЦМВИ у больных с ИВРЗ значимо превышала таковую в контрольной группе (0,1 и 0,01% соответственно; $p < 0,0001$). Заболеваемость ЦМВИ у больных с ИВРЗ в целом составила 25,37 на 100 тыс. пациенто-лет, при дерматомиозите/полимиозите (ДМ/ПМ) — 70,85, при СКВ — 58,66, при ССД — 27,68, при болезни Шегрена — 15,03, при РА — 7,27. Согласно многофакторной регрес-

сионной модели Кокса, риск заболеваемости ЦМВИ возрастал у больных СКВ (отношение рисков, ОР 2,47; 95% доверительный интервал, ДИ 1,40–4,36) и ДМ/ПМ (ОР 3,29; 95% ДИ 1,49–7,26), а также при наличии таких сопутствующих факторов, как терминальная стадия почечной недостаточности (ОР 1,56; 95% ДИ 1,03–2,38), интерстициальное заболевание легких (ОР 2,01; 95% ДИ 1,28–3,22), застойная сердечная недостаточность (ОР 1,57; 95% ДИ 1,05–2,35) и трансплантация в анамнезе (ОР 7,09; 95% ДИ 3,76–13,36). Риск развития клинически значимой ЦМВИ повышался при лечении азатиоприном (ОР 2,81; 95% ДИ 1,97–4,01), циклоспорином (ОР 1,95; 95% ДИ 1,21–3,214), циклофосфамидом (ОР 1,75; 95% ДИ 1,18–2,60), микофенолата мофетилем – ММФ (ОР 8,58; 95% ДИ 5,27–13,98), глюкокортикоидами (ГК), применяемыми внутривенно (ОР 21,56; 95% ДИ 14,95–31,08) и перорально в суточных дозах >7,5 мг в пересчете на преднизолон (ОР 1,94; 95% ДИ 1,34–2,80). При этом метотрексат, ритуксимаб и ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) не оказывали существенного влияния на частоту ЦМВИ [13]. Суточная доза преднизолона $\geq 0,45$ мг/кг также значимо повышала риск развития ЦМВ-антигенемии у больных с ИВРЗ (отношение шансов, ОШ 16,25; 95% ДИ 5,36–49,3) [14].

По данным японских авторов, у больных с ИВРЗ, наблюдавшихся в течение 5,5 года в одном из медицинских центров, ЦМВИ диагностирована на основании рр65-антигенемии в 54% случаев. В этой группе доля больных АНЦА-АВ составила 20%, ДМ/ПМ – 16%, СКВ – 15%, РА – 14%. В качестве факторов риска ЦМВИ указывались возраст старше 60 лет (ОР 1,87; 95% ДИ 1,04–3,36), число лимфоцитов в периферической крови <1000/мкл (ОР 3,34; 95% ДИ 1,88–6,05) и пульс-терапия ГК (ОР 2,6; 95% ДИ 1,27–5,55) [15]. В ретроспективном исследовании S. Kaneshita и соавт. [16], выполненном в университетской клинике Киото, положительные результаты теста на рр65-антигенемии имелись у 80 больных с ИВРЗ. Из них СКВ страдали 31,2%, ПМ/ДМ – 22,5%, АНЦА-АВ – 16,2%, болезнью Стилла взрослых (БСВ) – 11,2%, РА – 5%, прочими ИВРЗ – 12%. Факторами риска ЦМВИ были кандидоз полости рта (ОР 9,99; 95% ДИ 2,02–49,50), концентрация сывороточного альбумина ≤ 30 г/л (ОР 11,4; 95% ДИ 1,94–67,40) и количество рр65-положительных лейкоцитов >5,6/105 (ОР 6,80; 95% ДИ 1,09–3,54). По данным многофакторного анализа, выполненного T. Shimada и соавт. [17], при ИВРЗ значимые ассоциации с реактивацией ЦМВ были выявлены у пациентов более старшего возраста (71,2 и 64,4 года; $p=0,0022$) с гипоальбуминемией (2,9 и 3,4 г/дл; $p=0,0104$) и более высоким уровнем креатинина (1,2 и 0,9 мг/дл; $p=0,0026$), применявших циклоспорин (8,2 и 3,6%; $p=0,0101$) и преднизолон в больших максимальных (552,4 и 243,3 мг; $p<0,0001$) и кумулятивных (2785,9 и 1330,5 мг; $p<0,0001$) дозах.

Итальянскими авторами показано, что острая ЦМВИ развивалась у 15% госпитализированных больных активной СКВ и протекала с тяжелыми и потенциально фатальными последствиями, особенно в случае выраженного иммунодефицита. Возникновение ЦМВИ значимо коррелировало с выраженной лимфопенией ($p=0,01$) и гипогаммаглобулинемией ($p=0,03$), в то время как наблюдалась лишь тенденция к ассоциации с низким уровнем IgG ($p=0,05$). Средняя суточная доза ГК оказалась выше у пациентов с ЦМВИ по сравнению с лицами без этой инфекции (58,36 и 17,73 мг).

Среди иммуносупрессантов (ИС) лечение ММФ значимо коррелировало с ЦМВИ ($p=0,01$). Не выявлено корреляции ЦМВИ с активностью СКВ или с наличием текущего поражения почек [18]. В систематическом обзоре H.M.C. Choo и соавт. [19] в качестве факторов риска развития и тяжести течения ЦМВИ у больных СКВ отмечены высокая вирусная нагрузка, продолжительность фонового заболевания, высокие дозы ГК и лечение ИС ($p<0,05$ во всех случаях).

J. Jia и соавт. [20] продемонстрировали значимое нарастание уровней IgM- и IgG-антител к ЦМВ (анти-ЦМВ) у пациентов с БСВ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы ($p<0,0001$ в обоих случаях). Кроме того, уровни IgM-анти-ЦМВ и число копий ДНК ЦМВ (вирусная нагрузка) были значимо повышены у пациентов с лихорадкой, болью в горле, артралгиями и сыпью ($p<0,05$ во всех случаях). Выявлены значимые корреляции вирусной нагрузки с числом лейкоцитов, СОЭ, содержанием СРБ и ФНО α ($p<0,05$ во всех случаях). По мнению авторов, ЦМВИ может играть роль как в иницировании БСВ, так и в поддержании активного воспалительного процесса.

Частота венозных тромбозов (ВТЭ) у больных АНЦА-АВ варьируется от 9,8 до 18% [21–23]. В британской когорте из 259 пациентов с АНЦА-АВ этот показатель составил 12%, или 1,4 на 100 человеко-лет. По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами ВТЭ были серопозитивность по ЦМВ (ОР 2,96; 95% ДИ 1,09–8,01; $p=0,033$) и активность воспалительного процесса, определяемая по уровню СРБ (ОР 1,005; 95% ДИ 1,002–1,008; $p=0,001$) [24]. Предполагается несколько механизмов ВТЭ, связанных с реактивацией ЦМВ. Во-первых, прямое инфицирование эндотелиальных клеток сосудов увеличивает высвобождение фактора Виллебранда и экспрессию тромботического фактора. Во-вторых, сам вирус обладает протромботическими свойствами, генерируя на своей поверхности прокоагулянтные фосфолипиды и тканевой фактор, что ведет к формированию антифосфолипидных антител при ответе макроорганизма на инфекцию [25]. В-третьих, учитывая, что эндотелиальные клетки играют центральную роль в процессе коагуляции, повреждение сосудов АНЦА-активированными лейкоцитами, а также реактивированным ЦМВ может еще больше усугубить склонность к тромбообразованию [26]. Показано, что бессимптомная реактивация ЦМВ наблюдается у пациентов с АНЦА-АВ в стадии ремиссии и может быть купирована с помощью противовирусного лечения. Также продемонстрировано, что бессимптомная реактивация ЦМВ связана с увеличением эндотелиального цитотоксического подмножества Т-клеток, известного как CD4+ CD28-нулевые Т-клетки, которые присутствуют исключительно у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Возможно, повреждение эндотелия, вызванное CD4+ CD28-нулевыми Т-клетками, является одним из факторов, повышающих прокоагулянтную склонность, и связано с ЦМВИ [24]. Также показано, что процент CD4+ CD28-нулевых Т-клеток в периферической крови является суррогатным маркером интенсивности и частоты субклинической реактивации ЦМВ [27]. Доля CD4+ CD28-нулевых Т-клеток увеличивается в течение первого года у пациентов с АНЦА-АВ. Ожидается, что вирусная реактивация будет значительно выше во время острой фазы заболевания, когда имеется выраженное воспаление и проводится интенсивная иммуносупрессивная

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Клинико-лабораторная характеристика больных СКВ и ЦМВИ (по [31] в модификации)
Clinical and laboratory characteristics of patients with SLE and CMV (adapted from [31])

СКВ	ЦМВИ
Температура тела 37–40 °С длительно	Повышение температуры или эпизодическая лихорадка
«Люпоидный» гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз	Гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз
Лимфаденопатия	Лимфаденопатия
Миалгии, миозит	Миалгии
Дисфагия и дилатация пищевода, ослабление перистальтики, язвы слизистой оболочки органов ЖКТ	Поражение ЖКТ, язвы органов пищеварения, панкреатит
Фотосенсибилизация	Двусторонний хориоретинит, тонзиллит
Плеврит, пневмонит	Пневмония (двусторонняя с симметричным поражением легких)
Перикардит, эндокардит, миокардит	Миокардит
Психозы, судороги, краниальная и периферическая невропатия, головная боль и др.	Менингоэнцефалит
«Бабочка», полициклические высыпания, хейлит, энантема, сетчатое ливедо, капиллярит, алоpecia	Мигрирующая эритематозная сыпь
Слабость, вялость	Слабость, вялость
Артралгии	Артралгии
Мочевой синдром, признаки нефрита	Мочевой синдром
Анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, АНФ, анти-дсДНК, АНФ-Нер2	Лимфоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, АНФ, анти-дсДНК (в умеренных титрах)
Эффективна терапия ГК и ИС	Неэффективна терапия ГК и ИС

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АНФ – антинуклеарный фактор.

терапия [28]. В настоящее время проходит наблюдательное исследование, в котором оцениваются частота и выраженность бессимптомной реактивации ЦМВ у пациентов с впервые установленным диагнозом или рецидивом АНЦА-АВ и ее влияние на клинические исходы [29]. В этом исследовании вирусная нагрузка ЦМВ регулярно измеряется во время активной стадии заболевания и сопоставляется с клинико-лабораторными данными (эпизоды ВТЭ и плазменные маркеры прокоагулянтной активности, в частности, экспрессия тканевого фактора).

По данным Y. Takizawa и соавт. [30], изучавших течение ЦМВИ у больных ИВРЗ, наиболее распространенным признаком в дебюте инфекции была лихорадка (60%), за ней следовали респираторные (10,6%) и желудочно-кишечные (9,9%) симптомы. На модели логистической регрессии в качестве факторов риска летального исхода были определены следующие параметры: наличие клинических симптомов ЦМВИ (ОШ 6,95; 95% ДИ 1,62–28,9) или других инфекционных осложнений (ОШ 11,4; 95% ДИ 1,94–67,40), а также лимфопения (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,14–0,74).

Немаловажным фактом является общность клинической картины ЦМВИ и отдельных ИВРЗ, в частности СКВ, что нередко создает проблемы при диагностике и разграничении этих заболеваний. Для уточнения роли вирусной инфекции в клинической картине СКВ отечественными авторами про-

веден корреляционный анализ, показавший прямую связь высоких титров антител к ЦМВ и вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) с такими симптомами, как капиллярит ($p=0,03$, $r=0,69$), ливедо ($p=0,001$, $r=0,84$), лихорадка ($p=0,0001$, $r=0,74$), полиартралгии ($p=0,001$, $r=0,74$), лимфаденопатия ($p=0,0001$, $r=0,78$), кожная сыпь ($p=0,04$, $r=0,84$), кардит ($p=0,009$, $r=0,62$), гепатомегалия ($p=0,04$, $r=0,62$), поражение ЦНС, в том числе выраженная головная боль, судороги, нарушение зрения ($p=0,05$, $r=0,68$). Однако при сходстве клинических проявлений ЦМВИ и ВЭБ-инфекция имели некоторую органоспецифичность. Так, поражение ЦНС, суставов (полиартралгии) и печени чаще встречалось у пациентов с ЦМВИ, а лимфаденопатия и геморрагическая сыпь – у больных с ВЭБ-инфекцией [31].

В таблице представлены основные сходства и различия клинико-лабораторной картины у больных СКВ и ЦМВИ.

Y. Chen и соавт. [32] изучали спектр цитокиновых иммунных реакций, развивающихся в ответ на ЦМВ-антигенную стимуляцию с помощью набора QuantiFERON-CMV, в образцах цельной крови у 60 больных с ИВРЗ с латентной и активной ЦМВИ. Последнюю подразделяли на субклиническую ЦМВИ и активную ЦМВБ. Сочетание показателей ИФН γ , ФНО α и выраженной лимфопении позволяло в наилучшей степени дифференцировать пациентов с латентной и активной ЦМВИ (площадь под кривой – Area Under Curve, AUC=0,854), а также с ЦМВБ (AUC=0,935).

В исследование Н. Mingli и С.У. Tsai [33] было включено 56 пациентов с диагнозом СКВ + ЦМВИ, у 71,43% из них диагностирован ЦМВ-пневмонит, в 57% случаев наблюдался летальный исход. В группе умерших пациентов значимо чаще встречались более высокий счет по шкале SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K; ОР 1,15; 95% ДИ 1,04–1,29; $p=0,009$), недавно проведенная пульс-терапия (ОР 4,57; 95% ДИ 1,31–15,90; $p=0,013$) и плазмаферез во время госпитализации (ОР 6,91; 95% ДИ 1,64–29,12; $p=0,005$). В этой же группе отмечалась более высокая частота панцитопении (ОР 9,67; 95% ДИ 2,31–40,51; $p=0,001$), ЦМВ-положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови и бронхоальвеолярного лаважжа – БАЛ (БАЛ, кровь: ОР 15,0; 95% ДИ 3,93–57,22; $p<0,001$; БАЛ: ОР 6,18; 95% ДИ 1,15–33,15; $p=0,021$) и наличия сопутствующих инфекций (бактериемия: ОР 4,83; 95% ДИ 1,12–20,82; $p=0,026$; грибковые инфекции: ОР 11,42; 95% ДИ 2,72–47,95, $p<0,001$). Септический шок ($n=10$, 41,2%) являлся наиболее частой причиной внутрибольничной смертности при СКВ + ЦМВИ. Легочное кровотечение и острый респираторный дистресс-синдром были причинами госпитальных летальных исходов при ЦМВИ-пневмоните.

Китайские авторы провели ретроспективное исследование, включавшее 146 детей и подростков с СКВ, у 109 из которых СКВ сочеталась с ЦМВИ. В группе больных СКВ + ЦМВИ лихорадка и поражение опорно-двигательного аппарата наблюдались значимо чаще, чем при отсутствии инфекции (47 и 7% соответственно; $p=0,008$). При многофакторном анализе были выявлены следующие факторы риска инфицирования ЦМВ: скелетно-мышечные симптомы (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,12–10,24), наличие анти-дсДНК (ОШ 3,36; 95% ДИ 1,22–9,22), гипокомплементемия (ОШ 5,76; 95% ДИ 1,06–16,36), активность болезни, определяемая по SLEDAI 2K (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,01–1,18) [34].

Лечение и профилактика ЦМВИ

Для лечения ЦМВИ у иммунокомпрометированных больных разработаны соответствующие рекомендации – для пациентов с ВИЧ-инфекцией и реципиентов трансплантатов солидных органов. В то же время в рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению СКВ и АНЦА-АВ какие-либо данные, касающиеся скрининга и тактики ведения пациентов с сопутствующей ЦМВИ, отсутствуют. Однако, по мнению итальянских авторов, пациентам с СКВ, у которых наблюдаются лихорадка, диарея, респираторные симптомы (по отдельности или в сочетании), а также лейкопения, повышение уровня трансаминаз, гипонатриемия, особенно на фоне недавно проведенного иммуносупрессивного лечения, рекомендуется скрининг на ЦМВИ-вирусную нагрузку с помощью ПЦР или определение антигенами pp65 даже при отсутствии положительного результата исследований на анти-ЦМВ [35].

В соответствии с рекомендациями Минздрава России противовирусная терапия с использованием ганцикловира или валганцикловира является методом выбора у всех пациентов, инфицированных ЦМВ, с первичным эпизодом заболевания или рецидивом, независимо от локализации и степени тяжести заболевания. При активной ЦМВ-инфекции ганцикловир назначают внутривенно из расчета 5 мг/кг на 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы в течение 1 ч 2 раза в сутки, продолжитель-

ность индукционного курса составляет 14–21 день. В дальнейшем проводят поддерживающий курс – 6 мг/кг 5 раз в неделю или 5 мг/кг ежедневно. Длительность лечения определяется индивидуально. При ЦМВ-ретините назначают валганцикловир по 900 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 21 дня; поддерживающая терапия – по 900 мг 1 раз в сутки до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови [1].

В работе С.С. Lim и соавт. [36], включавшей 119 больных с люпус-нефритом (ЛН), поражением почек при васкулитах и IgA-нефопатией, профилактику ганцикловиrom или валганцикловиrom рекомендовали ЦМВИ-серопозитивным пациентам при наличии ≥ 3 признаков из следующих: нарушение функции почек со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин или необходимость гемодиализа и/или применения метилпреднизолона, циклофосамида, ММФ, ритуксимаба либо терапевтического плазмообмена. У больных, имевших максимальный риск ЦМВИ по указанной градации, инвазивные формы ЦМВИ развивались чаще при отсутствии профилактики, однако ввиду малочисленности групп различия были статистически незначимыми. Полученные на основе алгоритма стратификации риска пилотные данные могут послужить основанием для будущих рандомизированных контролируемых исследований, в которых должны быть определены целевая группа пациентов с предполагаемой наибольшей пользой от профилактики ЦМВИ, а также оптимальная продолжительность и экономическая эффективность последней.

Учитывая, что ЦМВИ обычно возникает в первые 100 дней после диагностики ЛН, и потенциальную финансовую нагрузку, связанную с применением валганцикловира, Р. Liu и соавт. [37] считают целесообразным проведение исследований «затраты-эффективность» на больших выборках перед тем, как принимать решение о профилактике ЦМВИ в качестве рутинной меры в популяции больных ЛН. В методических рекомендациях Минздрава России в качестве превентивной терапии активной ЦМВИ у иммуносупрессивных пациентов с целью профилактики развития ЦМВБ указано использование валганцикловира по 900 мг/сут не менее 1 мес. Критерием прекращения терапии является отсутствие ДНК ЦМВ в крови [1].

Заключение

Таким образом, ЦМВИ представляется значимой проблемой для современной ревматологии. Несмотря на многочисленные исследования, этиологическая роль ЦМВ в развитии ИВРЗ окончательно не определена. В то же время наличие иммунопатологических нарушений, вызванных как самим заболеванием, так и применением препаратов с иммуносупрессивным действием, обуславливает достаточно высокую распространенность коморбидной активной ЦМВИ у больных с ИВРЗ. Это создает существенные трудности при проведении дифференциальной диагностики и противоревматической терапии, в том числе инновационными генно-инженерными биологическими препаратами. Рекомендации по рациональному применению при ИВРЗ противовирусных препаратов с лечебной и профилактической целью отсутствуют, поэтому необходимы сравнительные рандомизированные контролируемые исследования для разработки персонализированных подходов к ведению пациентов с ревматическими заболеваниями и ЦМВИ.

1. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых. Клинические рекомендации. [Cytomegalovirus disease in adults. Clinical recommendations.] https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/tsitomegalovirusnaya-bolezny-u-vzroslykh_14305/
2. Muruyoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, et al. Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med.* 1992 Apr 1;175(4):1103-9. doi: 10.1084/jem.175.4.1103.
3. Lunardi C, Bason C, Navone R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med.* 2000 Oct;6(10):1183-6. doi: 10.1038/80533.
4. HoHsieh A, Wang CM, Wu YJ, et al. B cell epitope of human cytomegalovirus phosphoprotein 65 (HCMV pp65) induced anti-dsDNA antibody in BALB/c mice. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 21;19(1):65. doi: 10.1186/s13075-017-1268-2.
5. Liu Y, Mu R, Gao YP, et al. A Cytomegalovirus Peptide-Specific Antibody Alters Natural Killer Cell Homeostasis and Is Shared in Several Autoimmune Diseases. *Cell Host Microbe.* 2016 Mar 9;19(3):400-8. doi: 10.1016/j.chom.2016.02.005.
6. Hsieh AH, Zhou YJ, Liang CT, et al. Fragment of tegument protein pp65 of human cytomegalovirus induces autoantibodies in BALB/c mice. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R162. doi: 10.1186/ar3481. Epub 2011 Oct 11.
7. Neo JYJ, Wee SYK, Bonne I, et al. Characterisation of a human antibody that potentially links cytomegalovirus infection with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2019 Jul 10;9(1):9998. doi: 10.1038/s41598-019-46329-y.
8. Varani S, Cederarv M, Feld S, et al. Human cytomegalovirus differentially controls B cell and T cell responses through effects on plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007 Dec 1;179(11):7767-76. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7767.
9. Xu H, Dong P, Ma X, et al B cell-activating factor regulates the survival of B lymphocytes infected with human cytomegalovirus. *Immunol Lett.* 2017 Jul;187:1-6. doi: 10.1016/j.imlet.2017.04.013. Epub 2017 Apr 23.
10. Bano A, Pera A, Almoukayed A, et al. CD28 null CD4 T-cell expansions in autoimmune disease suggest a link with cytomegalovirus infection. *F1000Res.* 2019 Mar 25;8:F1000 Faculty Rev-327. doi: 10.12688/f1000research.17119.1
11. Wu CS, Chyuan IT, Chiu YL, et al Preserved specific anti-viral T-cell response but associated with decreased lupus activity in SLE patients with cytomegalovirus infection. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 1;59(11):3340-3349. doi: 10.1093/rheumatology/keaa143.
12. Zabalza A, Vera A, Alari-Pahissa E, et al. Impact of cytomegalovirus infection on B cell differentiation and cytokine production in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2020 May 20;17(1):161. doi: 10.1186/s12974-020-01840-2.
13. Li TH, Su CF, Lai CC, et al. Epidemiology and risk factors for cytomegalovirus disease in autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2024 Feb;27(2):e15067. doi: 10.1111/1756-185X.15067.
14. Ogata H, Aoki N, Nagano K, et al. Factors associated with cytomegalovirus antigenemia in patients with rheumatic disease: A retrospective study. *J Infect Chemother.* 2022 Nov;28(11):1471-1477. doi: 10.1016/j.jiac.2022.07.004. Epub 2022 Jul 16.
15. Suga K, Nishiwaki A, Nakamura T, Kagami SI. Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) pp65 antigenemia in the prediction of CMV infection during immunosuppressive therapy for rheumatic disease. *Rheumatol Int.* 2023 Jun;43(6):1093-1099. doi: 10.1007/s00296-022-05196-z. Epub 2022 Aug 30.
16. Kaneshita S, Kida T, Yokota I, et al. Risk factors for cytomegalovirus disease with cytomegalovirus re-activation in patients with rheumatic disease. *Mod Rheumatol.* 2020 Jan;30(1):109-115. doi: 10.1080/14397595.2018.1551264. Epub 2019 Jan 3.
17. Shimada T, Higashida-Konishi M, Izumi K, et al. Risk factors associated with cytomegalovirus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy for rheumatic diseases: a retrospective study. *Sci Rep.* 2022 Dec 3;12(1):20926. doi: 10.1038/s41598-022-25451-4.
18. Tani C, Carli L, Mosca M, et al. Occurrence and risk factors for cytomegalovirus infection in hospitalized systemic lupus erythematosus patients. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (Suppl 3):S72.
19. Choo HMC, Cher WQ, Kwan YH, Fong WWS. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Adv Rheumatol.* 2019 Mar 18;59(1):12. doi: 10.1186/s42358-019-0055-y.
20. Jia J, Shi H, Liu M, et al. Cytomegalovirus Infection May Trigger Adult-Onset Still's Disease Onset or Relapses. *Front Immunol.* 2019 Apr 24;10:898. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898. eCollection 2019.
21. Kronbichler A, Leierer J, Leierer G, et al. Clinical associations with venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May 1;56(5):704-708. doi: 10.1093/rheumatology/kew465.
22. Henry N, Brilland B, Wacrenier S, et al Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolic Events in Patients with ANCA-Glomerulonephritis: A Cohort Study from the Maine-Anjou Registry. *J Clin Med.* 2020 Sep 30;9(10):3177. doi: 10.3390/jcm9103177.
23. Liapi M, Jayne D, Merkel PA, et al. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Oct 2;60(10):4616-4623. doi: 10.1093/rheumatology/keab057.
24. King C, Patel R, Mendoza C, et al Cytomegalovirus infection is a risk factor for venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2022 Aug 10;24(1):192. doi: 10.1186/s13075-022-02879-7.
25. Kelkar AH, Jacob KS, Yousif EB, Farrell JJ. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9336. doi: 10.1097/MD.0000000000009336.
26. Wolf G, Porth J, Stahl RA. Thrombosis associated with cytomegalovirus infection in patients with ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5):E27. doi: 10.1053/ajkd.2001.29576.
27. Chanouzas D, Sagmeister M, Faustini S, et al. Subclinical Reactivation of Cytomegalovirus Drives CD4+CD28null T-Cell Expansion and Impaired Immune Response to Pneumococcal Vaccination in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *J Infect Dis.* 2019 Jan 7;219(2):234-244. doi: 10.1093/infdis/jiy493.
28. Forte E, Swaminathan S, Schroeder MW, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency. *mBio.* 2018 Sep 11;9(5):e01560-18. doi: 10.1128/mBio.01560-18.
29. Subclinical Cytomegalovirus Reactivation in Acute ANCA-associated Vasculitis (REACTIVAS). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916704?cond=%20Anca%20Vasculitides&rank=5>.
30. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep;47(9):1373-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken231. Epub 2008 Jun 24.
31. Егорова ОН, Балабанова РМ, Сажина ЕГ. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности. Современная ревматология. 2008;2(4):27-33. [Egorova ON, Balabanova RM, Sazhina EG. Systemic lupus erythematosus and opportunistic infections: prevalence, clinical features. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2008;2(4):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-503
32. Chen Y, Zhong J, Liu X, et al. Cytomegalovirus antigen-specific multi-cytokine immune responses in patients with rheumatic diseases under different cytomegalovirus in-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- fection status: A case-control study. *Clin Chim Acta*. 2024 Jul 15;561:119828. doi: 10.1016/j.cca.2024.119828. Epub 2024 Jun 22.
33. Mingli H, Tsai CY. Analysis of clinical features and risk factors of in-hospital mortality in cytomegalovirus (CMV) diseases with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl.):A1441.
34. Zhang T, Yu Z, Gao S, et al. Clinical phenotypes and prognosis of cytomegalovirus infection in the pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Mar 16;21(1):25. doi: 10.1186/s12969-023-00807-w.
35. Sebastiani GD, Iuliano A, Canofari C, Bracci M. Cytomegalovirus infection in Systemic Lupus Erythematosus: report of four cases challenging the management of the disease, and literature review. *Lupus*. 2019 Mar; 28(3):432-437. doi: 10.1177/0961203319825570. Epub 2019 Jan 24.
36. Lim CC, Tan BH, Tung YT, et al. Risk-stratified approach to anti-viral prophylaxis against cytomegalovirus disease in glomerulonephritis and renal vasculitis treated with potent immunosuppressants. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Oct;51(10):745-752. doi: 10.1080/23744235.2019.1648855. Epub 2019 Aug 13.
37. Liu P, Tan HZ, Li H, et al. Infections in hospitalized lupus nephritis patients: characteristics, risk factors, and outcomes. *Lupus*. 2018 Jun;27(7):1150-1158. doi: 10.1177/0961203318768881. Epub 2018 Apr 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.10.2024/27.11.2024/30.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was created as part of the research work, state assignment №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>