

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра инфекционных болезней

Е. И. КОЗОРЕЗ

СПИД-ИНДИКАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве учебно-методического пособия для студентов
учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям
1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело»**

**Гомель
ГомГМУ
2018**

УДК 616.98:578.828 HiV(072)

ББК 55.145я73

К 59

Рецензенты:

кандидат биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

А. В. Воропаева;

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Н. В. Голобородько

Козорез, Е. И.

К 59 СПИД-индикаторные заболевания: учеб.-метод. пособие / Е. И. Козорез. — Гомель: ГомГМУ, 2018. — 92 с.

ISBN 978-985-588-045-6

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики СПИД-индикаторных заболеваний.

Предназначено для студентов 5–6 курсов лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран, 5 курса медико-диагностического факультета учреждений высшего медицинского образования.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 27 октября 2017, протокол № 8.

УДК 616.98:578.828 HiV(072)

ББК 55.145я73

ISBN 978-985-588-045-6

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Список условных обозначений..... | 4 |
| Введение..... | 5 |
| Глава 1. Вирусные инфекции | 6 |
| 1.1. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса..... | 6 |
| 1.2. Цитомегаловирусная инфекция..... | 14 |
| 1.3. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия...22 | |
| Глава 2. Паразитарные инфекции..... | 24 |
| 2.1. Токсоплазмоз головного мозга..... | 24 |
| 2.2. Криптоспоридиоз..... | 29 |
| Глава 3. Бактериальные инфекции..... | 33 |
| 3.1. Туберкулез..... | 33 |
| 3.2. Атипичный микобактериоз..... | 48 |
| 3.3. Сальмонеллёзная септицемия рецидивирующая..... | 50 |
| 3.4. Рецидивирующие пневмонии..... | 51 |
| Глава 4. Грибковые инфекции..... | 54 |
| 4.1. Пневмоцистная пневмония..... | 54 |
| 4.2. Внелегочной криптококкоз..... | 56 |
| 4.3. Кандидоз..... | 58 |
| Глава 5. Злокачественные новообразования..... | 61 |
| 5.1. Саркома Капоши..... | 61 |
| 5.2. Злокачественные лимфомы..... | 69 |
| 5.2.1. Неходжкинская лимфома..... | 70 |
| 5.2.2. Первичная лимфома центральной нервной системы..... | 72 |
| Глава 6. Заболевания, связанные с прямым действием ВИЧ..... | 73 |
| 6.1. ВИЧ-нефропатия..... | 73 |
| 6.2. ВИЧ-энцефалопатия..... | 78 |
| 6.3. ВИЧ-кардиомиопатия..... | 83 |
| Глава 7. Вастинг-синдром..... | 87 |
| Приложение 1..... | 88 |
| Литература..... | 90 |

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|---------|--|
| АРТ | — антиретровирусная терапия |
| БАЛ | — бронхоальвеолярный лаваж |
| БНР | — бессимптомное нейрокогнитивное расстройство |
| ВАД | — ВИЧ-ассоциированная деменция |
| ВАНР | — ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства |
| ВИЧ | — Вирус иммунодефицита человека |
| ВИЧ-АН | — ВИЧ-ассоциированная нефропатия |
| ВИЧ-ТМА | — ВИЧ-ассоциированная тромботическая микроангиопатия |
| ВПГ | — вирус простого герпеса |
| ГЭБ | — гематоэнцефалитический барьер |
| ДКМП | — дилатационная кардиомиопатия |
| ИКГН | — иммуннокомплексный гломерулонефрит |
| КТ | — компьютерная томография |
| ЛЖ | — левый желудочек |
| ЛНР | — легкое нейрокогнитивное расстройство |
| ЛУ | — лимфатический узел |
| МБТ | — микобактерии туберкулеза |
| МЛУ | — множественная лекарственная устойчивость |
| МРТ | — магнитно-резонансная томография |
| МСМ | — мужчины, вступающие в сексуальные контакты с мужчинами |
| ОИ | — оппортунистические инфекции |
| ПЛЦНС | — первичная лимфома центральной нервной системы |
| ПМЛ | — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия |
| ПЦП | — пневмоцистная пневмония |
| ПЦР | — полимеразная цепная реакция |
| СК | — саркома Капоши |
| СМЖ | — спинномозговая жидкость |
| СПИД | — синдром приобретенного иммунодефицита |
| ТЛЧ | — тест лекарственной чувствительности |
| ТМ | — туберкулезный менингит |
| ТМП/СМК | — триметоприм/сульфаметаксазол |
| ФСГС | — фокально-сегментарный гломерулосклероз |
| ЦНС | — центральная нервная система |
| ЦМВ | — цитомегаловирус |
| ЦМВИ | — цитомегаловирусная инфекция |
| СД | — кластер дифференцировки лимфоцитов |
| МАС | — <i>Mycobacterium avium complex</i> |

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество ВИЧ-инфицированных в Республике Беларусь прогрессивно увеличивается, несмотря на значительные меры, принимаемые государством. Эпидемия ВИЧ распространилась за пределы таких групп риска, как потребители инъекционных наркотиков и работников коммерческого секса. Закономерным является рост частоты манифестных форм ВИЧ-инфекции, включая стадию СПИД. Увеличивается и количество летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных лиц с ростом числа пациентов, причиной гибели которых стали именно оппортунистические заболевания.

Появление АРТ не только привела к значительному снижению частоты ОИ, но и в значительной мере изменила их течение. Если раньше продолжительность жизни после появления первых симптомов СПИДа редко составляла более трех лет, сегодня пациенты могут жить со СПИДом 15 лет и более. Большинство пациентов, болеющих СПИДом в настоящее время, не знают о том, что они ВИЧ-инфицированы, либо не получают АРТ (приложение 1).

ВИЧ-инфекция является длительно текущей неизлечимой инфекционной болезнью, характеризующейся поражением иммунной системы и развитием оппортунистических заболеваний, приводящих к гибели больного. ОП — это инфекции, манифестно проявляющие себя в особых, благоприятных для своего развития условиях, например в условиях Т-клеточного иммунодефицита, развивающегося при ВИЧ-инфекции.

Большинство возбудителей ОП являются условно-патогенными. К их особенностям относятся следующие: 1) персистируют в организме с рождения или раннего детства, вызывая латентно протекающие эндогенные инфекции, которые реактивируются и склонны к генерализации на фоне иммунодефицита; 2) паразитируют внутриклеточно, чаще в макрофагах; 3) элиминируются в норме Т-клетками или макрофагами во взаимодействии с Т-клетками; 4) часто способны к аутореинфекции в организме хозяина. С точки зрения клинических особенностей ОП проявляются с опасной для жизни пациента остротой; имеют тенденцию к диссеминации возбудителя с обнаружением его в эктопических очагах; слабо поддаются специфической терапии, имеют тенденцию к множественным рецидивам; в ходе этих инфекций развивается слабый специфический иммунный ответ.

Учитывая особенности данных возбудителей, их клиническая и лабораторная диагностика при ВИЧ-инфекции часто вызывает много затруднений.

ГЛАВА 1. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

1.1 Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса

Инфекции, вызванные ВПГ1 и ВПГ2 встречаются часто, серопозитивность ВПГ1 среди взрослых составляет 60–90 %, ВПГ2 — 10–20 %. Около 70 % больных с ВИЧ-инфекцией имеют антитела к ВПГ2 и 95 % — к ВПГ1 и 2.

Этиология. Геном ВПГ представлен двуспиральной линейной ДНК, которая упакована в капсид. С наружной поверхности вирус покрыт липопротеиновой оболочкой. По набору белков антигенов различают ВПГ1 и ВПГ2, геномы которых на 50 % гомологичны.

Попадая в организм человека, ВПГ прикрепляется к клетке, имеющей на своей поверхности определённые рецепторы, сливается с ней, в результате чего освобождается капсид, который входит в цитоплазму клетки. ДНК вируса проникает в генетический аппарат клетки хозяина и пожизненно остаётся в нем в неактивном состоянии. Простой герпес, также как ВИЧ-инфекция и др., относится к интеграционным болезням. Если в заражённой клетке происходит размножение вируса, то новые вирионы появляются очень быстро — уже через 10–15 ч, при этом клетка повреждается.

С ВПГ2 связывают рак шейки матки и вульвы. Вирусы простого герпеса термолабильны, инактивируются при температуре 50–52 °С через 30 мин, сравнительно легко разрушаются под воздействием ультрафиолетовых и рентгеновских лучей. Этиловый спирт, протеолитические ферменты, фосфатазы, желчь, эфир и другие органические растворители быстро инактивируют ВПГ.

Эпидемиология. Источниками инфекции являются люди, инфицированные вирусом, независимо от того, протекает у них инфекция латентно или манифестно.

У инфицированного человека вирус обнаруживают в различных секретах, в зависимости от локализации поражения: носоглоточной слизи, конъюнктивном секрете, слезе, содержимом везикул, эрозий, язв, менструальной крови, вагинальном, цервикальном секретах, околоплодных водах, сперме. В период вирусемии ВПГ циркулирует в крови и выделяется с мочой.

Пути передачи простого герпеса разнообразны. Наиболее частый путь заражения при назолабиальном простом герпесе — контактный, воздушно-капельный. Заражение происходит через посуду, полотенца, игрушки и другие предметы обихода. Известен oro-оральный путь передачи при поцелуях. Такими путями заражается около 80 % детей в возрасте до 6 лет, при этом на пораженность как детей, так и взрослых влияют социально-экономические условия. 90 % детей до 10 лет и почти все взрослые, относящиеся к неблагополучным слоям населения, заражены ВПГ. Люди с высоким социально-экономическим уровнем жизни инфицируются в более поздний период жизни, а часть взрослых остаётся неинфицированной.

Простой герпес является одной из наиболее распространённых болезней, передающихся половым путём (БППП). До недавнего времени этиологическая роль при генитальном процессе отводилась ВПГ2, однако в настоящее время известно, что ВПГ1 вызывает такую же локализацию поражений. Большинство людей инфицируются генитальным герпесом с началом половой жизни.

Наличие генитального герпеса у матери является фактором риска для инфицирования плода. Передача простого герпеса от матери к плоду происходит различными путями. Чаще плод инфицируется интранатально во время прохождения по родовым путям, если женщина страдает генитальным герпесом и, особенно, если к моменту родов имеются клинические проявления. При этом входными воротами для вируса являются носоглотка, кожа, глаза плода. Риск заражения ребёнка при наличии генитального герпеса во время родов составляет около 40 % и зависит от уровня материнских нейтрализующих антител, длительности безводного периода, применения инструментов во время родов. Если перед родами женщина переносит первичную инфекцию, то риск неонатального герпеса увеличивается до 70 %. При генитальном герпесе у женщин вирус может проникать в полость матки восходящим путём через цервикальный канал с последующим инфицированием последа и плода. В период вирусемии у беременной женщины, страдающей любой формой простого герпеса, в том числе и лабиальным герпесом, возможно проникновение вируса через плаценту.

В отличие от вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, вирусемия при простом герпесе обычно кратковременная, поэтому парентеральный путь заражения встречается нечасто. В медицинских учреждениях возможно заражение при использовании загрязнённых инструментов, использующихся в гинекологической, отоларингологической, офтальмологической, дерматологической практике.

Патогенез. Входными воротами для ВПГ служат кожные покровы и слизистые оболочки. В большинстве случаев первичное заражение ВПГ протекает бессимптомно или в лёгкой форме. Вирус адсорбируется на поверхности эпителиальной клетки, проникает внутрь, где размножается, приводя клетку к гибели. В зоне поражённой клетки возникает очаг воспаления. Новые вирионы попадают в лимфатические сосуды, затем в кровь. В результате вирусемии ВПГ попадает в различные органы и ткани, но особый тропизм он имеет к клеткам нервных ганглиев. Не исключается проникновение вируса в нервные ганглии из места внедрения через нервные окончания и аксоны.

При нормальном иммунном ответе вирус выводится из органов и тканей, за исключением паравертебральных чувствительных ганглиев, где он сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни хозяина.

Механизмы латенции и реактивации вируса изучены недостаточно. Как при любой хронической вирусной инфекции, на определённой стадии разви-

вается иммунная недостаточность, обусловленная биологическими свойствами ВПГ. Периодические обострения герпеса будут связаны с нарушением определенного равновесия «иммунная система — поражённая клетка», при этом координирующим звеном будет состояние иммунной системы.

При дефектах иммунной системы начинается активация вируса и его репродукция. Вирус по аксонам выходит из нервных ганглиев, поражая участки кожи и слизистых оболочек, иннервируемых соответствующим нервом. Вновь происходит поражение клеток, репродукция вируса, вирусемия и локализация его в тех же нервных ганглиях с переходом в неактивное состояние. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространённость очагов поражения кожи и слизистых оболочек. При тяжёлом иммунодефиците поражаются различные органы — головной мозг, лёгкие, печень, процесс принимает генерализованный характер, что наблюдается при ВИЧ-инфекции, терапии иммунодепрессантами, лучевой терапии.

Клиника. Клинические проявления простого герпеса чрезвычайно многообразны как по локализации, так и по тяжести поражений.

Первичный простой герпес наблюдается преимущественно у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет и значительно реже — у взрослых. У 80–90 % первично инфицированных детей заболевание протекает в латентной форме и только у 10–20 % заражённых имеются клинические проявления. Наиболее частой формой первичного герпеса является острое респираторное заболевание, этиология которого, как правило, не расшифровывается. Другая, также весьма распространённая, форма болезни — афтозный стоматит, встречающийся преимущественно у детей. Первичный герпес может проявляться различными поражениями кожи, конъюнктивы или роговицы глаза.

Первичный генитальный герпес возникает в более позднем возрасте с началом сексуальной жизни. Для любой формы первичного герпеса, протекающего с клиническими проявлениями, характерен выраженный общеинфекционный синдром, сопровождающийся лихорадкой и признаками интоксикации.

Вторичный (рецидивирующий) герпес возникает в результате реактивации имеющегося в организме вируса. Рецидивы герпеса по сравнению с первичной инфекцией протекают обычно с умеренными признаками интоксикации, лихорадки (иногда они вообще отсутствуют), с менее выраженными изменениями очага поражения в виде отёка, гиперемии.

Первичный и вторичный герпес имеют одинаковую локализацию поражения и формы болезни. Выделяют локализованные, распространённые и генерализованные формы простого герпеса.

Локализованный и распространённый герпес. Локализованный простой герпес имеет чётко ограниченную локализацию, которая обычно соответствует месту внедрения вируса (при первичном герпесе) и(или) месту его выхода в ткани (при вторичной инфекции). Если очаг поражения углубляется и(или) распространяется на близлежащие ткани, возникает на отдалённых участках кожи или слизистых оболочек, считают, что имеет место распространения форма простого герпеса, свидетельствующая о снижении функции иммунной системы.

Поражения кожи. Типичными являются пузырьковые высыпания, чаще локализующиеся в области каймы губ и крыльев носа. Однако может быть поражение кожи различной локализации: лба, шеи, туловища, конечностей и т. д. У многих пациентов высыпаниям предшествует чувство жжения, кожный зуд, гиперемия, отёк. Затем появляются папулы, превращающиеся в везикулы, наполненные серозным содержимым. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они разрываются, в результате чего образуются мокнущие эрозии, которые вскоре покрываются бурыми корочками и эпителизируются над ними. На месте отторгнувшихся корок остаётся постепенно исчезающая пигментация. Одновременно с образованием везикул могут умеренно увеличиваться регионарные лимфоузлы. Весь процесс разрешается в течение 7–14 дней.

Атипичные формы простого герпеса имеют многообразные проявления. У некоторых пациентов основным симптомом становится резкий отёк подкожной клетчатки, гиперемия. Это может привести к диагностическим ошибкам и даже неправильному диагнозу «флегмона» с последующим хирургическим вмешательством. При этом вместо ожидаемого гнойного отделяемого получают скудное серозно-сукровичное отделяемое.

Простому герпесу может сопутствовать мультиформная эритема. У 75 % больных пусковым фактором в развитии кожной мультиформной эритемы являются вирусы простого герпеса.

Иногда высыпания при простом герпесе локализуются по ходу нервных стволов, напоминая опоясывающий герпес, однако болевой синдром, характерный для последнего, отсутствует или выражен незначительно. Это зостериформный простой герпес, встречающийся чаще у лиц с иммуносупрессией.

Герпетиформная экзема (экзема Капоши) встречается у детей грудного или более старшего возраста, реже у взрослых, страдающих экземой, атопическим дерматитом и другими поражениями кожи. Обычно заболевание начинается остро и сопровождается повышением температуры тела до 40 °С, с ознобом и интоксикацией. В первые сутки, и иногда позже (3–4 дня), на поражённых участках кожи появляются однокамерные пузырьки с прозрачным содержимым, распространяющиеся постепенно на соседние здоровые участки кожи, присоединяется вторичная инфекция.

Пузырьки лопаются, образуются мокнущие эрозивные поверхности, которые затем покрываются корками. При обширных поражениях заболевание протекает крайне тяжело. Летальность у детей в возрасте до 1 года составляет 10–40 %. Экзема Капоши также наблюдается при иммунодефицитных состояниях, в том числе при ВИЧ-инфекции.

К атипичным относится и язвенно-некротическая форма простого герпеса, маркирующая тяжёлую иммуносупрессию. Она встречается при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа, а также у пациентов с онкологическими, гематологическими заболеваниями, на фоне лучевой, кортикостероидной, цитостатической терапии.

Как показывают многочисленные исследования, ВПГ 1 и 2 на фоне ВИЧ-инфекции вызывают поражения кожи и слизистых оболочек, имеющие часто рецидивирующий, распространённый характер, длительно (более 1 мес.) не заживающие. В стадии СПИДа у больных развиваются язвенно-некротические поражения, когда на месте везикул образуются язвы, постепенно увеличивающиеся в размере, достигая в диаметре 2 см и более. Такие кожные поражения стойко сохраняются в течение нескольких месяцев, а обратное развитие с отторжением корок, эпителизацией язв и последующим рубцеванием происходит очень медленно.

Поражение половых органов (генитальный герпес) — одна из наиболее частых клинических форм инфекции. Чаще всего генитальный герпес протекает бессимптомно. ВПГ может персистировать у мужчин в мочеполовом тракте, а у женщин — в канале шейки матки, влагалище и уретре. Лица с бессимптомным генитальным герпесом служат резервуаром инфекции. Генитальный герпес особенно тяжело протекает при первичном инфицировании, сопровождаясь лихорадкой и признаками интоксикации. После инкубационного периода продолжительностью около 7 дней на половых органах развиваются отёк и гиперемия, затем появляются везикулярные высыпания на половом члене, в области вульвы, влагалища и промежности. Сыпь, как правило, обильная и сопровождается региональным лимфаденитом. Везикулы быстро лопаются, образуя эрозивные, эрозивно-язвенные поверхности. Все это сопровождается чувством жжения, зудом, мокнутием, болезненностью, затрудняет, нередко делает невозможными половые контакты, что приводит к развитию невротических состояний.

У 50–75 % людей после первичного инфицирования возникают рецидивы, имеющие аналогичную клиническую симптоматику. Поражения, в ряде случаев, не ограничиваются наружными половыми органами. В патологический процесс вовлекаются: у женщин — влагалище, цервикальный канал, шейка и полость матки, яичники, уретра, мочевого пузыря; у мужчин — уретра, мочевого пузыря, предстательная железа, семенники. И у мужчин и у женщин при орорегенитальных контактах поражаются миндалины, слизистая оболочка полости рта, при аногенитальных — область ануса, прямая кишка.

К симптомам простого герпетического проктита относятся боли в аноректальной области, выделения из прямой кишки, тенезмы и запор. При ректороманоскопии можно обнаружить изъязвления слизистой оболочки дистального участка прямой кишки длиной около 10 см. Симптомы герпетического проктита могут сопровождаться признаками дисфункции вегетативной нервной системы — парестезией в сакральной области, импотенцией, задержкой мочи.

У людей с тяжёлым иммунодефицитом, в том числе у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, развиваются тяжёлые язвенно-некротические поражения половых органов. Язвенно-некротические поражения у мужчин гомосексуалистов нередко располагаются в области ануса с поражением прямой кишки. Эти поражения особенно часто встречаются у пациентов с количеством CD4+ менее 100 кл/мкл и также часто ассоциируются с ацикловиррезистентными штаммами. ВПГ может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции.

В то же время, по мере рецидивирования, выраженность местных изменений несколько стихает, и могут наблюдаться abortивные формы. При этих формах типичные везикулёзные высыпания отсутствуют или появляются единичные элементы на короткое время. Больных беспокоят чувство жжения, зуд, незначительные гиперемия, отёк кожи и слизистых половых органов. У женщин рецидивирующий герпес, вызванный ВПГ2, может привести к возникновению карциномы шейки матки.

Поражение нервной системы. Клинически герпетические поражения ЦНС протекают в одной из пяти форм: субклиническая, герпетический менингит, слабовыраженный диффузный энцефалит, тяжёлый диффузный энцефалит, локальный энцефалит с плохим прогнозом.

Субклинические формы протекают торпидно, с малой симптоматикой, но со временем могут привести к хроническим нервным заболеваниям, психическим расстройствам.

Герпетический менингит протекает в виде типичного асептического или лимфоцитарного менингита с минимальным вовлечением в воспалительный процесс вещества мозга. Обычно развивается у пациентов, страдающих первичной герпетической инфекцией половых органов. Неврологические последствия редки.

Диффузные энцефалиты обычно протекают доброкачественно и с хорошим прогнозом. Тяжёлые диффузные энцефалиты и локальные энцефалиты с плохим прогнозом составляют группу так называемых истинных герпетических энцефалитов, протекающих тяжело и с летальностью у 60 % заболевших.

Наиболее характерными клиническими признаками герпетического энцефалита являются острое повышение температуры тела и локальная неврологическая симптоматика, в частности со стороны височной доли. В стационар поступают больные, не ориентирующиеся в пространстве,

вследствие аффекта в поведении, у них может отсутствовать память, а когда процесс приобретает катастрофический характер, больной поступает в коме. У больных этими тяжёлыми формами герпетического энцефалита развивается клиника отёка мозга, повышение внутричерепного давления.

Генерализованный простой герпес. Выделяют висцеральную и диссеминированную формы генерализованного простого герпеса. При висцеральной форме имеет место поражение одного органа или системы. Возникают серозный менингит, менингоэнцефалит, гепатит, пневмония и т. п. Описана возможность проникновения ВПГ в мозг гематогенным или ретроаксональным путями из ганглиев нервов. Не исключается первичное размножение вирусов в ганглиях с последующим распространением в мозг, или непосредственно в клетках мозговой ткани (глиальных, нейрональных).

Простой герпетический эзофагит может быть результатом непосредственного распространения инфекции из ротоглотки в пищевод или возникнуть как осложнение реактивации вируса. Доминирующими симптомами являются дисфагия, загрудинные боли и снижение массы тела. С помощью эндоскопии можно обнаружить множественные овальные язвы на эритематозном основании с пятнистой белой псевдомембраной или без неё. В процесс чаще вовлекается дистальный отдел пищевода, но по мере его распространения происходит диффузное разрыхление всего пищевода.

Диссеминированная форма простого герпеса, встречающаяся только у лиц с тяжёлой иммуносупрессией и у детей до 1 мес., относится к СПИД-индикаторным болезням. Течение ее укладывается в клинику вирусного сепсиса — поражение многих органов и систем сопровождается лихорадкой, интоксикацией, геморрагической сыпью, кровотечениями. Развиваются тяжёлый гепатит, тяжёлый диффузный менингоэнцефалит, бронхопневмония, кератоконъюнктивит, ДВС-синдром. Во всех поражённых органах — обширные некрозы, геморрагические поражения. Летальность составляет 80 %.

Диагностика. Для диагностики простого герпеса, особенно при поражениях слизистых оболочек у больных с ВИЧ-инфекцией, должны использоваться методы лабораторного подтверждения.

Серологические методы (РСК, ИФА) выявляют антитела к простому герпесу и имеют лишь относительную диагностическую ценность, не позволяют с достаточной степенью достоверности установить этиологию той или иной формы болезни и могут служить лишь для ретроспективной диагностики.

Более доступным является метод экспресс-диагностики для обнаружения вирусных антигенов в биосубстратах. Для этого можно использовать реакцию иммунофлюоресценции.

В последнее время все большее значение приобретают молекулярно-биологические методы, в основе которых лежит выявление вирусспецифи-

ческих нуклеиновых кислот в исследуемом материале (полимеразная цепная реакция, ДОТ-гибридизация).

При генитальном герпесе желательно определять тип ВПГ, так как при ВПГ 2 типа риск рецидивирования генитального герпеса гораздо выше.

Одним из наиболее чувствительных и специфических методов для установления диагноза является выделение ВПГ на чувствительных клеточных культурах.

Лечение. Терапия больных ПГ индивидуальна и зависит от формы инфекции, тяжести, частоты рецидивов. Существуют следующие методы терапии: эпизодическая терапия (лечение в период рецидива) и супрессивная терапия (постоянная или прерывистая). У ВИЧ-инфицированных пациентов существуют некоторые особенности, характеризующиеся тяжёлым, рецидивирующим течением герпеса, способностью вируса активировать ВИЧ и повышать вирусную нагрузку, которые определяют подходы в лечении герпеса. У пациентов с иммуносупрессией терапия только в период рецидива не окажет в целом влияния на течение герпеса. В систему этапного лечения входит купирование острого процесса в период рецидива, проведение противорецидивной терапии и диспансерное наблюдение.

В период рецидива лечение начинают одним из противовирусных препаратов, при этом его используют как можно раньше (желательно до появления везикул). Одним из эффективных препаратов является ацикловир, который действует исключительно в клетке, поражённой вирусом, что обеспечивает ему низкую токсичность.

Доза и курс ацикловира зависят от длительности болезни, частоты рецидивов, распространённости поражения и составляет от 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней до 400 мг 5 раз в день в течение 7–14 дней. Детям старше 2 лет препарат назначают в такой же дозировке, до 2 лет — 1/2 дозы для взрослых.

В настоящее время появились ацикловирустойчивые штаммы вируса, что потребовало производства новых препаратов. В клинической практике используются валацикловир, фамцикловир, ганцикловир, фоскарнет, преимущественно при тяжёлых формах инфекции. Валацикловир (вальтрекс) — от 1000 мг до 2000 мг в сутки внутрь в течение 7 дней. Фамцикловир (фамвир) — от 500 мг до 1000 мг в сутки внутрь в течение 7 дней.

При выраженном отёке, чувстве жжения, зуде в качестве патогенетической терапии применяют нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, индометацин, вольтарен и др.).

Противорецидивное лечение включает назначение противовирусных препаратов. Супрессивная терапия рекомендуется больным с часто рецидивирующим и (или) тяжело протекающим генитальным герпесом

В период ремиссии, за 7–10 дней до предполагаемого рецидива, рекомендуется один из противовирусных препаратов, доза и курс которого ин-

дивидуальны. При этом подбирается наиболее эффективный препарат, поддерживающая доза, учитывается его переносимость, поскольку при часто рецидивирующем герпесе возможно длительное лечение прерывисто-курсовым методом (12 месяцев и дольше).

В качестве супрессивной терапии можно использовать: — ацикловир 400 мг × 2 раза в сутки в течение 5 дней, — валацикловир 500 мг × 1–2 раза в сутки в течение 5–7 дней, — фамцикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Особенно интенсивным должно быть лечение пациентов с различными иммунодефицитными состояниями, распространённой, генерализованной формами простого герпеса, особенно на фоне ВИЧ-инфекции.

Тяжёлая кожно-слизистая форма ВПГ-инфекции: ацикловир 5 мг/кг внутривенно каждые 8 ч; при регрессировании поражений приём ацикловира 400 мг внутрь 3 раза в день. Продолжительность лечения — до окончания заживления.

ВПГ-энцефалит: ацикловир 10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 21 дня.

Профилактика. Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов инфицировано вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов. В случае отсутствия инфекции и антител к ВПГ у полового партнёра рекомендуется использовать латексные презервативы, которые препятствуют инфицированию. Необходимо избегать половых контактов, если у партнёра имеются клинические проявления инфекции, но инфицирование возможно и при латентной форме. Использование супрессивной противовирусной терапии (валацикловир 500 мг 1 раз в сутки) пациентом с генитальным герпесом в 50 % случаев снижает вероятность трансмиссии.

1.2. Цитомегаловирусная инфекция

Основной оппортунистической инфекцией у пациентов с ВИЧ/СПИД является широко распространённая в человеческой популяции ЦМВИ инфекция, поскольку развитие манифестной ЦМВИ как правило сопряжено с иммунодефицитом. У лиц с ВИЧ-инфекцией возможны генерализованные формы болезни с поражением внутренних органов и ЦНС, которые развиваются у ВИЧ-инфицированных больных при количестве CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл, не получающих АРТ или имеющих неудачу в лечении. Другие факторы риска включают оппортунистические инфекции или высокий уровень РНК.

Этиология. В классификации вирусов возбудитель ЦМВИ под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* отнесён к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae, роду Cytomegalovirus. Особенности ЦМВ состоят в крупном ДНК-геноме, невысокой цитопатогенности в культуре клеток, медленной репликации, низкой вирулентности, слабой чувстви-

тельности к действию интерферона. Повреждающее действие вируса на клетку проявляется образованием гигантских клеток с внутриядерными включениями, содержащими размножающийся вирус и называемыми «совиный глаз».

Эпидемиология. Источником инфекции является человек, заражённый ЦМВ. После первичной инфекции выделение вируса обычно продолжается несколько месяцев до тех пор, пока не переходит в латентную форму. При врождённых и перинатальных инфекциях вирус непрерывно выделяется 4–8 лет.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев ЦМВИ протекает в субклинической форме, то источники инфекции не выявляются, не изолируются и длительное время остаются резервуаром вируса. У инфицированного человека вирус находится в слюне, моче, влагалищном секрете, сперме, грудном молоке, слезах, крови и многих внутренних органах. По данным серологических исследований, проведённых в разных странах на протяжении последних 10 лет, следы перенесённой ЦМВИ выявляются у 40–60 % детей в возрасте до 5 лет и у 30–90 % взрослых старше 25 лет.

Основными путями передачи являются половой, парентеральный и вертикальный. Допускается возможность воздушно-капельного, контактного и фекально-орального путей передачи.

Передача ЦМВ от матери к плоду реализуется чаще, чем у других вирусов. Врождённая ЦМВИ встречается у 1 % новорождённых. Наибольшую опасность для плода представляет внутриутробное инфицирование (нарушения органа- и гистогенеза, самопроизвольный аборт, гибель, тяжёлое врождённое заболевание). Степень риска определяется при этом сроками антенатального инфицирования и иммунологическим статусом матери. Риск внутриутробного заражения плода составляет 40–50 %. Грудное молоко может играть роль фактора передачи ЦМВ.

Серьёзная проблема — заражение ЦМВ реципиентов крови. При переливании крови от серопозитивных доноров заражаются от 15 до 40 % детей и 2–3 % взрослых. Ещё более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов, поскольку фактором передачи инфекции может быть не только перелитая кровь, но и пересаженный орган. Так, например, при трансплантации костного мозга ЦМВ заражаются 5 % реципиентов.

Патогенез. Различают ЦМВИ приобретённую (первичную и вторичную) и врождённую.

После внедрения вируса в организм через слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов или непосредственно в кровь наблюдается вирусемия и инфицирование вирусом Т- и В-лимфоцитов, макрофагов. Репликация ЦМВ возможна в эпителии, эндотелии, фибробластах, гладких мышечных клетках, костном мозге. У иммунокомпетентных лиц вирусемия, как правило, не приводит к развитию мани-

фестных форм болезни, но ЦМВ остаётся в состоянии латенции в различных органах. Вирус имеет выраженный тропизм к эпителию слюнных желёз и почек, где сохраняется в неактивном состоянии и выделяется со слюной и мочой.

Цитомегаловирусная инфекция — заболевание, опосредованное иммунной системой. При иммуносупрессии возникают клинические синдромы, локализация, тяжесть, распространение которых зависят от иммунного ответа организм на вирус. При тяжёлой иммуносупрессии развиваются генерализованные формы инфекции с нередким неблагоприятным исходом.

Недавние исследования показали, что ЦМВ может оказывать онкогенное действие, вызывая экспрессию онкогенов. Клетки, инфицированные ЦМВ, видоизменяются. Характерный патоморфологический признак — гигантские клетки, выявляемые в различных тканях, слюне, мокроте, осадке мочи, цереброспинальной жидкости.

Клиника. Для ЦМВИ характерно субклиническое, латентное течение, но иногда встречаются тяжёлые формы заболевания, обусловленные первичным инфицированием или реактивацией вируса. Приобретённая первичная инфекция у подавляющего большинства (более 90 %) детей и взрослых протекает латентно. И только у небольшой части инфицированных возникают клинические симптомы: сиалоаденит — увеличение слюнных желёз (чаще углочелюстных) и мононуклеозоподобный синдром.

Мононуклеозный синдром характеризуется умеренной лихорадкой, недомоганием, гепатоспленомегалией, редко наблюдается тонзиллит. При исследовании периферической крови обнаруживают лимфоцитоз, возможны атипичные мононуклеары. От инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — Барра, болезнь отличается отсутствием генерализованной лимфаденопатии, яркого тонзиллита, отрицательными или слабоположительными реакциями гетероагглютинации (Пауля — Буннеля, Гоффа — Бауера), большого количества атипичных мононуклеаров.

Иногда первичная инфекция может принять волнообразное течение, когда периоды ремиссии сменяются клиническими проявлениями со стороны каких-либо органов и систем.

Цитомегаловирусная инфекция при реактивации вируса (вторичная инфекция) протекает менее бурно, чем острая инфекция. Развивается рецидивирующий ЦМВ-паротит или генерализованная форма, что характерно для иммуносупрессированных лиц.

Больные с наследственным иммунодефицитом, принимающие иммунодепрессанты, ВИЧ-инфицированные в стадии СПИДа подвергаются более высокому риску развития висцеральных и диссеминированных форм ЦМВИ. По мере прогрессирования иммунодефицита утяжеляются поражения, вызванные ЦМВ. ЦМВИ является одним из самых тяжёлых оппортунистических заболеваний при СПИДе, которое нередко является непосредственной причиной летальных исходов.

По мнению ряда исследователей, клинически выраженная ЦМВИ наблюдается у 10–40 % больных СПИДом, вызывая при этом полиорганные поражения. В то же время установить истинную частоту и клинический облик манифестных форм ЦМВИ чрезвычайно трудно, так как многие клинические признаки этой инфекции неспецифичны и часто ЦМВИ протекает под маской других нозологических форм или в сочетании с ними. ЦМВ является не только оппортунистом ВИЧ-инфекции, но и, наоборот, способствует ее прогрессированию, помогая проникать ВИЧ в CD4 лимфоциты с помощью белка US-28, кодируемого ЦМВ. В свою очередь белок ВИЧ — gp 120 активирует ЦМВ.

Манифестная ЦМВИ при ВИЧ-инфекции характеризуется постепенным развитием заболевания, появлением общей слабости, потерей аппетита, значительным снижением массы тела, лихорадкой неправильного типа с подъёмами температуры тела выше 38,5 °С.

У больных с ВИЧ-инфекцией наиболее часто ЦМВ поражает орган зрения. У 2/3 больных при отсутствии АРТ развивается *ретинит*, нередко приводящий к слепоте, в результате полной атрофии зрительных нервов или тотальной отслойки сетчатки вследствие некротического ретинита. У больных появляются «плавающие мушки» перед глазами, могут выпадать поля зрения, снижаться острота зрения. Офтальмоскопически процесс протекает в виде многочисленных очагов некротического ретинита с геморрагиями, с образованием периваскулярных жёлто-белых инфильтратов — ватообразных очагов, с кровоизлияниями в сетчатку. При отсутствии АРТ или специфической терапии ЦМВИ ретинит активно прогрессирует, обычно в течение 10–21 дней после начала в последующем с образованием рубцов.

Центральная нервная система поражается у 10–20 % пациентов в виде подострого энцефалита, менингоэнцефалита, миелита, полирадикулопатии, полинейропатии нижних конечностей. По данным последних исследований, в основе СПИД-деменции лежит сочетанное поражение головного мозга ЦМВ и ВИЧ в виде микроскопических инфарктов коры головного мозга, венрикулоэнцефалита с исходом в некротическое поражение черепных нервов и паравентрикулярной паренхимы. Наряду с тяжёлыми энцефалитами развиваются вялотекущие энцефалопатии, заканчивающиеся слабоумием, полирадикуломиелопатиями. При исследовании СМЖ возможен лимфоцитарный плеоцитоз, повышение содержания глюкозы, белка. Описаны периферические нейропатии, протекающие по типу синдрома Гийена — Барре. Заболевание может прогрессировать в течение нескольких недель и заканчиваться параплегией.

Цитомегаловирус является основным этиологическим фактором *язвенных дефектов пищеварительного тракта* у больных с ВИЧ-инфекцией, вызывая развитие эрозивно-язвенного эзофагита, колита, энтероколита, гастрита нередко с симптомами кровавого стула. Колит развивается у 5–10 % больных СПИДом и ЦМВИ. Помимо симптомов, связанных с патологией

кишечника, типичными признаками ЦМВИ служат стойкий болевой синдром, лихорадка, кахексия. Летальность при ВИЧ-инфекции на стадии СПИД может быть обусловлена перфорацией тонкого кишечника при ЦМВ-энтерите, при этом к перфорации может привести разрушение клеток гладкой мускулатуры. Проявлением ЦМВИ у больных, поражённых ВИЧ, может служить острый аппендицит, что значительно осложняет течение данного заболевания. Эзофагит, вызванный ЦМВ, встречается менее чем у 5–10 % больных СПИДом.

Цитомегаловирус способен и к повреждению *печени*, что связывают обычно с аутоиммунными механизмами и наличием аутоантител, в частности к гладкой мускулатуре. Существует корреляция между экспозицией ЦМВ в организме, инфекцией и хирургическим вмешательством по поводу гепатобилиарной болезни, включая билиарную атрезию на фоне ВИЧ-инфекции.

Часто сопутствует СПИДу при ВИЧ-инфекции *ЦМВ-поражение желчных путей* (холангиопатия). При этом ЦМВ-инфекция нередко проявляется склерозирующим холангитом, особенно в отсутствие АРТ при числе CD4+клеток ниже 100/мкл.

При ЦМВИ часто регистрируется тромбоцитопения, реже — умеренная анемия или панцитопения. ЦМВИ может проявляться в виде гемофагоцитарного синдрома. Может наблюдаться ЦМВ-индуцированный тромбоз, что свидетельствует о влиянии этого вируса на процессы тромбообразования, включая прямое повреждение эндотелия, активацию факторов свёртывания крови, продукцию антифосфолипидных антител. При ВИЧ-инфекции все эти проявления свидетельствуют о генерализации ЦМВИ.

При ЦМВ-поражении *лёгких* отмечаются сухой приступообразный кашель, умеренная одышка в сочетании с выраженной слабостью, ремиттирующей лихорадкой, наличием на рентгенограммах двусторонних мелкоочаговых и инфильтративных теней в средних и нижних отделах лёгких на фоне усиленного лёгочного рисунка. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с ЦМВИ, также как и при туберкулёзе, регистрируются до появления выраженных клинических симптомов поражения дыхательных путей.

Цитомегаловирус может играть роль в развитии заболеваний половых органов женщин, вирус обнаруживали в шейке матки, эндометрии, яичниках, маточных трубах. У ВИЧ-инфицированных женщин одной из причин, приводящих к развитию карциномы шейки матки, является ЦМВ.

У больных в стадии СПИД при *генерализованной ЦМВИ* может развиться тяжёлое поражение надпочечников (в виде очаговых коагуляционных некрозов коркового и мозгового слоёв с наличием в местах некрозов цитомегалоклеток) с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, проявляющейся стойкой гипотонией, слабостью, адинамией, поху-

данием, нарушением работы кишечника, реже — потемнением или гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек. Возможно ЦМВ-индуцированное поражение кожи, которое довольно трудно поддаётся диагностике.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции развивается синдром истощения, одной из причин которого является диссеминированная ЦМВИ.

Врождённая инфекция на ранних стадиях развития плода приводит к уродствам и нередко к гибели плода или новорождённого. Заражение на поздних сроках не нарушает строение органов и проявляется в постнатальном периоде в виде желтухи, гепатоспленомегалии, тромбоцитопенической пурпуры, поражения ЦНС и пневмонии. Характерный клинический признак цитомегалии — геморрагический синдром. Обычно уже в первые часы или в течение первых суток после рождения у ребёнка на лице, туловище, конечностях появляются множественная петехиальная сыпь, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, кровотечение из пупка, кровь в стуле. Обычно геморрагический синдром через 8–10 дней бесследно проходит и может снова возникнуть через несколько недель. У некоторых детей с первых дней жизни возникает желтуха, развиваются пневмония, дыхательная недостаточность, поражаются почки. При врождённой ЦМВИ отмечаются хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва, заканчивающаяся развитием полной слепоты. При острой форме врождённой ЦМВИ гибель детей наступает в первые недели или месяцы жизни, чаще всего от присоединяющихся вторичных инфекций. У детей, перенёсших острую форму, отмечается волнообразное течение хронической формы. Формируются пороки развития ЦНС, гепатит, поражения лёгких.

Диагностика. ЦМВ может быть диагностирован методом ПЦР, которая даёт возможность качественного и количественного анализа ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях.

Выявление сывороточных антител к ЦМВ является диагностически незначимым. Обнаружение антител класса IgG в ИФА может свидетельствовать об инфицированности и IgM — об активации инфекции.

Может использоваться метод цитологического исследования осадков мочи, слюны, мокроты, СМЖ и других биосубстратов. При микроскопировании мазков после специальной обработки обнаруживают крупные клетки округлой или овальной формы с ядерным включением, окружённым светлым ободком. Чувствительность составляет около 50 %, возможны ложноположительные результаты.

Диагноз ЦМВ-ретинита базируется на характерных изменениях в сетчатке, выявляемых при офтальмоскопии опытным офтальмологом. В сложных случаях используется метод ПЦР (исследуется внутриглазная жидкость).

При ЦМВ-эзофагите, колите проводится эндоскопическая диагностика (эзофагогастроскопия, колоноскопия), берётся биопсия со дна язвенного

поражения с последующим гистопатологическим исследованием (наличие внутриядерных и внутрицитоплазматических включений), ПЦР, иммуногистохимическим исследованием. При ЦМВ-эзофагите обнаруживают обширные, неглубокие язвы в дистальном отделе пищевода с воспалительной реакцией. В некоторых случаях у ВИЧ-инфицированных пациентов при низких показателях CD4+ лимфоцитов при отсутствии характерных изменений в пищеводе и толстой кишке может быть выявлена ЦМВ-виремия при отсутствии клинической формы заболевания. Нельзя ставить диагноз лишь на основании обнаружения маркеров ЦМВИ в анализах крови или кала (ЦМВ-антитела, ПЦР). При этом цитомегаловирусная виремия — важнейший предиктор основной причины летального исхода при ВИЧ-инфекции — полиорганного поражения, которое наблюдается в 22–44 % случаев ЦМВ-виремии. Количественным выражением этого предиктора летального исхода у больных с ВИЧ/СПИД служит величина вирусной нагрузки ЦМВ выше 1000 копий/мл.

Диагностика ЦМВ поражения лёгких: выявление интерстициальных инфильтратов, обнаружение ЦМВ в смывах с поверхности бронхов у 20–50 % больных; для роста культуры требуется более недели, наличие характерных внутриклеточных включений в цитологических образцах или биоптате лёгочной ткани, прогрессирующее течение заболевания и отсутствие других возбудителей, способных вызвать поражение лёгких.

Неврологические поражения диагностируются обнаружением ЦМВ в СМЖ. Исследование СМЖ методом ПЦР обладает 80 % чувствительностью и 90 % специфичностью. При этом возможно обнаружение ДНК вируса в СМЖ при отсутствии его в крови. Последнее обстоятельство значительно затрудняет диагностику этой оппортунистической инфекции и делает проблему ее лечения довольно сложной. При исследовании методами МРТ, КТ выявляются неспецифические нарушения, характерны эпендимные изменения с венитрикулитом, перивентрикулярные сливные очаги с усилением контраста.

Лечение. Из имеющихся противовирусных препаратов активны в отношении ЦМВ: ганцикловир (цимевен) 5–10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки внутривенно; фоскарнет (фоскавир) 60–90 мг/кг массы тела 3 раза в сутки внутривенно. Терапия проводится в течение 14–21 дня. После окончания индукционной терапии больным с ослабленной иммунной системой для профилактики рецидива назначают поддерживающий курс (суточные дозы препаратов уменьшают вдвое). При рецидиве заболевания лечение повторяется. Количество лечебных курсов у одного больного может быть от 1 до 5–7. Длительность поддерживающей терапии — от 2 нед. до 2 мес. Возможно сочетание терапии ганцикловиром с введением ацитомегалического иммуноглобулина (Цитотек).

ЦМВ-ретинит:

Предпочтительная терапия — внутриглазной имплантант ганцикловира + валганцикловир 900 мг внутрь 2 раза в день в течение 14–21 дня, затем 1 раз в сутки. Перед введением имплантанта может быть введена в стекловидное тело 1 доза ганцикловира.

Терапия ЦМВ-ретинита может быть прекращена при повышении количества CD4 лимфоцитов более 100 кл/мкл в течение 3–6 мес. Необходим регулярный осмотр офтальмолога.

ЦМВ-эзофагит или колит. Предпочтительная терапия — ганцикловир или фоскарнет внутривенно в течение 21–28 дней или до исчезновения симптомов. При легкой форме заболевания можно использовать ганцикловир внутрь. Поддерживающая терапия обычно не требуется.

ЦМВ-пневмонит. Рекомендуются больным с гистологическим подтверждением ЦМВ-этиологии и отсутствием ответа на лечение других заболеваний.

Неврологическая форма ЦМВИ. Рекомендуются комбинация ганцикловира 5 мг/кг и фоскарнета 90 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно для стабилизации состояния и максимального ответа на лечение. Лечение продолжается до значительного улучшения состояния и исчезновения симптомов.

Вторичную профилактику ЦМВИ можно прекратить при количестве CD4 клеток более 100 кл/мкл в течение более 3–6 мес. в ответ на АРТ. Терапия может быть прекращена только после консультации офтальмолога с учётом активности и быстроты увеличения CD4-лимфоцитов, анатомической локализации поражений, остроты зрения во втором глазу и возможности регулярного офтальмологического мониторинга. Рутинный (каждые 3 мес.) офтальмологический контроль рекомендуется для диагностики раннего рецидива и при увеите. Критерием для возобновления вторичной профилактики является снижение CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл. При ЦМВ-ретините основной целью лечения является предупреждение рецидивов и дальнейшей потери зрения. Возникшие нарушения зрения являются необратимыми.

Профилактика. ВИЧ-инфицированные пациенты должны проходить регулярное офтальмологическое обследование, особенно при снижении CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл. Пациенты, у которых повысился иммунный статус на фоне лечения, могут проходить осмотр офтальмологом 1 раз в 3 мес.

Прогноз при генерализованной цитомегалии, особенно врождённой, протекающей с поражением ЦНС, — чрезвычайно серьёзный. У больных СПИДом цитомегаловирусный менингоэнцефалит может быть одной из причин смерти.

1.3. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Этиология. В 1974 г. из мозга пациента, умершего от ходжкинской лимфомы, В. Padgett с сотрудниками был выделен неизвестный до тех пор ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству полиомавирусов. По инициалам погибшего больного — John Cunningham — он получил название вирус JC. В отличие от многих других оппортунистических инфекций ЦНС, инфекция вирусом JC развивается на ранних стадиях СПИДа при числе лимфоцитов CD4 более 200 кл/мкл и даже может развиваться на фоне антиретровирусной терапии.

Эпидемиология. Около 80–90 % людей среднего возраста имеют антитела к вирусу JC. Он находится в мозге или других тканях в латентном состоянии и реактивируется при ослаблении иммунитета. С другой стороны возможно развитие ПМЛ у лиц с ослабленным иммунитетом при первом контакте с вирусом; об этом свидетельствует тот факт, что 10–20 % больных на момент установления диагноза серонегативны.

Патогенез. Выделяют три фазы развития ПМЛ. Первая — клинически асимптомное инфицирование. Вторая — персистенция вируса JC в латентном состоянии в почках, костном мозге и, возможно, в селезёнке. Третья — реактивация вируса и проникновение его в ЦНС, сроки которого и точные пути распространения неизвестны. Не исключено, что это может случиться на любой стадии: первичного инфицирования, во время персистенции вируса на периферии или во время реактивации вируса JC при нарушении клеточного иммунитета.

До недавнего времени ПМЛ была единственным проявлением поражения ЦНС вирусом JC. Она не имеет каких-либо специфических клинических проявлений, но сопровождается типичными морфологическими и нейровизуализационными изменениями. Внедрение в клиническую практику АРТ привело к изменениям как клинической, так и морфологической и нейровизуализационной картины ПМЛ.

Недавно выделены и описаны три новые клинические формы JC-инфекции ЦНС — гранулярно-клеточная нейронопатия, менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом JC, и JC-энцефалопатия.

Основным морфологическим проявлением ПМЛ является демиелинизация, которая постепенно захватывает обширную зону головного мозга. В тяжёлых случаях в ее центре возникает некротическая полость. В зоне демиелинизации обнаруживаются лизис олигодендроцитов, которые становятся набухшими, содержащими увеличенные ядра и белки вируса JC. Инфицированные олигодендроциты преимущественно располагаются по краям очага демиелинизации. Вирус JC также поражает и астроциты, которые иногда содержат гиперхроматические ядра, что напоминает неопластические клетки. Морфологи называют их неправильными, «странными» или «причудливыми астроцитами». Некоторые авторы описывают отсутствие

признаков воспаления, иные считают воспаление характерной гистологической особенностью ПМЛ. В очень редких случаях наблюдаются кровоизлияния в очагах поражения.

Клиника. Симптомы классической ПМЛ неспецифичны. Примерно у 25 % пациентов ПМЛ становится первым диагностическим критерием СПИДа.

При классической ПМЛ симптомы постепенно нарастают, в зависимости от того, какие области мозга поражаются следующими. Характерны нарастающие гемипарезы, гемиплегия, гемианопсия, афазия или дизартрия, атаксия и когнитивные нарушения, в некоторых случаях – нарушение полей зрения. Лихорадка и головная боль не характерны. Иногда возникают эпилептические припадки. По мере роста очагов и увеличения их количества появляются психические нарушения. Летальный исход наступает в течение нескольких месяцев, но изредка (2–5 %) отмечается длительное течение и даже частичный регресс симптомов.

В некоторых случаях на основании одной только клинической картины трудно отличить ПМЛ от ВИЧ-энцефалопатии. С гистологической точки зрения основным признаком является демиелинизация. Первоначальные очаги демиелинизации увеличиваются и сливаются. В далеко зашедших случаях возможен некроз с образованием полостей.

Диагностика. Основные методы диагностики — КТ и МРТ головного мозга. При КТ в белом веществе видны неконтрастируемые очаги пониженной плотности; отека и смещения прилежащих структур нет. Очаги чаще располагаются в перивентрикулярных областях, полуовальных центрах, теменно-затылочных областях и в мозжечке. МРТ более чувствительна, чем КТ. Поскольку вирус JC обладает тропностью к олигодендроцитам, поражаться может любая область мозга. Чаще всего встречается асимметричное многоочаговое двустороннее сливное супратенториальное поражение белого вещества. Однако может обнаруживаться единственный очаг поражения, расположенный в подкорковых ассоциативных волокнах; в таких случаях ПМЛ иногда ошибочно принимают за инсульт. Чаще всего поражается теменная доля, затем лобная. Супратенториальные очаги поражения, как правило, захватывают подкорковое белое вещество и имеют неровные края. Могут поражаться также семиовальный центр и перивентрикулярное белое вещество.

Следующим по частоте поражается белое вещество затылочной ямки, как правило, средняя ножка мозжечка и прилегающие области варолиева моста и мозжечка. Очаги поражения в варолиевом мосту могут распространяться на средний и(или) продолговатый мозг. Поражение серого вещества почти всегда сопутствует поражению белого вещества.

При ЭЭГ практически всегда выявляется локальное или генерализованное замедление ритма, иногда ещё до появления изменений при КТ.

СМЖ чаще не изменена, иногда слегка повышена концентрация белка или IgG, менее чем у четверти больных выявляется цитоз, преимущественно лимфоцитарный.

Перспективный метод диагностики – выявление ДНК вируса JC в СМЖ с использованием ПЦР. Специфичность этого метода высока (90–99 %), но данные о чувствительности противоречивы (75–80 %).

Дифференциальная диагностика проводится с рассеянным склерозом, острым геморрагическим лейкоэнцефалитом, СПИД-дементным синдромом и ВИЧ-миелопатией, менингоэнцефалитом, вызванным вирусом *varicella-zoster*.

Окончательный диагноз ставится на основании биопсии или аутопсии. В ткани мозга можно выявить антигены вируса JC (иммуноцитохимически) и ДНК вируса, но они обнаруживаются в ткани мозга и у здоровых людей.

Лечение. Специфического лечения при инфекции вирусом JC нет. Для ВИЧ-инфицированных наилучшим методом является оптимизация АРТ. АРТ в 50–60 % случаев может привести к стабилизации клинической картины и картины по МРТ.

Профилактика. Не существует.

ГЛАВА 2. ПАРАЗИТАРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

2.1. Токсоплазмоз головного мозга

Среди различных клинических форм оппортунистических инфекций нервной системы одну из ведущих занимает токсоплазмоз головного мозга, на долю которого приходится 50–70 % всех паразитозов у пациентов со СПИДом и третье место в структуре летальных исходов у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Этиология. Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* (тип Protozoa, класс Sporozoa, отряд Coccidia) — внутриклеточный паразит, который в организме человека и животных может паразитировать практически во всех клетках органов и тканей. Токсоплазмы в организме человека и животных паразитируют в следующих формах: трофозоит (пролиферативная форма), циста и ооциста.

Эпидемиология. Основной путь заражения — пероральный. Он осуществляется в основном цистами (при употреблении полусырого мяса или сырого мясного фарша) или ооцистами (при контакте с кошками, при употреблении немытых овощей, ягод, загрязнённых почвой). Также передача осуществляется трансплацентарным, трансплантационным. Инфицированность населения токсоплазменной инфекцией колеблется в зависимо-

сти от региона от 3 до 90 %. Наиболее высокие показатели инфицирования населения токсоплазмами отмечаются в странах Южной Америки (42–72 %) и странах Азии (40 %).

Особой медико-социальной проблемой служит тот факт, что с наибольшей частотой *T. gondii* определяется у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, при этом риск вертикальной передачи токсоплазм хоть и относительно низок, но передача все-таки возможна и обычно ассоциирована с выраженной иммуносупрессией и высокой вирусной нагрузкой.

Патогенез. Первичное внедрение и развитие возбудителя проходит в тонком кишечнике человека, где формируется первичный аффект поражения. Отсюда токсоплазмы проникают в регионарные лимфоузлы, гематогенно и лимфогенно диссеминируют по органам-мишеням (головной мозг, поперечно-полосатая мускулатура и др.), в клетках которых идёт интенсивное размножение возбудителя, формирование псевдоцист и тканевых цист. Цисты имеют минимальную иммуногенность. За счёт ускользания от иммунного ответа возбудитель может десятилетиями существовать в организме человека. В процессе развития инфекции вырабатывается нестерильный иммунитет, выраженный гуморальными и клеточными механизмами защиты. Гуморальный иммунитет подавляет тяжесть клинических проявлений. Достаточно высокие концентрации IgG поддерживаются за счёт непрерывного поступления антигенов токсоплазм из цист.

У больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции инфицированность *T. gondii* не приводит к развитию выраженного процесса и заканчивается формированием здорового бессимптомного носительства возбудителя. При прогрессировании иммунодефицита развивается клинически выраженная токсоплазменная инфекция, преимущественно в виде патологии ЦНС, но возможно и развитие диссеминированного процесса с поражением лёгких, глаз, ЛУ, миокарда, желудочно-кишечного тракта.

Более 95 % токсоплазмоза головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлены реактивацией латентной инфекции на фоне выраженного иммунодефицита. Значим показатель CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл как объективный критерий возможной реактивации токсоплазмоза. В то же время ряд авторов в качестве критерия реактивации предлагают уровень CD4-лимфоцитов менее 150 кл/мкл.

Несмотря на широкое распространение АРТ в течение последних 15 лет, профиль больных с токсоплазменным энцефалитом существенно не изменился, хотя показатели выживаемости стали выше. По данным литературы в эру АРТ 83 % пациентов с токсоплазменным энцефалитом не получают АРТ на момент манифестации токсоплазмоза головного мозга, а 17 % получают ее неадекватно.

Клиника. Токсоплазмоз головного мозга характеризуется наиболее частым проявлением неврологической симптоматики при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа (36,6 %), опережая туберкулёзный менингит (22,5 %) и криптококковый менингит (22,2 %). Клинически церебральный токсоплазмоз мозга чаще всего реализуется в форме энцефалита, при этом очень часто в процесс вовлекается и спинной мозг с развитием миелита. Иногда токсоплазмоз проявляется менингоэнцефалитом, что сопровождается высоким риском летального исхода.

Дебют церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции характеризуется выраженной общей слабостью, адинамией, постоянным повышением температуры тела, слабостью в конечностях, снижением памяти, головными болями различной интенсивности, иногда тошнотой и рвотой. Лишь через 1–2 месяца развивается грубая неврологическая симптоматика, служащая причиной госпитализации больных. Характер симптомов поражения ЦНС зависит от локализации патологического процесса. У больных отмечают сильную заторможенность, сонливость, в двух третях случаев — гемипарезы, в половине случаев — очаговые симптомы (парез лицевого нерва, дизартрию, сенсорную афазию). Около 6 % больных страдают генерализованными тонико-клоническими судорогами либо изолированными судорогами верхних или нижних конечностей. У большинства пациентов выявляются нарушения в психическом статусе: снижение памяти, не критичность к своему состоянию, реже — дезориентация в месте и времени, слуховые или зрительные галлюцинации.

В исследованиях показано, что у пациентов, серопозитивных к *Toxoplasma gondii*, достоверно чаще встречаются проявления неврологической симптоматики при CD4 менее 200 кл/мкл, по сравнению с CD4 более 200 кл/мкл. В то же время среди причин головной боли у ВИЧ-инфицированных пациентов токсоплазменный энцефалит занимает лишь третье место, составляя 4 % и значительно уступая криптококковому менингиту (28 %) и бактериальному синуситу (31 %).

Отдалённые последствия после данной инфекции также являются достаточно серьёзными. Среди лиц, имеющих в анамнезе эпизод оппортунистической инфекции нервной системы (криптококковый менингит, токсоплазменный энцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), именно пациенты, перенёсшие токсоплазменный энцефалит, имеют впоследствии наиболее серьёзный неврологический дефицит. Кроме того, следует обратить внимание на способность заболевания рецидивировать даже спустя длительное время, что обусловлено персистенцией возбудителя в головном мозге.

Ряд больных токсоплазмозом имеют поражение лёгких. У больных с ВИЧ/СПИД в 8,4 % случаев отмечают поражение глаз токсоплазменной этиологии, сопровождающее синдромом «сухих» глаз и проявляющееся в

форме хориоретинита. Возможен токсоплазмоз с глазной патологией в отсутствие симптомов поражения головного мозга. Помимо *Toxoplasma gondii*, возбудителем оппортунистической инфекции может быть *Toxoplasma myocarditis*, которая способствует развитию у больных с ВИЧ-инфекцией миокардитов, кардиомиопатии, эндокардитов, неоплазм, проявлений лекарственной кардиотоксичности.

Токсоплазмоз при ВИЧ/СПИД может сочетаться с другими оппортунистическими инфекциями, в частности нередко даёт микст-инфекцию с ЦМВ.

Токсоплазмоз — довольно частая причина летальных исходов при ВИЧ-инфекции. По некоторым данным, летальность при токсоплазмозе у госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 23,7 %. При аутопсии людей, погибших от ВИЧ-инфекции, иногда определяют миокардит токсоплазменной этиологии. Помимо церебральных поражений и миокардита при токсоплазмозе посмертно устанавливали наличие пневмонии, поражения печени и ЛУ.

Диагностика токсоплазмоза головного мозга имеет ряд трудностей. Классическая серологическая диагностика в ряде случаев является неокончательной из-за низкой продукции специфических антител. Как правило, у больных определяются иммуноглобулины класса G к *Toxoplasma gondii* при отсутствии иммуноглобулинов класса M, при этом отмечается, что высокие титры IgG (1:64 и выше в РНИФ, 1:6400 и выше в ИФА) с высокой степенью достоверности свидетельствуют о реактивации латентной инфекции, но низкий уровень IgG не исключает развития заболевания.

Поскольку наличие и количество антител в периферической крови не всегда отражает стадию инвазии, рекомендуется проводить определение антител к токсоплазме в СМЖ и факт наличия IgG именно в СМЖ считается более чётким критерием реактивации инфекции. В то же время сочетанная серопозитивность плазмы и цереброспинальной жидкости у данных пациентов встречается только в 62 % случаев и более вероятна при наличии высоких титров антител в сыворотке крови.

Другим эффективным критерием реактивации токсоплазменной инфекции предложено считать определение в крови иммуноглобулинов класса IgA к *Toxoplasma gondii*, для которых показано наличие корреляционной связи между их количественным значением и активностью инвазии.

Использование метода ПЦР в крови не показало своей значимости в связи с низкой чувствительностью данного метода (1,5 %), хотя и со специфичностью, близкой к 100 %. Имеются противоречивые данные о чувствительности метода ПЦР в СМЖ, которая колеблется по данным разных авторов от 35 до 83 %. Вероятность положительного результата ПЦР в СМЖ увеличивается при наличии плеиоцитоза в СМЖ, более 4-х очагов повреждения головного мозга и проведении метода ПЦР в реальном времени. Специфичность данного метода также близка к 100 %.

Среди лучевых методов исследования «золотым стандартом» диагностики токсоплазмоза головного мозга в настоящее время является МРТ, при которой определяются двусторонние, чаще множественные повреждения с размытыми контурами и перифокальным отёком вокруг (повышенный МР-сигнал в режимах T2 и FLAIR, пониженный в режиме T1), уменьшающиеся в течение двух недель на фоне проведения специфического лечения. Очаги чаще локализуются в базальных ганглиях, на границе серого и белого вещества, таламусе и мозжечке. В одной трети случаев выявляются единичные или множественные очаги (2–5), в том числе в виде скоплений. Иногда могут возникать единичные кровоизлияния. Существует правило: при любых очаговых изменениях на сканограмме в качестве вероятного диагноза следует рассматривать токсоплазмоз головного мозга. А также: при проведении дифференциальной диагностики любого заболевания следует рассматривать «атипичную» форму токсоплазмоза головного мозга (диффузный энцефалитический процесс без дискретных очагов поражения, гипоинтенсивные очаги без контрастного усиления, полное отсутствие очагов при КТ и наличие на МРТ). Чем больше очагов, тем вероятнее токсоплазменная этиология. Тем не менее, отличить данное заболевание от бактериального абсцесса или лимфомы головного мозга только на основании рентгенологической картины не всегда просто. В редких случаях приходится проводить дифференциальную диагностику с ПМЛ, инфарктом головного мозга, туберкулезом и криптококкомой. Также следует учитывать не ВИЧ-ассоциированные заболевания, такие как опухоль головного мозга и заболевания сосудов.

Выполнение биопсии мозга не является обязательным. При наличии подозрения на токсоплазмоз целесообразно проведение эмпирической пробной терапии. Наличие ответа на лечение подтверждает диагноз. Однако отсутствие настороженности у нейрохирургов приводит к тому, что пациентам с очаговым поражением головного мозга устанавливается предположительный диагноз опухоли, проводится её хирургическое лечение или диагностическая биопсия. После получения результатов гистологического исследования устанавливается диагноз токсоплазмоза, и только затем уточняется ВИЧ-статус пациента.

Лечение. Лечение токсоплазмоза начинают при малейшем подозрении на заболевание, не дожидаясь результатов обследования.

Схема выбора. Пириметамин / сульфадоксин (таблетки 25/500 мг), 200 мг (8 таблеток) из расчета по пириметамину в первый день, далее 50 мг (при массе тела < 60 кг) или 75 мг (при массе тела > 60 кг) в сутки в сочетании с фолином кальция (по 25 мг) в / м не менее 6 нед. (до элиминации не менее 75 % очагов на МРТ головного мозга).

Альтернативные схемы. ТМП/СМК (ко-тримаказол, бисептол), 5/25 мг/кг внутрь или в/в капельно 2 раза в сутки не менее 6 нед. (до эли-

минации не менее 75 % очагов на МРТ головного мозга). Вторичная профилактика токсоплазмоза — половинные дозы лечебного курса.

Профилактика: IgG-отрицательные пациенты могут быть защищены от первичной инфекции — они должны отказаться от употребления в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса (ягненок, говядина, свинина, дичь).

Первичная профилактика: все IgG-положительные пациенты, имеющие уровень CD4 менее 100 клеток/мкл, нуждаются в первичной профилактике. Препаратом выбора является ко-тримоксазол в дозе 1–2 таблетки внутрь 1 раз в сутки. Альтернативой является применение дапсона в комбинации с пириметамином или высоких доз дапсона (минимум 200 мг/нед.), данные схемы терапии характеризуются сравнимой эффективностью, однако чаще приводят к преждевременной отмене. Первичная профилактика может быть прекращена в том случае, если на фоне АРТ уровень CD4 будет выше 200 клеток/мкл в течение как минимум трёх месяцев.

Вторичная профилактика: при отсутствии восстановления иммунитета обязательна пожизненная поддерживающая терапия, поскольку в ином случае практически всегда возникают рецидивы. Ко-тримоксазол, по-видимому, не столь эффективен в рамках вторичной профилактики, однако его назначение следует рассматривать ввиду простоты приема в дозе 2 таблетки (960 мг) 2 раза в день. Также для вторичной профилактики возможно использовать схемы: сульфадиазин + пириметамин + фолиновая кислота, клиндамицин + пириметамин + фолиновая кислота, атоваквон суспензия + пириметамин + фолиновая кислота, суспензия атоваквона. Вторичная профилактика может быть прекращена при достаточном восстановлении иммунитета (уровень CD4 более 200 клеток/мкл в течение как минимум трёх месяцев). Тем не менее, требуется выполнение контрольной МРТ. При усилении активности инфекции очаги могут активироваться даже через несколько лет, т. е. существует опасность рецидива.

2.2. Криптоспоридиоз

Криптоспоридиоз у иммунокомпетентных лиц — острое, непродолжительное кишечное заболевание, а у лиц с иммунодефицитами — тяжёлое диарейное заболевание с хроническим течением, нередко заканчивающееся при отсутствии адекватной терапии летальным исходом. У человека криптоспоридии чаще всего поражают дистальные отделы тонкой кишки, хотя у лиц с иммунодефицитом они могут поражать любые отделы ЖКТ от желудка до прямой кишки, а также желчевыводящие пути, поджелудочную железу, дыхательную систему. Хронический криптоспоридиоз является СПИД-индикаторным заболеванием.

Этиология. Возбудители криптоспоридиоза относятся к подцарству простейших, роду криптоспоридий. На основе молекулярно-биологических данных установлено, что род *Cryptosporidium* включает около 20 видов. По-

тенциально патогенным для человека видом является *Cryptosporidium parvum*. Результаты изоферментного анализа, ПЦР и ДНК-секвенирования указывают на наличие не менее двух генотипов *C. parvum*. Генотип 1 (человеческий) вызывает заболевание у людей и некоторых приматов, генотип 2 (коровий) характерен для крупного рогатого скота и человека. Генотипы *C. parvum* различаются по территориальному распределению и сезонной приуроченности (в летне-осенний период от больных чаще выделяется генотип 1).

Полный цикл развития криптоспоридий происходит в организме одного хозяина (человека или животного) и завершается выделением с испражнениями ооцист. Выделившиеся ооцисты являются инвазионными (способны заражать восприимчивых хозяев) и могут длительно сохраняться во внешней среде. При заглатывании ооцисты в проксимальном отделе кишечника происходит разрушение ее оболочки и высвобождение 4-х подвижных спорозоитов. Спорозоиты достигают энтероцитов, вдавливаются в их поверхность и, не проникая в цитоплазму, окружаются двойной мембраной за счёт хозяина, оказываясь как бы внутриклеточно. В этих условиях криптоспоридии проходят ряд стадий развития: трофозоит, шизонт (шизонт с 8 ядрами и зрелый шизонт с 8 мерозоитами), мерозоит I типа. После выхода из шизонта каждый мерозоит прикрепляется к другой эпителиальной клетке, где повторяется цикл шизогонии и образуется следующее поколение мерозоитов I типа. В дальнейшем из части мерозоитов I типа появляются шизонты, содержащие только 4 дочерних клетки. Это мерозоиты II типа. Они неспособны к бесполому размножению и превращаются в половые формы — мужские (микрогаметы) и женские (макрогаметы). После слияния микро- и макрогамет образуется зигота, развивающаяся в ооцисту. Большинство ооцист покрыты толстой клеточной стенкой, которая защищает их при выделении из организма с испражнениями и обеспечивает длительное сохранение жизнеспособности во внешней среде. Примерно у 20 % ооцист толстая защитная клеточная стенка не формируется (тонкостенные ооцисты). У этих ооцист клеточная стенка разрывается еще в кишечнике, в результате чего в его просвет высвобождаются инвазионные спорозоиты, дающие начало новому циклу развития паразита в организме первоначального хозяина (эндогенная инвазия). Защитные механизмы человека с нормальной иммунной системой сравнительно быстро подавляют как циклическое образование мерозоитов I типа, так и формирование тонкостенных ооцист и тем самым прекращают острую инфекцию. У лиц с дефектами иммунной системы отсутствуют факторы, ограничивающие развитие криптоспоридий, вследствие чего у них развивается тяжелая персистирующая инфекция при отсутствии повторных заражений. Весь цикл развития — от попадания ооцист в организм хозяина до выделения ооцист нового поколения во внешнюю среду — продолжается 4–7 дней.

Эпидемиология. Местом первичной локализации криптоспоридий является кишечник. Этой локализации соответствует фекально-оральный

механизм передачи. Благодаря высокой устойчивости ооцист криптоспориций во внешней среде в распространении этих возбудителей принимают участие три группы факторов передачи — контаминированные пищевые продукты, вода, предметы домашнего обихода.

Большинство исследователей считает, что основным фактором передачи является питьевая вода. Ведущая роль водного фактора объясняется мелкими размерами паразитов, позволяющими им проходить через фильтры на сооружениях по очистке питьевой воды. Наряду с этим криптоспорициям присуща высокая устойчивость — в водной среде они способны сохранять жизнеспособность до 6–12 мес. и более. Они также практически не чувствительны к хлорсодержащим препаратам, применяемым для обеззараживания питьевой воды.

Среди пищевых продуктов важная роль в передаче ооцист криптоспориций принадлежит термически необработанному молоку и молочным продуктам. Реже в качестве факторов передачи выступают мясные, овощные и другие пищевые продукты.

В редких случаях ооцисты выделяли из глотки или обнаруживали в мокроте, что даёт основание предположить возможность заражения криптоспорициозом при контактах с выделениями из дыхательных путей инвазированных больных.

Патогенез. При ВИЧ-инфекции криптоспоридии вызывают тяжёлые дегенеративные изменения энтероцитов. Нарушается процесс всасывания и ферментативная деятельность кишечника, развивается синдром мальабсорбции и осмотическая гиперсекреция.

Клиника. Инкубационный период составляет около 10 дней. Спектр клинических проявлений криптоспорициоза достаточно широк и во многом зависит от иммунологического статуса пациента. У лиц с нормальной иммунной системой заболевание начинается остро, появляется водянистый профузный понос, сопровождающийся приступообразными болями в животе. Такая клиническая симптоматика сохраняется в течение 5–11 дней, после чего все проявления быстро исчезают. У больных с нормальной иммунной системой криптоспорициоз заканчивается спонтанным выздоровлением и не даёт серьёзных осложнений.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 более 200 клеток/мкл диарея чаще всего исчезает через несколько дней и протекает как у иммунокомпетентных лиц, при выраженном иммунодефиците (уровень CD4 менее 50 клеток/мкл) криптоспорициоз может приобретать хроническое течение, сопровождающееся потерей воды и электролитов. Возникает водянистая диарея, которая может быть настолько сильной, что приводит к потере электролитов, обезвоживанию и смерти. Нередко частота дефекаций достигает 20 раз в сутки, могут быть примеси слизи и крови. Потеря жидкости достигает 10–15 л (колеблется от 1 до 17 л). В большинстве случаев наблюдаются тенезмы, часто — тошнота и многократная рвота. Тем не менее, симптомы в значительной мере варьируют. Лихорадка чаще все-

го отсутствует, но может достигать 39 °С и выше. Характерно длительное течение болезни, у 2/3 больных криптоспоридиоз длится более 4 мес.

На фоне иммунодефицитных состояний часто развиваются внекишечные формы криптоспоридиоза, характеризующиеся поражением дыхательных путей, поджелудочной железы и желчевыводящих путей.

Лёгочная форма проявляется кашлем, затруднением дыхания и одышкой, охриплостью голоса. При этом у пациентов не обязательно имеется поражение кишечника.

Криптоспоридиоз желчевыводящих путей может проявляться холециститом, значительно реже — гепатитом и склерозирующим холангитом, что клинически проявляется лихорадкой, болью в правом подреберье, желтухой, тошнотой, рвотой и диареей. Крайне редко встречается поражение криптоспоридиями поджелудочной железы.

Диагностика. Подтверждением диагноза служит обнаружение ооцист криптоспоридий в испражнениях. Для обнаружения ооцист используют различные методы окраски мазков испражнений (карболфуксином по Цилю-Нильсену, азурэозином по Романовскому — Гимзе). Если эти методы дают отрицательные результаты, используют методы флотации. В последнее время находит широкое применение высокочувствительный и специфичный метод непрямой иммунофлуоресценции. Серологические анализы и прочие диагностические методы неинформативны. При дифференциальной диагностике диареи должны приниматься в расчёт все возможные типы возбудителей.

Лечение. Проблема лечения криптоспоридиоза остаётся нерешённой. Эффективных средств этиотропной терапии пока нет. У больных без нарушений функции иммунной системы необходимости в этиотропных препаратах нет.

Наиболее современные лекарственные препараты: парамомоцин (500 мг 4 раза в сутки перорально в течение 2 нед. или более), нитазоксалин (1 г в день 14 дней). Менее эффективен азитромицин (перорально 1,2 г 2 раза в первые сутки, затем 1,2 г/сут в течение 27 дней, а затем 0,6 г ежедневно). Следует уделить особое внимание полноценному калорийному питанию, регидратации организма.

Профилактика. Профилактика криптоспоридиоза состоит в комплексе санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на использование доброкачественной питьевой воды. Не следует употреблять для питья сырую воду. Ооцисты криптоспоридий весьма чувствительны к повышенной температуре и при нагревании до 75–80 °С погибают в течение одной минуты. В летнее время места для купания следует выбирать таким образом, чтобы они не загрязнялись сточными жидкостями животноводческих комплексов, а также не использовались для водопоя сельскохозяйственными животными. Следует соблюдать санитарно-гигиенические правила при уходе за сельскохозяйственными животными, особенно молодняком крупного рогатого скота.

ГЛАВА 3. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

3.1. Туберкулёз

В конце 80-х начале 90-х гг. в развитых странах мира наметилась тенденция к росту заболеваемости туберкулезом, причины которого лежали в широком распространении ВИЧ-инфекции. Факт наличия связи между заболеваемостью туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией был подтверждён многими исследованиями. ВИЧ-инфекция является мощным фактором развития туберкулёза.

В течение последних лет в Беларуси наблюдается увеличения числа случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных. Быстрое распространение ВИЧ-инфекции среди наркозависимых привело к увеличению числа больных туберкулёзом среди данного контингента больных. Объясняется это увеличением числа пациентов с выраженным иммунодефицитом.

Этиология. Возбудителем являются микобактерии комплекса *Mycobacterium tuberculosis*.

Эпидемиология. Основным резервуаром туберкулёзной инфекции является человек, больной туберкулёзом лёгких. Особое значение имеет длительный и тесный контакт здорового человека с бактериовыделителем. Основными факторами риска заражения являются массивное инфицирование вдыхаемого аэрозоля, несостоятельность мукоцилиарного аппарата или длительный контакт с бактериовыделителем. Пути передачи: аэрогенный, алиментарный, контактный и вертикальный. Аэрогенный механизм передачи является наиболее эпидемически значимым в передаче инфекции.

Туберкулёз — повсеместно распространённое заболевание, инфицированность *Mycobacterium tuberculosis*, по данным различных источников, может достигать 70 % населения. Однако у подавляющего большинства инфицированных инфекция сохраняется в латентной форме, ничем себя не проявляя в течение всей жизни пациента. Такая форма называется латентным туберкулёзом. В популяции ВИЧ-негативных пациентов, инфицированных микобактериями, заболевание туберкулёзом развивается не более чем у 10 % с латентным туберкулёзом в течение их жизни. Коинфекция ВИЧ повышает риск реактивации латентной инфекции до 5–10 % в год.

В Беларуси имеет место два варианта развития туберкулёза у ВИЧ-инфицированных. Первый вариант характеризуется заражением ВИЧ-инфекцией лиц, длительно болеющих туберкулёзом. Второй вариант развития сочетанной патологии реализуется при развитии туберкулёза у ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом. Необходимо рассмотреть особенности течения туберкулёза на разных стадиях ВИЧ-инфекции в зависимости от первично развившейся инфекции (туберкулёз или ВИЧ).

Патогенез. Характеризуя туберкулёз органов дыхания у пациентов с иммунодефицитом, в первую очередь необходимо остановиться на особенностях патогенеза обоих заболеваний. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции уменьшается количество Т-лимфоцитов, которые обеспечивают противотуберкулёзный иммунитет в реакции гиперчувствительности замедленного типа. Формирование гранулём с участием лимфоцитов и их производных обеспечивает типичное проявление и течение туберкулёзного воспаления. В свою очередь уменьшение количества лимфоцитов по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции ведёт к нарушению формирования специфических гранулём, что влияет на проявления и течение туберкулёзного процесса у пациентов с иммунодефицитом.

Иммунологические механизмы противотуберкулёзного иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно на стадии выраженного иммунодефицита, существенно изменяются. Так под действием ВИЧ переключается механизм иммунного ответа с Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, что способствует стимуляции гуморального звена иммунитета (гиперпродукция ФНО-а, ИЛ-1b, ИЛ-6). Ингибирование Т-хелперов 1-го типа приводит к отсутствию стимуляции цитотоксических клеток и Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа и переключению реакций противотуберкулёзной защиты с клеточной на гуморальную. Отсюда у пациентов с ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом при туберкулёзе определяется выраженный подъем уровня провоспалительных цитокинов, которые обуславливают и выраженные клинические проявления: лихорадку, кахексию, быстрое нарастание симптомов интоксикации. Кроме этого, отсутствие клеточных реакций противотуберкулёзного иммунитета приводит к преимущественно гуморальным реакциям защиты и преобладанию экссудативного компонента воспаления.

Клиника. Говоря об особенностях туберкулёза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных, необходимо разделить течение ВИЧ-инфекции на 2 этапа: период ранних проявлений и период терминального развития ВИЧ-инфекции. В период острой ВИЧ-инфекции с транзиторным иммунодефицитом и высоким уровнем вирусемии регистрируется также атипичное течение туберкулёза, как и на терминальных стадиях развития инфекции.

Туберкулёз органов дыхания на ранних стадиях ВИЧ-инфекции существенно не отличается в формах, течении, подходах к диагностике этого заболевания по сравнению с туберкулёзом у пациентов без ВИЧ-инфекции. У больных преобладает поражение органов дыхания, структура форм туберкулёза существенно не отличается от таковой у больных туберкулёзом без ВИЧ. Туберкулёз в этот период представляет собой медленно развивающуюся, склонную к хронизации инфекцию. При хроническом течении заболевания преобладают деструктивные, фиброзные изменения в лёгочной ткани.

Рентгенологически определяемые проявления туберкулёза органов дыхания на ранних стадиях развития иммунодефицита представлены в виде очагово-инфильтративных изменений, распространяющихся в апико-каудальном направлении.

Поскольку на ранних стадиях ВИЧ-инфекции показатели клеточного иммунитета сохраняются на достаточном уровне, у больных туберкулёзом в этот период быстро происходит отграничение воспаления, массивное нарастание фиброза. Воспалительный процесс характеризуется развитием полостей деструкции, при хронизации формируются каверны с трехслойной стенкой, типичной для течения туберкулёза у лиц без ВИЧ. Прогрессирование заболевания происходит путём разрушения участков лёгочной ткани, увеличения размеров каверн, слияния их между собой и бронхогенного обсеменения нижележащих отделов лёгочной ткани. Как правило, исходы заболевания аналогичны исходам у пациентов без ВИЧ. Такие пациенты погибают от профузных лёгочных кровотечений, декомпенсации хронического лёгочного сердца, развития амилоидоза внутренних органов. После перенесённого туберкулёза у больных на ранних этапах развития ВИЧ-инфекции сохраняются массивные поля пневмосклероза, выраженные фиброзно-спаечные процессы в грудной клетке.

Единственным отличием, которое регистрировали у больных туберкулёзом на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, является высокая частота (до 78 %) вовлечения в воспалительный процесс внутригрудных ЛУ. Туберкулёзное воспаление ЛУ средостения является отправной точкой, из которой развиваются рецидивы туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что показано многими исследованиями течения туберкулёза на стадии выраженного иммунодефицита.

Диагностика туберкулёза органов дыхания у пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции не представляет большой сложности и существенно не отличается от таковой у пациентов с туберкулёзом без ВИЧ-инфекции. Развитие заболевания, как правило, происходит в течение достаточно длительного времени, в течение нескольких месяцев. Симптомы интоксикации нарастают медленно. Клинические проявления заболевания классические: постепенно появляются снижение массы тела, субфебрильные подъёмы температуры, ночные поты, в запущенных стадиях носящие профузный характер, нарастает слабость, кашель с выделением скудной мокроты, на поздних этапах развивается кровохарканье. При осмотре больного определяется умеренно выраженная респираторная симптоматика при наличии массивных изменений на рентгенограмме.

Течение туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции кардинально отличается от проявлений на ранних этапах иммунодефицита или у лиц без ВИЧ-инфекции. Наибольшие различия с классическим течением туберкулёза замечены при снижении содержания CD4+лимфоцитов менее 200 кле-

ток в микролитре. Клиническая картина туберкулёза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. Течение туберкулёза на стадии выраженного иммунодефицита напоминает картину первичного туберкулёза с высокой склонностью к генерализации, выраженным экссудативным компонентом воспаления и высокой частотой поражения лимфоидной ткани. Важно отметить, что рассматривать такое течение туберкулёза как первичное представляется сомнительным.

В процессе наблюдений за больными с обострениями туберкулёза, ранее перенёсшими «типичный» туберкулёзный процесс на ранних стадиях ВИЧ-инфекции или до инфицирования ВИЧ, регистрировалось появление туморозно изменённых лимфатических узлов средостения, генерализации процесса и бактериемии. Это позволяет сделать заключение о развитии вторичного туберкулёза, текущего по типу первичного, в связи с изменённой иммунологической реактивностью.

К основным клиническим формам туберкулёза органов дыхания на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии относятся:

1. Туберкулёз внутригрудных лимфоузлов.
2. Туберкулёзный плеврит/эмпиема.
3. Острый милиарный туберкулёз.
4. Острейший туберкулёзный сепсис.

Туберкулёз на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции характеризуется высокой склонностью к генерализации. По данным разных авторов частота внелёгочных форм туберкулёза на данной стадии ВИЧ-инфекции достигает 80 %. При этом изолированное внелёгочное поражение наблюдается крайне редко. В большинстве случаев регистрируют генерализованный туберкулёз с поражением как органов дыхания, так и с внелёгочными очагами одновременно.

Клиническое течение туберкулёза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных на стадии выраженного иммунодефицита напоминает течение пневмонии. Более чем в 50 % случаев регистрируется острое начало заболевания, связанное с действием провоцирующего фактора (как правило это переохлаждение). Быстро нарастает интоксикация, выражен кашель, дыхательная недостаточность. Однако при осмотре определяется достаточно скудная аускультативная картина.

Скорость развития симптомов зависит от выраженности иммунодефицита. Так у больных со значительным снижением (менее 100 клеток в микролитре) уровня CD4 регистрируют молниеносное развитие туберкулёза, текущего по типу туберкулозеписа, приводящего к быстрому летальному исходу. Важно отметить, что в отличие от пациентов на начальных стадиях ВИЧ-инфекции, на фоне выраженного иммунодефицита как развитие туберкулёза, так и обратная регрессия на фоне противотуберкулёзной терапии

происходит чрезвычайно быстро. Этот факт объясняется отсутствием выраженных барьеров и быстрым распространением возбудителя, а также гуморальным типом воспалительных реакций. В связи с этим нет препятствий проникновению противотуберкулёзных препаратов в зоны воспаления, не ограниченные грануляционным валом и фиброзом. Кроме этого, экссудативные реакции подвергаются более быстрой регрессии на фоне противотуберкулёзной терапии. Отсюда, уже в течение первых недель, иногда дней терапии наблюдается регрессия симптомов интоксикации.

При сравнении структуры форм туберкулёза органов дыхания у больных с уровнем CD4 выше 500 клеток в мкл и ниже 200 клеток в микролитре наблюдалось уменьшение более чем в два раза частоты инфильтративного туберкулёза лёгких, более чем в три раза — снижение частоты регистрации фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. При этом на стадии выраженного иммунодефицита существенно увеличилась частота поражения лимфатических узлов средостения. Регистрируется увеличение частоты туберкулёза внутригрудных ЛУ более чем в три раза. Нужно отметить, что изолированное поражение внутригрудных ЛУ регистрируется крайне редко. Как правило, эта форма туберкулёза осложняется развитием экссудативного плеврита, перикардита и(или) лимфогенной диссеминацией в лёгочной ткани.

Частота регистрации каверн в лёгочной ткани у пациентов с иммунодефицитом крайне низка. В большинстве случаев регистрируется наличие деструкций лёгочной ткани, которые имеют небольшой диаметр, как правило, определяются при томографическом обследовании, не превышают в диаметре 0,5–1,0 см и являются деструкциями в полях казеозного некроза. Такой распад лёгочной ткани не имеет типичной стенки и не является сформированной каверной.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом часто определяется прикорневая лимфогенная диссеминация, имеющая характерные особенности. Механизм её развития может быть представлен следующим образом. По мере вовлечения в воспаление ЛУ средостения происходит нарушение их функции и быстрое разрушение, что приводит к нарушению движения лимфы через эту группу ЛУ. В результате этого развивается лимфостаз, который рентгенологически проявляется в виде нарастающего усиления прикорневого лёгочного рисунка, усиления интерстициальных реакций в прикорневой зоне, располагающейся в виде бабочки с двух сторон. По мере прогрессирования заболевания на фоне интерстициального рисунка появляются единичные очаговые тени.

При туберкулёзе на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции регистрируется высокая частота поражения бронхиального дерева. При фибробронхоскопии у ВИЧ-инфицированных с туберкулёзом регистрируют бронхонодулярные свищи, развитие которых объясняется разрушением тесно при-

лежащих к бронхам ЛУ средостения, расплавлением стенки бронха и формированием свищевых ходов. Рентгенологически выявленным признаком туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в первую очередь является внутригрудная аденопатия. Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов является одной из самых частых форм туберкулёза на стадии выраженного иммунодефицита. Более чем в 50 % случаев бронхоаденит носит опухолевидный характер. В воспалительный процесс часто вовлекаются ЛУ паратрахеальной группы и степень их увеличения такова, что расширение верхнего средостения может навести на мысль о наличии лимфопролиферативного заболевания.

В диагностике туберкулёза органов дыхания у пациентов с ВИЧ-инфекцией важным аспектом остаётся бактериологическая верификация диагноза. В зарубежной литературе часто говорится о низкой частоте выявления МБТ у ВИЧ-инфицированных. Утверждается, что по мере прогрессирования иммунодефицита уменьшается частота бактериовыделения. В работах большинства российских авторов отмечается высокая частота выявления МБТ в материалах, взятых от больных сочетанной патологией. Было выявлено, что при снижении уровня CD4 частота регистрации микобактерий не только не снижалась, но при уровне CD4 менее 50 клеток/мкл регистрировали наибольшую частоту выявления МБТ в мокроте.

Экссудативный плеврит у ВИЧ-инфицированных больных развивается чаще, чем у ВИЧ-отрицательных, при этом регистрируется более тяжёлое течение. Частота плевритов по данным разных авторов колеблется от 20 до 65 %. В течение туберкулёзного плеврита у ВИЧ-инфицированных с выраженным иммунодефицитом имеется ряд особенностей. В связи с преобладанием экссудативного компонента плеврит в большинстве случаев носит экссудативный характер. Часто регистрируется длительное затяжное течение плеврита, когда накопление экссудата сохраняется в течение нескольких месяцев, иногда до полугода. Кроме этого, достаточно характерной особенностью плеврита является геморрагический характер выпота. Объясняется это тем, что вместе с жидкой частью крови в полость плевры интенсивно проникают и форменные элементы. В результате плеврит имеет геморрагический характер. Кроме этого, в плевральной жидкости с высокой частотой (более 25 %) регистрируются МБТ. В исходе плеврита у пациентов с ВИЧ-инфекцией редко развивается выраженный фиброз и спаечный процесс в плевральной полости, что объясняется тормозящим действием ВИЧ на процессы фиброобразования.

Острый милиарный туберкулёз встречается часто (10–12 % случаев) при выраженной иммуносупрессии. Милиарный туберкулёз — это гематогенная, почти всегда генерализованная форма туберкулёза, характеризующаяся равномерным густым высыпанием мелких туберкулёзных очажков в лёгких и других органах. Клинические проявления неспецифичны, разно-

образны и зависят от локализации поражения. Начинается остро, с выраженной интоксикацией. Рентгенологическая картина: тотальная монормфная, мелкоочаговая, двусторонняя «зеркальная» диссеминация с мелкими очажками.

Обращает на себя внимание тот факт, что обратная динамика регрессии воспалительных изменений в лёгочной ткани на фоне адекватной противотуберкулёзной терапии происходит также быстрыми темпами. Регрессия воспалительных изменений в лёгочной ткани происходит более высокими темпами, чем рассасывание воспаления в ЛУ средостения. Стоит отметить, что у больных с низкими показателями клеточного иммунитета после перенесённого туберкулёза с меньшей частотой сохраняются остаточные изменения в лёгочной ткани, такие как фиброзно-очаговые изменения, участки локального пневмофиброза, облитерация плевральных синусов после перенесённого туберкулёзного экссудативного плеврита, грубые рубцовые изменения в лёгочной ткани.

Чем глубже иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулёз множественной локализации. Внелёгочные проявления туберкулёза регистрируются у 30–70 % больных с выраженным иммунодефицитом (CD4 менее 200 клеток в микролитре). Течение туберкулёза в этот период характеризуется развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулёза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита, в результате чего значительно увеличивается вероятность летального исхода.

Туберкулёзный менингит, менингоэнцефалит имеет ряд отличий от менингита другой этиологии.

Выделяют следующие формы ТМ:

1. Базилярный менингит (наиболее часто у ВИЧ-негативных пациентов).
2. Менингоэнцефалит (наиболее часто у ВИЧ-позитивных пациентов).
3. Менингомиелит.

Туберкулёзный менингит классически развивается постепенно. Его продромальный период характеризуется общим недомоганием, повышенной утомляемостью, потливостью, сонливостью, снижением аппетита, субфебрильной температурой и головной болью. Страдают вегетативные функции, больные худеют (вследствие снижения аппетита), кожные покровы становятся бледными. Иногда отмечаются тошнота и рвота. Могут присоединиться психотические расстройства. Продромальный период длится от 1 до 4 нед. После этого развивается неврологическая симптоматика, которая начинается с появления менингеальных знаков: ригидность мышц затылка, симптомы Брудзинского, Кернига и др. В данный период температура тела повышается до высоких цифр. Состояние больного резко ухудшается, наблюдается симптоматика внутричерепной гипертензии (интенсивная головная боль, тошнота, рвота, общая гиперестезия, развитие судорожных припадков — как локальных, так и общих). Чаще всего ТМ

имеет базальную локализацию, вследствие чего поражаются черепные нервы: глазодвигательный, отводящий, лицевой, преддверно-слуховой и зрительный. Клинические симптомы их поражения: двоение в глазах, головокружение, шум в ушах, зрительные нарушения (вследствие неврита зрительных нервов или застоя на глазном дне) и др.

Туберкулёзный менингоэнцефалит — более тяжёлая форма поражения нервной системы, которая включает поражение не только оболочек, но и вещества головного мозга. При данной клинической форме неврологическая симптоматика будет зависеть от локализации зон поражения мозга. При этом могут возникать как очаговые симптомы, так и проводниковые расстройства с клиническими проявлениями в форме пирамидных парезов и параличей, а при поражении подкорковых ганглиев — в форме акинетико-ригидного синдрома, чувствительных нарушений, иногда мозжечковых расстройств. При анализе СМЖ выявляются те же изменения состава, что и при ТМ. Течение тяжёлое, с обострениями.

У больных ВИЧ-инфекцией у 60–70 % больных туберкулёзный менингоэнцефалит характеризуется внезапным началом с развитием острого нарушения сознания, по типу делирия, и гектической лихорадки. В трети случаев начало менингоэнцефалита характеризуется проявлениями стойкого изменения поведения: апатия, неадекватное реагирование, дезориентация в месте и времени, частично в личности, нарушения навыков самообслуживания, проявление признаков агрессии, выраженное снижение когнитивных функций. При этом достаточно долго отсутствуют симптомы менингеального синдрома.

При прогрессировании заболевание сопровождается появлением очаговой симптоматики, причём поражение II, III, IV, VI, VII пар черепно-мозговых нервов встречается не всегда. Наиболее тяжёлым в прогностическом отношении является поражение бульбарной группы нервов IX, X, XII пары, при этом характерна триада симптомов — дисфагия, дисфония и дизартрия. Нередко регистрируют пирамидную недостаточность, стволовые нарушения, парезы — связанные с поражением вещества головного мозга, при котором в процесс всегда вовлекаются сосуды. Следствием васкулита может быть развитие ишемического инсульта с клиническими проявлениями в зависимости от участка поражения.

Переход туберкулёзного процесса на спинной мозг приводит к грубым спинальным нарушениям. Наблюдаются нижние парапарезы, нарушение функции тазовых органов, нарушение чувствительности. Нередко бывают опоясывающие очень сильные корешковые боли.

Спинальная жидкость вытекает под повышенным давлением, количество белка повышено (от 0,6–6 до 30 г/л). При высоком содержании белка СМЖ опалесцирует, выпадает фибриновая плёнка. Плейоцитоз достигает 700 клеток на 1 мм³ и более (чаще 100–500 клеток в микролитре).

Важным диагностическим признаком считается значительное снижение в СМЖ уровня глюкозы ($< 2,5$ ммоль/л) и хлоридов (< 120 ммоль/л). В отличие от пациентов без ВИЧ-инфекции в ликворе смешанный нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз, а не лимфоцитарный; более частое обнаружение МБТ в ликворе: от 35 до 70 % методом ПЦР, от 15 до 25 % методом микроскопии и до 40 % методом посева.

Течение туберкулёзного менингита (как острое, так и хроническое) может осложниться церебральным инфарктом, редко слепотой, при этом на МРТ головного мозга выявляются признаки перихиазмального отёка, а при прогрессировании процесса — гидроцефалии и церебральных инфарктов. Описано возникновение синдрома синингомиелии, при этом ее раннее развитие обусловлено воспалительным отёком и ишемией спинного мозга, позднее — арахноидитом.

Летальность от ТМ достаточно высока (до 80–90 %), что может быть связано со степенью тяжести заболевания при поступлении и с длительностью клинических проявлений при предшествующей госпитализации. К летальному исходу могут привести обструктивная гидроцефалия и милиарное распространение, развивающееся в результате несвоевременно проведённой химио- и патогенетической терапии туберкулёзного менингита. Высок риск смертельных исходов от ТМ у ВИЧ-инфицированных больных при наличии МЛУ, так как ранние диагностические методы ее выявления отсутствуют.

Туберкулёз периферических ЛУ. Излюбленной локализацией являются шейные ЛУ (60–70 %), реже подмышечные (10–15 %), над- и подключичные (10 %), подчелюстные (10 %). Поражённые ЛУ плотные, обычно безболезненные при пальпации. Нередко образуются абсцессы, свищи с серозно-гнойным отделяемым без неприятного запаха, часто появляются лихорадка и недомогание. Золотой стандарт диагностики туберкулёза периферических ЛУ у больного ВИЧ-инфекцией — диагностическая лимфаденэктомия поражённой группы ЛУ с гистологической верификацией и гистобактериоскопией.

Абдоминальный туберкулёз — собирательный термин, объединяет специфическое поражение органов пищеварения, ЛУ брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства. У больных с ВИЧ-негативным статусом в структуре внелёгочного туберкулёза составляет 2–3 %, а у ВИЧ-инфицированных на фоне иммуносупрессии — 20–30 %.

Ведущие клинические симптомы абдоминального туберкулёза:

1. Болевой синдром, преимущественно в правой подвздошной области либо нечётко локализованный. Интенсивность болевого синдрома бывает различная, но чаще умеренно выраженная.

2. Диарея.

3. Лихорадка до фебрильных и высоких цифр.

4. Прогрессирующее снижение массы тела.

5. Анемия средней степени тяжести и тяжёлая.

Туберкулёзный мезаденит — наиболее частая локализация. Состояние характеризуется значительным увеличением казеозно-трансформированных ЛУ брыжейки тонкой кишки, ворот печени и забрюшинного пространства, формирование конгломератов, натёчных и межкишечных абсцессов. При расплавлении казеозных масс ЛУ формируются лимфожелезистые каверны, которые при прорыве в брюшную полость ведут к развитию туберкулёзного перитонита.

Туберкулёз печени встречается в трёх формах: милиарное (наиболее часто), диффузное или казеозно-некротическое.

Туберкулёз селезёнки характеризуется умеренной спленомегалией и милиарным или очаговым поражением. Туберкулёз печени и селезёнки встречается чаще, чем диагностируется.

Туберкулёз кишечника — чаще вовлекается в патологический процесс вторично при наличии мезаденита. Патологический процесс локализуется в основном в дистальном отделе тонкой или в слепой кишке. Нередко язвенно-деструктивные поражения образуются в восходящей и поперечной ободочных кишках. Типичное расположение язв — поперёк хода кишечника, при заживлении формируются стенозы кишки и, как следствие, ослабление перистальтики, приводящее к механической кишечной непроходимости. Течение характеризуется быстрым осложнённым течением с возникновением кишечной непроходимости, кишечных кровотечений, перфорации язв и перитонита.

Туберкулёз брюшины возникает вторично за счёт лимфогенного распространения инфекции при прогрессировании мезаденита или общей гематогенной милиарной диссеминации.

Обследования: обзорные рентгенограммы органов грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, при необходимости ЭФГДС, колоноскопия, лапароскопия.

Туберкулёз мочеполовой системы. У больных ВИЧ-инфекцией туберкулёзное поражение мочеполовой системы практически всегда протекает в рамках полиорганный поражения, как результат лимфогематогенной генерализации. Клиническая симптоматика неспецифична, практически всегда имеет место интоксикационный синдром, иногда больных беспокоит тупая боль в поясничной области. Редко пациенты отмечают дизурию и периодическую безболевою макрогематурию. В период гематогенной диссеминации часто происходит развитие милиарного или паренхиматозного туберкулёза почек, причём такие изменения в почках встречаются чаще, чем диагностируются. В этот период часто обнаруживают МБТ в моче. У больных ВИЧ-инфекцией нет склонности к хронизации специфического поражения в почках, формированию множества каверн и развитию хронической почечной недостаточности в результате прямого специфического поражения паренхимы почек.

Обследование пациента: обзорная рентгенограмма органов брюшной полости, УЗИ мочеполовой системы, исследование мочи на МБТ трёхкратно методом простой микроскопии и посева, по показаниям: экскреторная урография, ретроградная пиелография и цистоскопия.

Костно-суставной туберкулёз. Специфическое поражение костей и суставов у больных ВИЧ-инфекцией такие же, как и у больных с ВИЧ-негативным статусом, но есть и особенности:

1. Более злокачественное течение, практически всегда встречается полиорганное поражение.

2. Отмечается большой объём костного поражения: например, для спондилита поражение трёх и более позвонков, нередко одновременно множественное поражение позвоночника и нескольких суставов.

3. Практически всегда течение осложняется формированием абсцессов, натечников больших размеров, нередко с формированием наружных свищей.

4. При развитии спондилита характерно более частое формирование кифотической деформации у взрослых.

Обследования: рентгенограмма органов грудной клетки, рентгенограмма в двух проекциях поражённого и контралатерального суставов, МРТ суставов.

Туберкулёзный перикардит. Редкая форма туберкулёза у ВИЧ-негативных пациентов, а в структуре больных сочетанной инфекцией встречается в 5–8 % случаев. Заболевание чаще развивается постепенно в течение 1–2 мес. Появляется лихорадка сначала до субфебрильных, та затем до фебрильных цифр. Позже присоединяются одышка, дыхательный дискомфорт, тяжесть в области сердца, которая усиливается в положении лёжа. Встречается острое начало с клиническими проявлениями острой тампонады сердца.

Обследования: обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, эхокардиография или УЗИ перикарда. Экссудат при туберкулёзном перикардите у ВИЧ-инфицированных больных чаще носит геморрагический, чем серозный характер. При лабораторном исследовании чаще выявляют смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный характер экссудата и высокое содержание белка (до 50 г/л).

При развитии глубокого иммунодефицита (CD4+ менее 100 клеток в микролитре) течение туберкулёзной инфекции часто (до 40 % случаев) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний (пневмоцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, церебральный токсоплазмоз, системный кандидоз, церебральная лимфома и др.), наличие которых определяет клиническую картину и ещё более осложняет диагностику.

Диагностика. Выявление туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией, так же как и у людей, не инфицированных ВИЧ, осуществляется двумя

способами: *активно* (при проведении планового флюорографического обследования) и *по обращаемости*.

Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулёзу с показанием проведения флюорографического обследования 2 раза в год. Однако по мере снижения числа лимфоцитов CD4+ роль активного флюорографического выявления туберкулёза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией теряет свою значимость. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличается от его начала и течения у лиц с сохранный иммунной системой.

Приоритетным направлением в выявлении туберкулёза у людей, живущих с ВИЧ, должно быть проведение активного скрининга четырёх клинических симптомов: *кашля, лихорадки, ночной потливости и потери массы тела*. Скрининг проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью. В отсутствие всех обозначенных клинических симптомов наличие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией маловероятно.

В свою очередь, лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование для выявления либо активного туберкулёза, либо другого заболевания.

Диагноз туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией устанавливается так же, как и у больных с ВИЧ-негативным статусом, по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим данным.

Выявление возбудителя. Для выявления в клиническом материале микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией обязательно должны быть использованы как классические микробиологические методы (микроскопия, посев), так и молекулярно-генетические методы, позволяющие выявлять возбудителя по наличию в структуре ДНК видоспецифических последовательностей (чаще метод ПЦР).

Видовая идентификация микобактерий. Положительные культуры подвергаются идентификации для дифференциации МБТ от нетуберкулезных микобактерий.

Определение лекарственной чувствительности возбудителя:

- Фенотипические методы (культуральные).
- Молекулярно-генотипические методы позволяют выявлять специфические мутации, связанные с резистентностью к определённым препаратам.

Применение молекулярно-генетических методов не устраняет необходимости применения традиционных культуральных методов. При подозрении на туберкулёз лёгких у больного ВИЧ-инфекцией необходимо получить три образца утренней мокроты, собранные в разные дни, для проведения микроскопии мазка с окраской по Цилю — Нильсену и посева на жидкие и плотные питательные среды. Одну из трёх порций мокроты (по возможности — все три порции) необходимо исследовать молекулярно-генетическими методами для выявления ДНК МБТ методом ПЦР с воз-

возможностью теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) как минимум к рифампицину. Если в мазках мокроты не удаётся выявить кислотоустойчивые бактерии, а клинические проявления свидетельствуют о высокой вероятности туберкулёзного процесса, показано проведение фибробронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа на МБТ; кроме того, при гистологическом исследовании бронхиального или трансбронхиального биоптата могут быть обнаружены морфологические маркёры туберкулёзного воспаления. При подозрении на внеторакальный туберкулёз необходимо исследовать любые биологические жидкости (СМЖ, экссудат, содержимое брюшной полости, отделяемое из свища и т. д.) для выявления МБТ методами микроскопии, посева на жидкие и твёрдые среды и молекулярно-генетическими методами для выявления ДНК МБТ с помощью ПЦР с ТЛЧ как минимум к рифампицину.

Лучевое рентгенологическое обследование. Больному ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулёз обязательно выполняется обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и томографическое дообследование (КТ органов грудной клетки или линейные томограммы). Проведение КТ органов грудной клетки особенно оправдано при наличии диссеминации в лёгочной ткани и внутригрудной лимфаденопатии.

Морфологическая верификация туберкулёзного воспаления. При значительных диагностических затруднениях, особенно при подозрении на внеторакальный туберкулёз, показано проведение биопсии поражённой ткани. Морфологические проявления туберкулёзного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере прогрессирования иммунодефицита. При гистологическом исследовании тканей у больных ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулёза, как правило, не обнаруживаются классические гранулёмы, а воспаление имеет черты неспецифического гнойного воспаления. Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне выраженной иммуносупрессии, важно комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением цитологического исследования, микроскопической оценки биоптата, гистобактериоскопии с окраской по Цилю-Нильсену. По возможности целесообразно проводить молекулярно-генетические исследования для выявления ДНК МБТ в нативном материале и в материале из парафиновых гистологических блоков.

Иммунодиагностика (туберкулинодиагностика, Диаскинтест, IGRA-тесты). Иммунодиагностика — диагностический тест для определения специфической сенсibilизации организма к МБТ. Использование иммунологических тестов, характеризующих гиперчувствительность замедленного типа, для диагностики туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией неинформативно. Это связано с тем, что по мере снижения количества лимфоцитов CD4+ чувствительность тестов снижается ввиду пассивной анергии.

В 80–95 % случаев у пациентов с выраженным иммунодефицитом (CD4+ менее 200 клеток в микролитре) реакция на туберкулин становится отрицательной. Кроме того, положительный результат иммунологического теста не позволяет дифференцировать латентную туберкулёзную инфекцию от заболевания.

Серологическая диагностика туберкулёза. Выявление антител к компонентам микобактерий в диагностике туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией не используется.

Пробная противотуберкулёзная тест-терапия (ex juvantibus). В отсутствие достоверных маркеров туберкулёза у тяжёлых больных ВИЧ-инфекцией оправдано назначение терапии ex juvantibus с применением четырёх противотуберкулёзных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина или рифабутина. Такая эмпирическая тактика позволяет значительно снизить летальность у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците. Однако пробная терапия может применяться в исключительных случаях как вынужденная мера у тяжёлых больных.

Лечение. Химиотерапия туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза, а у тяжёлых больных целесообразно даже её эмпирическое назначение при подозрении на туберкулёз. В настоящее время убедительно не доказано, что удлинение сроков терапии более 6 мес. у больных ВИЧ-инфекцией улучшает результаты лечения. Однако большинство исследований показывают, что пролонгированное лечение (до 8–9 мес.) всё же более предпочтительно у этой категории больных. И прежде всего это связано с уменьшением числа рецидивов по сравнению с краткосрочной шестимесячной химиотерапией. У больных с ТМ, менингоэнцефалитом и костно-суставным туберкулёзом длительность основного курса лечения, даже при сохранённой лекарственной чувствительности, должна составлять не менее 12 мес.

При эмпирической терапии (до получения результатов ТЛЧ МБТ) и предположении о сохранении лекарственной чувствительности к наиболее активным препаратам изониазиду и рифампицину назначается режим из четырёх препаратов первого (основного) ряда: изониазид + рифампицин (или рифабутин) + пипразинамид + этамбутол. При распространённом и полиорганном туберкулёзе в интенсивной фазе к режиму может быть присоединён аминогликозид. Рифабутин назначается вместо рифампицина, если он предпочтителен с точки зрения взаимодействия с АРТ.

В фазе продолжения терапии назначают три основных препарата с обязательным включением изониазида + рифампицина (или рифабутина).

При установленной устойчивости к изониазиду и рифампицину (МЛУ) режим в интенсивной фазе должен включать, как минимум пять препаратов с обязательным применением (аминогликозида или капреоми-

цина) + фторхинолона + пипразинамида. В фазе продолжения назначаются четыре препарата с обязательным включением фторхинолона последнего поколения и пипразинамида. Длительность интенсивной фазы должна составлять 8 мес. и более — до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в месяц. Основной курс лечения должен составлять не менее 20 мес.

Особые рекомендации имеются для случаев выявления наиболее тяжёлого варианта множественной лекарственной устойчивости — широкой лекарственной устойчивости (сверхрезистентности), определяемой как устойчивость по крайней мере к изониазиду, рифампицину, фторхинолону, аминогликозиду или капреомицину.

Ввиду неэффективности у таких больных большинства противотуберкулёзных препаратов, согласно современным международным подходам, режим химиотерапии должен включать препараты, обладающие противотуберкулёзной активностью, но не зарегистрированные как противотуберкулёзные (линезолид, имипенем / циластатин, амоксициллин / клавуланат, кларитромицин).

Схема лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью включает капреомицин, моксифлоксацин, пипразинамид, аминосалициловую кислоту, циклосерин, линезолид, амоксициллин / клавуланат. В фазе продолжения применяют как минимум четыре противотуберкулёзных препарата с обязательным включением моксифлоксацина и линезолида.

Длительность интенсивной фазы при туберкулёзе с широкой лекарственной устойчивостью — 8 мес. или более до получения четырёх отрицательных результатов посева на жидких и(или) твёрдых средах при ежемесячном мониторинге.

Профилактика. В соответствии с тем, что туберкулёз и ВИЧ-инфекция являются инфекционными заболеваниями, профилактика туберкулёза у ВИЧ-инфицированных имеет два основных направления:

1. Своевременное начало лечения ВИЧ-инфекции. Раннее назначение АРТ до развития выраженного иммунодефицита и вторичных заболеваний.

2. Лечение латентной туберкулёзной инфекции противотуберкулёзными препаратами (химиопрофилактика). Целью химиопрофилактики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных является снижение риска развития туберкулёза в результате заражения (первичного или повторного) и / или реактивации латентной туберкулёзной инфекции. Химиопрофилактика рекомендована всем ВИЧ-инфицированным независимо от степени иммуносупрессии и результата диаскинтеста / пробы Манту при уверенном исключении активного туберкулёза. Основным препаратом для проведения химиопрофилактики должен быть изониазид, возможно его сочетание с пипразинамидом или этамбутолом, особенно для лиц из очага туберкулёзной инфекции (контакт с больным туберкулёзом).

Рекомендованные режимы химиопрофилактики:

1. Изониазид (5 мг/кг) + пиридоксин (25 мг) + пиразинамид (25–30 мг/кг) или этамбутол (20–25 мг/кг) в течение 3 мес., затем изониазид (5 мг/кг) + пиридоксин (25 мг) в течение 3 мес. Курс профилактики длится не менее 6 мес.

2. Изониазид (5 мг/кг) + пиридоксин (25 мг) не менее 6 месяцев. При хорошей переносимости длительность химиопрофилактики может быть увеличена, если больной ВИЧ-инфекцией продолжает находиться в очаге туберкулёзной инфекции или количество лимфоцитов CD4+ сохраняется на уровне менее 200 клеток в микролитре.

3.2. Атипичный микобактериоз

Практическая важность микобактериозов как клинической проблемы стала очевидной в течение первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда значительное число больных пациентов с выраженным иммунодефицитом умерло от генерализованной инфекции, вызванной *M. avium*. При уровне CD4+лимфоцитов менее 200 кл/мкл частота развития микобактериоза значительно увеличивается. При этом диссеминированные процессы встречаются у ВИЧ-инфицированных лиц только при тяжёлом иммунодефиците, с количеством CD4-клеток менее 50 клеток в мкл.

Этиология. К микобактериозам, вызванным нетуберкулезными микобактериями, относится группа инфекционных заболеваний, вызываемых низковирулентными патогенными или условно-патогенными микобактериями, не поддающимися терапии противотуберкулёзными препаратами. При ВИЧ-инфекции чаще развивается микобактериоз, вызванный *M. avium* и *M. intracellulare*, которые нередко формируют МАС. Существует ещё большое количество атипичных микобактерий, вызывающих сходную картину заболевания, к примеру *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* или *M. genavense*.

Эпидемиология. *Mycobacterium avium* и другие атипичные микобактерии широко распространены в почве и в водоёмах; их обнаруживают в пищевых продуктах и водопроводной воде. Попадают в организм человека воздушно-капельным путём (в лёгкие) или с пищей и водой (в желудочно-кишечный тракт). Это условно-патогенные бактерии: у людей с нормальным иммунитетом они редко служат причиной заболеваний, а при нарушенном клеточном иммунитете, в том числе при ВИЧ-инфекции, вызывают ОИ. МАС-бактерии могут обнаруживаться в мокроте или кале пациентов без симптомов заболевания (колонизация), однако заболевают практически только пациенты с уровнем CD4 менее 50 клеток/мкл.

Клиника. Клинические и лабораторные признаки диссеминированной инфекции, вызываемой комплексом *Mycobacterium avium* неспецифичны. При наличии постоянной или рецидивирующей лихорадки, потери массы тела, потливости, гепатоспленомегалии, анемии, болях в животе и диарее в

сочетании со снижением уровня CD4 менее 100 клеток/мкл всегда следует думать об атипичном микобактериозе.

В настоящее время чаще встречаются локализованные формы. К ним относятся, прежде всего, гнойные лимфадениты. Локализация лимфаденита может быть любой. В основном абсцессы наблюдаются в шейных, паховых, брюшных ЛУ, нередко с образованием свищей и крайне медленным заживлением. Любой абсцесс, возникший при тяжёлом иммунодефиците, должен вызывать подозрение на МАС-инфекцию. Наряду с кожными поражениями, встречаются также такие локализованные формы, как остеомиелит (с поражением тел позвонков), гнойные артриты (коленных, суставов кисти).

По данным секционных исследований, атипичный микобактериоз встречается в 1 % случаев, но прижизненная морфологическая и клиническая диагностика, дифференциальная диагностика его с другими вторичными заболеваниями, такими как генерализованный туберкулёз, манифестная ЦМВИ, лимфомы трудна. В связи с отсутствием патогномичных симптомов, наличием разнообразной сопутствующей патологии у больных СПИДом постановка диагноза микобактериального заболевания часто задерживается.

Диагностика. Лабораторная диагностика атипичного микобактериоза в учреждениях нетуберкулёзного профиля имеет ряд сложностей: для установления диагноза необходимо выделить культуру возбудителей из стерильной в норме биологической жидкости или ткани, кроме лёгочной. Несмотря на то, что атипичные микобактерии чаще всего растут быстрее, чем МБТ, до момента их культивирования и дифференцировки от туберкулёзных бактерий может пройти несколько недель. При внелёгочных очагах поражения или при подозрении на колонизацию желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы исследуют промывные воды желудка, спинномозговую, перикардальную, асцитическую жидкость. При анемии для уточнения диагноза часто эффективна аспирация костного мозга.

При обнаружении МАС-бактерий в кале, мокроте или БАЛ часто неясно, идёт ли речь об инфекции, требующей лечения, или о колонизации. При отсутствии общей симптоматики в этих случаях терапию следует отменить. Это также относится и к случаям обнаружения *Mycobacterium kansasii*.

Типичным изменением в лабораторных анализах является повышение уровня щелочной фосфатазы.

Лечение. Нелеченная диссеминированная МАС-инфекция представляет угрозу жизни больного.

Предпочтительны комбинации, кларитромицин по 500 мг внутрь 2 раза в сутки, рифабутин 300 мг внутрь 1 раз в сутки и этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь. В отсутствие рифабутина замена на один или несколько препаратов: ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки, офлоксацин

400 мг внутрь 2 раза в сутки, амикацин 7,5–15 мг/кг в/в 1 раз в сутки. Пациенты должны получать данную терапию 12 мес.

Далее вторичная профилактика, состоящая из кларитромицина по 500 мг внутрь 2 раза в сутки или азитромицина 500 мг 1 раз в день и этамбутол 15 мг/кг/сут внутрь, до повышения уровня клеток CD4 более 100 клеток в микролитре в течение 6 мес. и лечение МАС в течение не менее 12 мес.

При лечении диссеминированного заболевания должен регулярно проводиться контроль гемокультуры. Не позднее 8 нед. лечения анализ должен стать отрицательным. При локализованных формах ответ на лечение должен оцениваться клинически.

Резервные лекарственные средства, такие как амикацин, хинолоны или клофазимин, применяются только в порядке исключения. При всех атипичных микобактериозах, вызванных штаммами, отличными от МАС, обязательна оценка профиля резистентности. Терапия локализованных форм МАС-инфекции чаще всего заканчивается при заживлении абсцесса — чаще всего она продолжается несколько месяцев. В отдельных случаях может быть эффективным назначение стероидов. Тем не менее особые рекомендации по лечению локальных форм МАС-инфекции отсутствуют.

Профилактика. Для первичной профилактики рекомендуется азитромицин 1200 мг внутрь 1 раз в неделю или кларитромицин по 500 мг внутрь 2 раза в сутки при уровне CD4 менее 50–100 клеток в микролитре. Профилактику прекращают при стойком увеличении CD4 более 100 на фоне АРТ.

3.3. Сальмонеллёзная септицемия рецидивирующая

Сальмонеллёз, возбудителями которого служат различные виды сальмонелл, у лиц с нормальным иммунитетом протекает в виде гастроэнтерита, а у пациентов с иммуносупрессией может привести к тяжёлой септицемии.

Сальмонеллёзная септицемия рецидивирующая — рецидивы септицемии, вызванной возбудителями рода *Salmonella* после курса адекватной терапии, приведшего к выздоровлению больного.

До внедрения в практику АРТ данное заболевание характеризовалось частыми рецидивами, однако на фоне АРТ это стало наблюдаться значительно реже.

Этиология. Возбудители сальмонеллёза — грамотрицательные подвижные палочки рода *Salmonella* семейства *Enterobacteriaceae*, объединяющему более 2300 сероваров, разделённых по набору соматических О-антигенов на 46 серогрупп. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*.

Сальмонеллы достаточно устойчивы во внешней среде. Так, в колбасе и воде они могут сохраняться до 120 дней, а в замороженном мясе и яйцах эти микроорганизмы могут существовать на протяжении 13 мес.

Эпидемиология. Механизм передачи — фекально-оральный, основной путь передачи — пищевой. Важнейшим резервуаром возбудителя являются продукты питания, прежде всего домашняя птица. Меньшее значение имеет контактно-бытовой и воздушно-пылевой пути передачи.

У ВИЧ-инфицированных жителей Центральной Европы сальмонеллёзная септицемия встречается редко, менее чем в 1 % всех случаев СПИДа. В Южной Европе или Африке заболевание встречается намного чаще, в некоторых регионах сальмонеллы являются наиболее частым возбудителем, высеваемым в гемокультуре ВИЧ-инфицированных пациентов. В одном из исследований, проведённых в Тайланде, сальмонеллы обнаруживались у 7 % пациентов с лихорадкой.

Клиника. Выделяют три клинических синдрома у ВИЧ-инфицированных пациентов (риск более серьёзной формы заболевания возрастает с увеличением уровня иммуносупрессии):

- самокупирующийся гастроэнтерит;
- тяжёлая и продолжительная кишечная инфекция с гемоколитом, лихорадкой, обезвоживанием и возможной бактериемией;
- септицемия с внекишечными проявлениями при наличии или отсутствии диареи. Состояние пациентов часто тяжёлое. В большинстве случаев наблюдается высокая температура тела с ознобами. При отсутствии своевременного лечения развивается септический шок.

Кроме септицемии описаны атипичные проявления сальмонеллёзной инфекции: остеомиелит, эмпиема, абсцесс лёгкого, пиелонефрит, менингит.

Диагностика. Диагноз подтверждается бактериологически (посевы кала, рвотных масс, крови). При отрицательных результатах бактериологических исследований выполняют серологические исследования, положительные результаты которых чаще отмечаются на 2–3 нед. болезни.

Лечение. Препаратом выбора является ципрофлоксацин, 500–700 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки; при нетяжёлом течении и отсутствии bacteriemia курс составляет 7–14 дней, при СД4 менее 200 ± bacteriemia курс не менее 4–6 нед. Альтернативная схема: цефтриаксон 1–2 г/сутки в/в не менее 2 нед.

Лечение рецидивов — пероральная поддерживающая терапия должна продолжаться в течение 6–8 мес. ципрофлоксацином 500 мг 2 раза в сутки или ТМП/СМК по 160/800 внутрь 2 раза в день.

Профилактика. ВИЧ-инфицированный не должен употреблять в пищу сырые и сваренные всмятку яйца, а также продукты, в которых они содержатся; сырые, непроваренные и непрожаренные мясо, птицу и морепродукты; непастеризованные фруктовые соки; не подвергнутые термической обработке проростки семян.

3.4. Рецидивирующие пневмонии

Хотя бактериальная пневмония может осложнить течение ВИЧ-инфекции на любой ее стадии и при любом количестве лимфоцитов CD4, частота ее возрастает по мере углубления иммунодефицита. Рецидивирующие бактериальные пневмонии относятся к тяжёлым проявлениям ВИЧ-инфекции (более одного случая за последние 12 мес.).

Этиология. Возбудителями пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов служат те же патогенные бактерии, что и у пациентов, не страдающих ВИЧ-инфекцией; однако ВИЧ-инфицированные пациенты особенно подвержены пневмонии, вызываемой инкапсулированными бактериями — *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа В. Пневмококки остаются возбудителями, наиболее часто высеваемыми из крови и вызывающими долеую пневмонию. Частыми возбудителями также являются клебсиеллы, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). К более редким относятся *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*.

Среди лиц, зависимых от инъекционных наркотиков, внебольничные пневмонии регистрируются значительно чаще, чем в других группах пациентов. К дополнительным факторам риска относятся никотиновая и алкогольная зависимость, а также заболевания лёгких в анамнезе. Установлено, что воздержание от курения значительно снижает риск бактериальных пневмоний.

Внутрибольничные пневмонии часто вызываются типичными госпитальными штаммами (клебсиеллы, стафилококки или псевдомонады).

Рецидивирующая бактериальная пневмония приводит к временным или постоянным нарушениям архитектоники лёгких, включая буллы и бронхоэктазы, которые предрасполагают к заселению нижних дыхательных путей патогенными микроорганизмами и повторным обострениям инфекции.

Клиника. К типичным проявлениям относится острый подъем температуры тела до высоких значений, кашель с отхождением гнойной мокроты, боль в грудной клетке, одышку. Наличие одышки и снижения сатурации кислорода свидетельствует о тяжёлом течении пневмонии и является показанием к обязательной госпитализации пациента.

При обследовании лёгких у пациентов обычно выявляются аскультативные и перкуторные признаки поражения лёгких, а иногда и плевры (в отличие от пациентов с пневмоцистной пневмонией, при которой аускультация — малоинформативна).

Пневмококковая пневмония обычно проявляется затемнением сегмента или доли лёгкого на рентгенограмме грудной клетки, нередко осложняется плевральным выпотом, эмпиемой плевры или абсцессом лёгкого, часто сопровождается сепсисом.

При пневмонии, вызванной *Haemophilus influenzae* (типа В или нетипируемыми штаммами), рентгенография грудной клетки может выявить у

пациента как затемнение сегмента или доли лёгкого, так и двусторонние ограниченные затемнения лёгочных полей, напоминающие картину пневмоцистной пневмонии.

У пациентов с псевдомонадной пневмонией рентгенография грудной клетки обычно выявляет затемнение доли лёгкого, реже — двустороннюю сетчатую перестройку лёгочного рисунка. Иногда встречаются полости. Псевдомонадная пневмония встречается нечасто, но может оказаться особенно опасной, так как способна привести к некротической инфекции, плохо поддающейся антимикробной терапии. Псевдомонадная пневмония — это обычно больничная инфекция, однако у ВИЧ-инфицированных заражение *Pseudomonas spp.* происходит и во внебольничных условиях, что нехарактерно для лиц с нормальным иммунитетом. Заболевание может протекать молниеносно, осложняясь сепсисом, возможно также хроническое и подострое течение. В отличие от пневмококковой, псевдомонадная пневмония обычно возникает у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 50 в микролитре. Характерны многократные рецидивы, даже при условии в/в введения антибиотиков в течение 14 сут. К факторам риска псевдомонадной пневмонии относятся многократные курсы лечения антибиотиками широкого спектра действия, которые предрасполагают к носительству и хроническому синуситу, а также бронхоэктазы и поражение лёгких вследствие перенесённых оппортунистических инфекций.

Диагностика. В отсутствие нейтропении в общем анализе крови часто отмечается лейкоцитоз. Установить этиологию помогают рентгенография грудной клетки, посев крови, посев и бактериоскопия мокроты с окраской по Граму. Если из мокроты, полученной путём откашливания, приготовить хороший мазок не удаётся, материал берут после стимуляции отхождения мокроты.

Диагностическая плевральная пункция назначается в случае плеврита.

Учитывая высокую частоту туберкулёза у ВИЧ-инфицированных обязательно необходимо исключить туберкулёз.

Лечение. Лечение бактериальных пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов аналогично лечению ВИЧ-отрицательных. На начальных этапах лечение следует назначать эмпирически, не дожидаясь получения результатов анализа мокроты и гемокультуры. При адекватной терапии следует ожидать улучшения состояния в течение 48–72 ч. У пациентов со стойкой лихорадкой, особенно при выраженной иммуносупрессии, адекватность предшествующей терапии следует оценивать не позднее 72 ч от начала лечения. Следует обратить внимание на то, что существующие схемы терапии первой линии не действуют на *Pseudomonas aeruginosa*.

Профилактика. Для профилактики пневмококковой пневмонии рекомендуется полисахаридная пневмококковая вакцина (двадцатитрёхвалентная). Вакцинация обеспечивает эффективную защиту от инфекции. Она должна применяться у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих уровень CD4 более 200 клеток/мкл. Тем не менее, наличие протектив-

ного эффекта вероятно даже при низких показателях CD4. Даже если вакцинация не предотвратит все случаи заболевания пневмонией, она, по-видимому, окажет благоприятное общее влияние на течение заболевания.

Частота *Haemophilus influenzae* среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов — низкая. В связи с этим вакцинация против Hib не рекомендуется.

ГЛАВА 4. ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

4.1. Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония — одна из самых частых ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Этиология. Первоначально *Pneumocystis* относили к простейшим. В настоящее время возбудитель *Pneumocystis jiroveci* отнесен к дрожжеподобным грибам.

Эпидемиология. Первичное инфицирование пневмоцистой происходит в раннем детском возрасте, считается, что 2/3 детей к возрасту 2–3 лет уже инфицированы. Пневмоцисты распространяются воздушно-капельным путём. Заболевание возникает в результате первичного инфицирования или реинфекции.

Патогенез. Функция лёгких при пневмоцистной пневмонии нарушается из-за эрозии альвеолярной стенки, к которой приводит прикрепление трофозоитов к поверхности альвеолоцитов I типа (поверхностные гликопротеиды трофозои́та связываются с мембраной альвеолоцита через внеклеточные белки). Прикрепление трофозоитов к альвеолоцитам I типа приводит не к слиянию клеточной стенки гриба с альвеолярным эпителием и инвазии в ткани, а к разрушению альвеолоцитов и нарушению целостности эпителия и базальной мембраны. Разрушение альвеол сопровождается клеточной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и нарастающим воспалением. По мере прогрессирования инфекции происходит гипертрофия межальвеолярных перегородок, возникает интерстициальный отёк и появляется инфильтрат из моноклеарных клеток. Увеличение проницаемости аэрогематического барьера быстро приводит к нарушению газообмена; снижаются податливость лёгких, общая и жизненная ёмкость лёгких. Воспалительная реакция может усугубить нарушение функции лёгких.

Клиника. Клинические проявления при ПЦП полиморфны. Первые клинически значимые симптомы появляются в конце 2-й стадии. Начало похоже на проявления банальной инфекции дыхательных путей: появляется непродуктивный кашель (сначала навязчивое покашливание, затем кашель становится мучительным), нарастающая одышка (является наиболее ранним характерным признаком), субфебрилитет, слабость, потливость. Различают три клинико-гистологические стадии болезни:

- Отёчная стадия длится 7–10 дней. У больных появляется сухой кашель и одышка при физической нагрузке, затем в покое. Интоксикация умеренная, температура нормальная или субфебрильная, в лёгких — ослабленное дыхание.

- Ателектатическая стадия длится до 4 нед. Характерна резкая одышка, навязчивый кашель со скудной, вязкой, редко пенистой мокротой, вздутие грудной клетки. Повышение температуры необязательно, но может быть до субфебрильных цифр. При аускультации выслушивается жёсткое и(или) ослабленное дыхание.

- Эмфизематозная стадия характеризуется некоторым улучшением состояния больных, уменьшением одышки. На этой стадии имеются эмфизематозные лобулярные вздутия и возможно разрушение альвеолярных перегородок с развитием пневмоторакса.

При осмотре больного пневмоцистной пневмонией выявляется, прежде всего, несоответствие физикальных данных тяжести состояния пациента. Крайне скудная аускультативная симптоматика сочетается с выраженной дыхательной недостаточностью.

На рентгенограмме грудной клетки в первые дни болезни изменений обычно нет или повышена прозрачность лёгочных полей. В последующем развиваются «интерстициальные изменения» в виде неинтенсивного затемнения лёгочных полей с сохранением светлых полосок бронхов, что формирует сетчатый рисунок. Затемнение лёгочных полей обычно распространяется от корней лёгких к периферии (билатеральные перикорневые диффузные инфильтраты, напоминающие «облака», «туман» или «снежную бурю»), верхушки лёгких могут оставаться прозрачными даже на поздних стадиях. Часто подобные инфильтративные изменения можно выявить только при КТ. Иногда появляется небольшой плевральный выпот.

Внелёгочная манифестация наблюдается редко.

Диагностика. Диагноз ПЦП может быть установлен клинкорентгенологически (без лабораторного подтверждения), что позволяет рано начать специфическое лечение и в последующем подтвердить диагноз *ex juvantibus*. Вместе с тем, «золотым стандартом» диагностики ПЦП считается выявление возбудителя при микроскопии лаважной жидкости, полученной при бронхоскопии с БАЛ, или при микроскопии индуцированной мокроты. Возбудителя обнаруживают при окрашивании мазков по Романовскому — Гимзе, импрегнации серебром по Гомори — Грокотту. Используются моноклональные непрямые тест-системы, иммунофлюоресценция, ПЦР-диагностика. В общем анализе крови выявляется гипохромная анемия, тромбоцитопения, гиперлейкоцитоз или лейкопения, эозинофилия. В биохимическом анализе крови повышена активность ЛДГ. Гипоксемия — самое характерное лабораторное нарушение, колеблется от лёгкой до умеренной ($pO_2 > 70$ мм рт. ст., альвеолярно-артериальная разница по кислороду > 35 мм рт. ст.). При исследовании функции внешнего дыха-

ния определяется снижение жизненной ёмкости лёгких, общего объёма диффузионной способности лёгких. Для предварительной диагностики ПЦП проводят исследование на 1,3-β-D-глюкан в сыворотке (чувствительность 96 %).

Лечение. Этиотропная терапия (продолжительность лечения 21 сут): сульфаметоксазол/триметоприм (ТМП/СМК, ко-тримоксазол) 5 мг/кг по триметоприму 4 раза в сутки в/в или внутрь (с последующей вторичной профилактикой).

Альтернативные схемы лечения: пентамидин или атоваквон, примахин+клиндамицин.

При наличии признаков дыхательной недостаточности (PaO₂ менее 70 мм рт. ст. при комнатном воздухе или альвеоартериальный градиент более 35 мм рт. ст) назначают глюкокортикостероиды (не позднее 72 ч после начала этиотропной терапии): метилпреднизолон по 1 мг/кг в/в каждые 6 ч первые 7 сут; по 1 мг/кг 2 раза/сут 8–9 сут; по 0,5 мг/кг 2 раза/сут 10–11 сут; 1 мг/кг 1 раз/сут 12–16 сут или преднизолон внутрь или в/в по 1 мг/кг 2 раза/сут 5 сут, затем по 0,5–1 мг/кг 2 раза/сут 5 сут, затем 0,5 мг/кг 1 раз/сут с 11 по 21 сут.

Профилактика. Первичная профилактика и длительная поддерживающая терапия используется при числе CD4 менее 200 ТМП/СМК 80/400–160/800 мг внутрь 1 раз/сут, или 160/800 мг 3 раз/нед., при уровне CD4 более 200 микролитров в течение 3 мес. её отменяют.

4.2. Внелёгочной криптококкоз

Криптококкоз — оппортунистический диссеминированный микоз, характеризующийся поражением ЦНС, реже лёгких, кожи, слизистых оболочек. Смертность от криптококкового менингита составляет приблизительно 20 %.

Этиология. Дрожжевые грибы рода *Cryptococcus*, наиболее часто встречаемый возбудитель — *Cryptococcus neoformans*.

Эпидемиология. Микроорганизм встречается повсеместно в почве, загрязнённой птичьим помётом (наибольшее количество вирулентных штаммов содержит голубиный помёт) Заболевание встречается у грызунов, домашнего скота, кошек, собак. Птицы не болеют из-за более высокой температуры тела. Первоначально возбудитель поступает в дыхательные пути при вдыхании пыли, затем гематогенно заносится в головной мозг, лёгкие, костный мозг, печень и селезёнку. Возможно заражение через повреждённые кожные покровы и слизистые оболочки. Полисахаридная капсула криптококков обладает низкой иммуногенностью, и в патогистологических препаратах обнаруживаются лишь минимальные признаки воспаления.

Клиника. Криптококкоз лёгких может протекать бессимптомно или проявляться аналогично другим атипичным пневмониям — лихорадкой и непродуктивным кашлем. На рентгенограммах наблюдаются узелковые

инфильтраты, единичные или множественные очаги разных размеров обычно располагаются рядом с плевральным листком и нередко сочетаются с плевральным выпотом и кавитацией.

Симптомы и признаки криптококкового менингита часто неспецифические, заболевание принимает вялотекущий характер. Доминирующая жалоба — постоянная головная боль диффузного характера, интенсивность которой постепенно нарастает. Лихорадка наблюдается в 60–80 % случаев, головная боль — более чем у 70 % пациентов, нарушение психического статуса — у 25 %, судороги — у 5 % и очаговые неврологические нарушения — у 6–11 %. Менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига, симптом Брудзинского) чаще отсутствуют или бывают сомнительными. Экстраневральные криптококковые поражения встречаются у 50 % больных. Довольно редким (не более 5 %) вариантом криптококкоза ЦНС является криптококкома. Криптококкомы головного, реже спинного мозга представлены ограниченными опухолевидными образованиями. В головном мозге они обычно расположены в полушариях или в мозжечке. Проявления криптококкомы включают головную боль, головокружение, тошноту и рвоту, очаговые симптомы.

Помимо поражения нервной системы и лёгких при ВИЧ-инфекции криптококкоз протекает в виде глазной, кожной и диссеминированной форм. Диссеминированная форма в связи с генерализацией процесса проявляется вторичными очагами во внутренних органах, на коже и слизистых, в виде генерализованной лимфаденопатии.

Диагностика: микроскопия в мазках ликвора, плазмы и мочи, окрашенных тушью по Бурри, окраской нигрозинном; посев образцов на микологические среды (рост в течение 1–5 сут); серологические исследования; реакция латекс-агглютинации, антиген криптококков обнаруживают в ликворе в 95 % случаев, подтвержденных выделением возбудителя; ПЦР; СМЖ — минимальный лимфоцитарный плеоцитоз, нормальная или повышенная концентрация белка, прогрессирующее снижение уровня глюкозы. Возможны ложноположительные реакции на криптококковый антиген, обусловленные инфекцией *Trichosporon beigeli*, *Stomatococcus mucilaginosus*, циркулирующим ревматоидным фактором, сопутствующим опухолевым процессом. Методы нейровизуализации (КТ и МРТ) в части случаев позволяют получить дополнительные данные о характере процесса: у 34 % отмечается атрофия коры головного мозга, у 11 % поражение вещества головного мозга как диффузного, так и очагового характера (криптококкома), гидроцефалия выявляется у 9 %, в 50 % патологические изменения не обнаруживаются.

Лечение. Этиотропное лечение с применением одной из схем: *индукционная фаза* (не менее 2 нед., до исчезновения изменений в СМЖ): амфотерицин В (липидный комплекс) 6 мг/кг/сут в/в или амфотерицин В

0,7–1,0 мг/кг/сут в/в) + флуконазол 800 мг/сут в/в или внутрь; флуконазол 1200 мг/сут в/в или внутрь.

Введение амфотерицина В осуществляют путем продленной внутривенной инфузии не менее 6 ч. Перед началом введения амфотерицина В для улучшения переносимости однократно назначают метамизол 500 мг в/в или диклофенак 75 мг в/в.

Консолидирующая фаза (8 нед.): флуконазол в дозе 8 мг/кг/сутки.

Помимо этиотропной терапии необходима коррекция внутричерепного давления, так как его стойкое повышение свидетельствует о возможности развития отёка и набухания головного мозга с дислокацией, являющейся главной причиной летальности. Это осложнение возможно и на фоне специфической терапии, т. к. лизис криптококка приводит к освобождению токсических компонентов клетки, способствующих повышению проницаемости сосудов. При давлении СМЖ выше 250 мм в. ст. рекомендуются ежедневные пункции (1–3 раза в сутки) до снижения показателей. Если частое выполнение люмбальных пункций невозможно, устанавливают вентрикулоперитонеальный шунт. Не назначаются кортикостероиды, осмодиуретики и ацетазоламид.

Профилактика. Первичная профилактика криптококкоза не рекомендуется.

Вторичная профилактика проводится флуконазолом 200 мг/сут внутрь. Отмена противогрибковых средств возможна у больных без симптомов менингита с числом CD4-лимфоцитов более 100–200 микролитров и длительностью АРТ более 6 мес. Перед отменой рекомендуется люмбальная пункция.

4.3. Кандидоз

Этиология. Абсолютное большинство (около 96 %) инфекций, ассоциированных с *Candida spp.*, вызываются 5 возбудителями — *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Они относятся к неспорообразующим дрожжеподобным грибам. Могут расти на агаровых питательных средах. Антигены возбудителей обладают аллергизирующими и антигенными свойствами, но титры антител высокими бывают лишь при висцеральных кандидозах.

Эпидемиология. Грибы рода *Candida* обитают на коже и слизистых оболочках респираторного и желудочно-кишечного тракта, влагалища, входят в состав нормальной микрофлоры. Они широко распространены также в природе (на фруктах, овощах, в молочных продуктах и т. д.). Заболевание возникает обычно в результате эндогенной инфекции. Чаще всего это бывает обусловлено *Candida albicans*. В настоящее время отмечают снижение доли инфекции, вызванных *Candida albicans*, и увеличение доли инфекций, вызванных другими кандидами, из-за увеличения устойчивости к противогрибковым средствам (особенно к флуконазолу), в первую очередь

у больных с иммунодефицитом при профилактическом применении азолов.

Клиника. Грибы рода *Candida* способны вызывать широкий спектр клинических проявлений от поражения кожи и слизистых оболочек до тяжёлых инвазивных инфекций с поражением внутренних органов. Кандидозы развиваются вследствие внедрения в ткани грибов, являющихся нормальными обитателями слизистых оболочек. Проникновению кандид в ткани может способствовать повреждение кожи и слизистых оболочек. При висцеральных формах кандидоза отмечаются очаги некроза, нейтрофильной воспалительной инфильтрации. При висцеральных формах наиболее часто поражаются почки, мозг, сердце, печень, селезенка.

Поражение слизистых оболочек грибами наблюдается у большинства ВИЧ-инфицированных больных. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких — это СПИД-индикаторное состояние. ВИЧ-инфицированных женщин, как правило, сначала беспокоит вульвовагинальный кандидоз и лишь позднее появляется орофарингеальный кандидоз.

При ВИЧ-инфекции ему присущи следующие особенности: 1) поражение лиц молодого возраста, особенно мужчин; 2) преимущественное вовлечение в процесс слизистых оболочек полости рта, гениталий, перианальной области; 3) тенденция к образованию обширных очагов, сопровождающихся болезненностью; 4) склонность к эрозированию и изъязвлению.

Кандидоз рта и глотки проявляется в 4-х клинических формах: 1) псевдомембранозная (молочница); 2) эритематозная (атрофическая); 3) гиперпластическая; 4) ангулярный хейлит (заеда).

Псевдомембранозная форма проявляется при CD4-лимфоцитах от 200 до 500 клеток в микролитре. Заболевание проявляется дискомфортом полости рта, нарушением вкуса. Псевдомембранозный кандидоз обнаруживается в виде беловатого, похожего на крем или прессованный творог, налета в любом месте полости рта и глотки. Пленки удаляются при соскабливании, оставляя красноватую поверхность. Эритематозный кандидоз проявляется в виде хорошо очерченных пятен эритемы на нёбе или верхней стороне языка. Элементы эритематозного кандидоза на языке могут выглядеть гладкими, лишенными сосочков. Гиперпластический кандидоз представлен белым пленочным покрытием на спинке языка. Ангулярный хейлит состоит из эритемы, трещин и складок в углах рта. Одновременно могут существовать две и более формы кандидоза. В отличие от обычного кандидоза, у больных ВИЧ-инфекцией образовавшийся белый налет быстро срастается с подлежащей слизистой оболочкой и не снимается при поскабливании. После насильственного удаления образуются кровоточащие эрозии. Чаще поражается язык, но процесс может распространяться на все отделы слизистой оболочки рта.

Кандидоз пищевода наблюдается у больных с числом CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в микролитре. Его клинические проявления: дисфагия, одинофагия и боли за грудиной во время глотания. У 30 % боль-

ных кандидоз пищевода не сопровождается поражением слизистой оболочки рта, но эзофагеальные симптомы на фоне молочницы свидетельствуют о распространении инфекции на соседний отдел пищеварительного тракта. Эндоскопические признаки кандидоза пищевода — гиперемия и контактная ранимость слизистой оболочки, а также фибриновые налёты различной локализации, конфигурации и размеров. Среди всего разнообразия визуальных признаков кандидоза пищевода можно выделить три группы типичных изменений:

- *Катаральный эзофагит.* Наблюдается диффузную гиперемия различной степени (от слабовыраженной до яркой) и умеренный отёк слизистой оболочки. Характерным эндоскопическим признаком является контактная кровоточивость слизистой оболочки, иногда — с образованием нежного, белесоватого («паутинообразного») налёта на слизистой оболочке. Эрозивных изменений не отмечают.

- *Фибриновый (псевдомембранный) эзофагит.* Наблюдается белосерые или бело-жёлтые рыхлые налёты в виде округлых бляшек диаметром от 1 до 5 мм, выступающие над ярко гиперемизированной и отёчной слизистой оболочкой. Контактная ранимость и гиперемия слизистой оболочки заметно выражены.

- *Фибринозно-эрозивный эзофагит.* Характерно наличие грязно-серых «бахромчатых» налётов в виде «лент», расположенных на гребне продольных складок пищевода. При инструментальном отделении таких налётов обнажается эрозивная слизистая оболочка. Эрозии могут быть округлой или линейной формы, размерами чаще от 0,1 до 0,4 см в диаметре. Слизистая оболочка пищевода крайне ранима, отёчна и гиперемизирована. Выраженные изменения слизистой оболочки иногда препятствуют полноценному эндоскопическому осмотру пищевода (кровотечение, боль и беспокойство пациента, стеноз пищевода, вызванный отёком).

При инвазивном поражении гортани основными жалобами являются кашель, осиплость голоса. По мере прогрессирования иммуносупрессии поражаются все отделы дыхательных путей, но лёгкие вовлекаются реже, чем бронхи. Кандидоз бронхов сопровождается кашлем, нарастающей слабостью, увеличением температуры до 39 °С. При кандидозном поражении лёгких появляются мелкие пневмонические очажки с некрозом в центре, которые в дальнейшем нагнаиваются. Отмечаются надсадный кашель с отделением гнойной мокроты, иногда с прожилками крови, одышка, выраженная лихорадка. При подостром течении в лёгких образуются полости.

Несмотря на высокую распространённость кандидоза слизистых, кандидемия, поражение глубоких тканей и внутренних органов встречается редко. Диссеминация процесса связана с традиционными факторами риска, такими как нейтропения, катетер-ассоциированная инфекция, использование антибактериальных препаратов, обширные интраабдоминальные вме-

шательства, острый панкреатит, полное парентеральное питание пациента, длительная терапия глюкокортикостероидами и т. д.

Диагностика. Орофарингеальный и вульвовагинальный кандидозы предполагают по клинической картине, диагноз подтверждают микроскопией препаратов, обработанных гидроксидом калия. Выделение культуры из мокроты, слизи зева, испражнений, мазков и соскобов с поражённых слизистых оболочек, кожи, ногтей не может служить доказательством диссеминированного (висцерального) кандидоза. Диагностическое значение имеет выделение культуры из крови, СМЖ, внутрисуставной жидкости или в биопсированных тканях. Из непрямых методов при кандидемии, диссеминированном кандидозе используется определение маннана и антител к нему, а также определение 1,3-β-глюкана в сыворотке крови.

Лечение. Флуконазол 200–400 мг/сут внутрь (при выраженной дисфагии назначают в/в) 14–21 день. Другие противогрибковые средства назначают при резистентности к флуконазолу или непереносимости: вориконазол 200 мг 2 раза/сут внутрь, или каспофунгин 50 мг/сут в/в, или амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут в/в 14–21 день.

Профилактика. ВИЧ-инфицированным пациентам не рекомендуют проводить поддерживающую противогрибковую терапию кандидоза слизистых оболочек вследствие потенциальных побочных эффектов, лекарственных взаимодействий и возможности появления резистентных видов кандид (не *C. albicans*). Тем не менее, у пациентов с числом CD4-клеток менее 50 на 1 мм³ профилактика снижает частоту рецидивов, но не влияет на смертность. В такой ситуации используется флуконазол в дозе от 50 до 200 мг/сут.

ГЛАВА 5. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

5.1. Саркома Капоши

Саркома Капоши (ангиосаркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома) — системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов, впервые описанная в 1872 г. венгерским дерматологом Морицем Капоши.

Саркома Капоши является новообразованием эндотелиальной природы. До развития эпидемии ВИЧ-инфекции СК была редким онкологическим заболеванием. Она встречается на всех континентах с преобладанием в Центральной Африке у мужчин и женщин всех возрастов. В странах Восточной Европы, Ближнего Востока и в Средиземноморском регионе, как правило, заболевают пожилые мужчины.

У пациентов любого возраста после трансплантации органов и получающих иммуносупрессивную терапию риск развития СК увеличивается в 400–500 раз. Среди ВИЧ-инфицированных больных СК выявляется примерно в 20 тысяч раз чаще, чем среди общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами.

Саркома Капоши чаще развивается у мужчин, чем у женщин. В отсутствие иммунодефицита показатели заболеваемости СК среди мужчин превышают показатели заболеваемости среди женщин примерно в 3–4 раза, а при классической и эндемической формах СК отношение показателей заболеваемости среди мужчин и женщин ещё выше. У лиц с иммунодефицитом, обусловленным приёмом иммуносупрессивных препаратов, и у ВИЧ-инфицированных людей (за исключением мужчин, практикующих секс с мужчинами) показатели заболеваемости СК среди мужчин лишь ненамного превышают показатели заболеваемости СК среди женщин.

Саркома Капоши является одним из первых заболеваний, которое было отнесено к оппортунистическим заболеваниям при ВИЧ-инфекции. Показатели распространённости СК во всех группах ВИЧ-инфицированных людей выше, чем среди населения в целом, однако чаще СК болеют ВИЧ-инфицированные MSM.

У MSM риск развития СК зависит от количества половых партнёров, характера половых сношений (у пассивного партнёра при анальном сексе или активного партнёра при оральной стимуляции ануса риск выше), а также от наличия заболеваний, передающихся половым путём. Известно, что к факторам, повышающим риск развития СК, относятся расовая и половая принадлежность, генетическая предрасположенность. Так, у больных СПИДом частота развития СК у чернокожих MSM в 2 раза меньше, чем у MSM с белой кожей, а риск СК у ВИЧ-инфицированных мужчин увеличивается при наличии определённого генотипа Fc-гамма_рецептора 3А, а также определённых полиморфизмов промотора гена интерлейкина-6, что свидетельствует о том, что на силу иммунного ответа против ВГ8-го типа влияют генетические факторы.

Патогенез. Не существует единых взглядов на патогенетические процессы, происходящие при развитии СК, и на происхождение веретенообразных клеток, из которых состоит опухоль. Вероятнее всего их происхождение идёт из эндотелия лимфатических сосудов. В качестве одного из патогенетических факторов, провоцирующих развитие СК, с 1994 г. рассматривается вирус герпеса человека 8-го (ВГ8) типа, также известный как герпесвирус, вызывающий саркому Капоши. ВГ8-го типа обнаруживается у больных с любой формой СК; наличие вируса в организме человека, по видимому, служит необходимым, но все-таки недостаточным условием для возникновения СК. Видимо, у ВИЧ-инфицированных пациентов происхо-

дит нарушение выработки факторов роста и цитокинов и ответа на них, а также влияние вирусного белка Tat на рост элементов саркомы Капоши.

ВГ8-го типа встречается среди доноров крови в 1–2 % случаев и у 2–3% больных гемофилией. Данный вирус определяется у 21–30 % ВИЧ-инфицированных МСМ. У женщин, детей, а также больных гемофилией с ВИЧ-инфекцией СК встречается реже. После обнаружения ВГ8-го типа СК развивается через 3–4 года при отсутствии АРТ.

Вирус чаще всего можно обнаружить в слюне, в титре, намного превышающем его содержание в других биологических жидкостях организма человека. ВГ8-го типа всегда выявляется в ткани опухоли, а по данным некоторых исследований уровень виремии в плазме возрастает на фоне прогрессирования СК. Снижение показателей заболеваемости СК и случаи спонтанной регрессии элементов саркомы Капоши на фоне эффективных схем АРТ обусловлены несколькими факторами: снижение внеклеточной концентрации вирусного белка Tat, изменение концентраций цитокинов и их соотношения, а также повышением эффективности иммунного ответа на ВГ8-го типа у пациентов с хорошим вирусологическим ответом на АРТ.

Клиника. Наиболее частой является кожная форма СК. Очаги на коже могут представлять собой пятна, узелки или опухолевидные элементы: инфильтративные бляшки, различных размеров и формы с папилломатозными разрастаниями. Заболевание диагностируется в большинстве случаев на продвинутых стадиях, что связано, как правило, с поздним обращением к врачу. Беспокоят боль, жжение в узлах, инфильтратах, боль усиливается при изъязвлении опухолевых поражений кожи. Характер боли пароксизмальный или постоянный, усиливающийся в ночное время. Нарушения функции в суставах связаны с отёком и инфильтрацией периартикулярных тканей.

Характерна локализация очагов поражения, что лежит в основе диагностики и определении прогноза заболевания. Могут поражаться участки кожи либо слизистых оболочек любой анатомической зоны тела человека: веки, головка полового члена, рот, ушные раковины. Тем не менее, наиболее часто поражаются нижние конечности, также обращает на себя внимание множественность и распространённость очагов поражения и их симметричность. Первичная локализация очагов опухолевого поражения СК может свидетельствовать о доброкачественном и медленном характере развития заболевания.

Опухолевые элементы полушаровидной формы в размере 0,5–2 см и более возвышаются над окружающей кожей, имеют цвет от красновато-синюшного до темно-бурого, с чёткими границами, обычно безболезненные при пальпации. Цвет пятнам, бляшкам и узлам придаёт свернувшаяся кровь, что является следствием травматизации стенки множества ломких тонкостенных сосудов, которыми пронизана опухоль, при малейших повреждениях, к примеру, трение одеждой.

Часто встречающимися проявлениями СК являются отеки плотноэластической консистенции с локализацией на нижних конечностях, реже — туловище, голове и верхних конечностях, которые появляются после появления пятен и узелков, либо являются их предшественниками.

Для определения распространённости поражения при СК, оценки результатов лечения рекомендуется подсчитывать количество образований СК следующим образом: 1–10 образований; больше 10, но меньше 50; более 50 образований. Следует тщательно осматривать не только кожу, но и слизистую рта и дёсен. Наличие поражений дёсен и неба может свидетельствовать о более высоком риске поражения желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

Классификация. По характеру течения различают острую, подострую и хроническую формы, выделение которых в какой-то мере позволяет судить о характере патологического процесса, прогнозе для жизни, помогать в выборе тактики терапии. В зависимости от остроты течения СК может длиться от нескольких месяцев до десятков лет.

Острое течение характеризуется бурным началом, ранней генерализацией процесса, быстрым прогрессированием и летальным исходом в течение 1 года.

При подостром характере течения патологического процесса клиническая картина менее выражена, прогрессирование заболевания растянуто по времени и интенсивности, заболевание заканчивается летальным исходом без адекватной терапии в среднем через 3 года. Возможен переход в хроническую форму при своевременной диагностике и оптимальном лечении.

Для острой и подострой форм характерны раннее формирование опухолевых образований в большом количестве, их распад и изъязвление. Появляются глубокие язвы неправильных форм с вывороченными краями синюшного цвета и бугристым кровянисто-гангренозным дном, развивается интоксикация, сопровождающаяся лихорадкой, резкими и интенсивными болями в области язв. При генерализации отмечается вовлечение слизистых оболочек, лимфатических узлов, внутренних органов (чаще желудочно-кишечного тракта и органов дыхания).

Хроническое течение СК сопровождается медленным прогрессированием и длительным течением. Заболевание носит более локализованный характер, клиническая симптоматика более благоприятная, чувствительная к терапии. Продолжительность может составлять в среднем 10 лет, наблюдаются случаи и 15–20-летних периодов наблюдения за больными СК.

Выделяют 4 основных клинических типа саркомы Капоши:

- классический (идиопатический, спорадический, европейский);
- эндемический (африканский);
- эпидемический, связанный со СПИДом;

— иммуносупрессивный (ятрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатиками и иммунодепрессантами по поводу различных заболеваний, после пересадки внутренних органов, чаще почек).

Классический тип. Этот тип СК распространён среди пожилых мужчин в Центральной Европе, России и Италии. Излюбленные локализации — стопы, боковые поверхности голени, поверхности кистей. Очень редко заболевание локализуется на слизистых оболочках и веках. Очаги поражения обычно располагаются симметрично, чаще протекают бессимптомно, иногда могут быть зуд и жжение. Границы очагов, как правило, чёткие.

Различают 3 клинические стадии: 1 — пятнистая, 2 — папулезная, 3 — опухолевая.

1. *Пятнистая.* Самая ранняя стадия. Пятна на этой стадии красновато-синюшного или красновато-бурого цвета диаметром от 1 мм до 5 мм, неправильной формы, поверхность пятен гладкая.

2. *Папулезная.* В этой стадии появляются чаще изолированные элементы сферической или полусферической формы плотноэластической консистенции, от 2 мм до 1 см в диаметре. При слиянии папул образуются бляшки. Поверхность бляшек гладкая или шероховатая (по типу апельсиновых корок).

3. *Опухолевая.* На этой стадии происходит образование единичных или множественных опухолевых узлов диаметром от 1 до 5 см, красносинюшного или синюшно-бурого цвета. Данные узлы имеют мягкую или плотноэластическую консистенцию, тенденцию к слиянию и изъязвлению.

Иммуносупрессивный (ятрогенный) тип. Возникает при проведении агрессивной иммуноподавляющей терапии, например, после трансплантации органов, при длительном иммуносупрессивном лечении хронических системных заболеваний. После прекращения иммуносупрессии СК может спонтанно пройти.

Отличается от классического типа (хронической формы) более агрессивным течением: внезапным началом заболевания, появлением ограниченных или множественных пятнисто-узелковых элементов, быстро трансформирующихся в опухолевые узлы, частым поражением внутренних органов.

Эндемический (африканский) тип. Данный тип распространён, в основном, у жителей Центральной Африки. Различают 2 вида течения заболевания: хронический, не отличающийся от классической формы, и стремительный (молниеносный), который начинается преимущественно в детском возрасте, пик заболеваемости приходится на первый год жизни ребёнка. Как правило, поражаются внутренние органы и лимфатические уз-

лы, кожные поражения редки и минимальны. Летальный исход развивается в течение 2–3 мес. после развития заболевания.

Эпидемический (СПИД-ассоциированный) тип. Саркома Капоши — наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание у ВИЧ-инфицированных пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных людей СК встречается примерно в 20 тысяч раз чаще, чем среди общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами.

При СПИД-ассоциированной СК не существует предпочтительной локализации первичных опухолевых элементов — маленьких пятен, узелков, похожих на укусы насекомых, которые постепенно увеличиваются до пальпируемых уплотнений и узлов. Они могут появляться на лице (кончик носа, вокруг глазницы), за ухом или в наружном слуховом проходе, на слизистых оболочках глаз, половых органах, ногах. В 30 % случаев типичные опухолевые образования обнаруживаются в полости рта (мягкое и твёрдое небо, глотка).

Количество элементов саркомы может составлять от единиц до сотен, их размеры в среднем составляют 3–4 см. Они обычно вишнёво-красного или фиолетового цвета. При осмотре это твёрдые на ощупь, безболезненные, не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы.

При генерализованной форме СК и поражении лимфатических узлов развивается лимфедема в области нижних конечностей, лица и наружных половых органов. Желудочно-кишечный тракт затрагивается примерно в 40 % случаев, органы дыхания (трахея, бронхиальное дерево, плевра, лёгочная паренхима) — в 20–50 % случаев, что может привести к развитию лёгочной недостаточности в результате лимфангита, эндобронхиальной обструкции и ателектаза. Однако причиной смерти больных, как правило, является не сама СК, а другие вторичные заболевания.

Саркома Капоши, возникшая на фоне АРТ, характеризуется менее агрессивным течением.

Диагностика. Своевременный диагноз СК во время визита к врачу можно поставить при тщательном осмотре кожных покровов и слизистых оболочек полости рта и области промежности пациента. Однако в сомнительных случаях, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики СК подтверждают только при гистологическом исследовании биоптата кожного лоскута или участка слизистых оболочек.

Для гистологической картины СК характерны два признака: беспорядочное новообразование сосудов и пролиферация веретенообразных клеток. В зрелых элементах кожи (узелки, опухолевые образования) гистологическая картина зависит от преобладания тех или иных компонентов: пролиферирующих сосудов или веретенообразных клеток. Очаги СК располагаются преимущественно в средней и верхней трети дермы с распространением на

подкожную жировую клетчатку. Они могут быть как хорошо отграничены псевдокапсулой, что соответствует клинической картине узелков и узлов, так и диффузными, которым соответствуют пятнисто-инфильтративные элементы. Обычно между очагами СК и эпидермисом остаётся прослойка интактной дермы, в которой видны резко расширенные лимфатические сосуды, что придаёт гистологическому препарату из поражённого участка вид швейцарского сыра. Пролиферация веретенообразных клеток в узелковых и опухолевых элементах выражена значительно лучше, чем в пятнисто-инфильтративных. Переплетающиеся пучки клеток расположены между новообразованными сосудистыми каналами и щелями. Новообразование сосудов в веретеночелочных очагах СК представлено в основном каналами и щелями, которые выявляются между веретенообразными клетками, как на продольных, так и на поперечных срезах. В последнем случае они придают структурам опухоли ситообразный вид.

Патоморфологическая картина висцеральных поражений при СК практически не отличается от таковой кожных очагов: хаотичные разрастания веретенообразных клеток вокруг новообразованных сосудистых каналов и щелей.

Во всех случаях СК необходимо проводить тщательное обследование больных с целью определения распространённости опухолевого процесса.

1. Полный врачебный осмотр, включая слизистые оболочки полости рта и половых органов.

2. Обязательное ультразвуковое исследование органов брюшной полости при необходимости дополняется проведением КТ и МРТ.

3. Гастродуоденоскопия и колоноскопия обязательно проводятся при обнаружении очагов на слизистых оболочках, соответствующей симптоматики, крови в кале и др. признаках поражения органов желудочно-кишечного тракта. Выполняемая при этих исследованиях биопсия нередко даёт отрицательный результат из-за локализации опухоли в подслизистом слое.

4. Рентгенография (компьютерная томография) грудной клетки выявляет лёгочные поражения: очаги, инфильтраты, наличие плевральных выпотов и(или) увеличение медиастинальных лимфоузлов. Диагноз СК подтверждается при помощи бронхоскопии (вишнёво-красные узелки на стенках бронхов).

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями с характерными пятнисто-узелковыми и инфильтративными элементами на коже. Так, псевдосаркома Капоши (тип Мали) не является опухолью, а представляет собой сосудистую пролиферацию на фоне венозной недостаточности нижних конечностей. Псевдосаркома Стюарта — Блюфарба в подростковом возрасте проявляется асимметрично расположенными на одной из нижних конечностей узелковыми и пятнистыми элементами, в основе которых лежат артериовенозные анастомозы, определяемые при ангио-

графии. Для бациллярного ангиоматоза характерны глобулярная пролиферация толстых эндотелиальных клеток сосудов и отсутствие веретенообразных клеток (необходима микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов). Также дифференциальный диагноз проводят между СК и гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой, пиогенной гранулёмой, саркоидозом Бенъе — Бека — Шауманна и др.

Лечение. Целью лечения является уменьшение симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания. В случае эффективной терапии возможно перевести острую или подострую формы заболевания в хроническую, достичь ремиссии, продлить жизнь и работоспособность больного, улучшить качество жизни.

В случаях, когда СК впервые выявляется у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих антиретровирусную терапию, это является показанием для начала АРТ, которая является основным видом терапии СК. При ее раннем назначении и длительном применении опухолевый процесс стабилизируется, возможно достижение ремиссии саркомы. У пациентов с ВИЧ-ассоциированной СК, имеющей неуклонно прогрессирующее течение опухолевого процесса, а также с поражением внутренних органов, назначение АРТ необходимо комбинировать с цитотоксической химиотерапией.

Лечебный эффект от применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против ВГ8-го типа (фоскарнет, цидофовир, ганцикловир), не установлен.

Выделяют местное и системное лечение СК.

Местная терапия. Цель лечения — уменьшение размеров опухоли. Существует много методов местного лечения СК в зависимости от размера и локализации опухоли: косметический камуфляж, криохирургия жидким азотом, инъекции алкалоидов vinca, блеомицина, интерферонов, малоинтенсивная рентгенотерапия, электроволновая ударная терапия, фракционированное облучение кобальтом и т. д. Компрессионная терапия путем эластичного бинтования или использования компрессионного трикотажа является лучшим методом лечения СК в сочетании с лимфедемой. Инъекции винбластина осуществляются в ткань опухоли.

СК является радиочувствительной опухолью. Поверхностная пятнистая или бляшечная форма СК хорошо поддаются лечению облучением мягкими рентгеновскими лучами.

Поскольку СК является системным заболеванием с множественным опухолевым поражением, хирургическое вмешательство ограничивается диагностической эксцизионной биопсией небольших по объёму опухолей с косметическими целями. Однако часто наблюдается дальнейший рост опухоли за пределы хирургического вмешательства, поскольку опухоль распространяется далее видимых изменений и локальная травма может вызвать рост новой опухоли (феномен Кебнера) и появление отдалённых ре-

цидивов. В таких случаях для предотвращения распространения опухолевых клеток в пределах хорошо васкуляризированных тканей проводится лучевая терапия на области поражения. Зона облучения увеличивается на 0,5–1,0 см за пределами роста саркомы. Лучевая терапия используется при обширном распространении опухоли.

Системная терапия СК применяется в следующих случаях:

- >25 элементов на коже;
- поражения внутренних органов;
- выраженные отеки;
- В-симптомы (лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря массы тела больше 10 % от исходного);
- отсутствие реакции на местное лечение.

Показаниями для системной химиотерапии (ХТ) являются быстро прогрессирующее течение СК, поражение внутренних органов, лимфедема, отсутствие эффекта/прогрессирование на фоне АРТ. Наиболее часто используется проспидия гидрохлорид (проспидин), которому характерен высокий тропизм к коже, не свойственен амбивалентный эффект после отмены, он не обладает токсическим действием на гемопоэз. Наиболее эффективными и наименее токсичными являются липосомальные антрациклины: пегилированный липосомальный доксорубицин гидрохлорид (келикс) и липосомальный даунорубицин (дауноксом). При применении данных препаратов возможно достижение ремиссии в 80 % случаев. Препаратом второго ряда является паклитаксел (таксол). Данный препарат столь же эффективен, как и липосомальные антрациклины, но более токсичен (вызывает нейтропению и тромбоцитопению). Возможна комбинация цитостатических препаратов с глюкокортикоидами (преднизолон, триамцинолон, дексаметазон).

Иммунотерапия. При использовании интерферонотерапии велика вероятность достижения ремиссии СК. Однако частота достижения полной ремиссии ниже, чем при использовании пегилированного липосомального доксорубицина. Механизм действия интерферонов при СК до конца не изучен. Предполагается, что интерфероны вызывают апоптоз клеток СК. Важно знать, что эффективность использования интерферонов зависит от иммунного статуса пациента. При уровне CD4-лимфоцитов выше 400 клеток в микролитре частота ремиссии при использовании интерферонов достигает 45 %, и, наоборот — при уровне CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток в микролитре — 7 %. Не существует стандартных режимов лечения СК интерферонами. Полная ремиссия может быть достигнута через 6–8 недель лечения (часто позже).

Первичная **профилактика** заболевания и скрининг СК не проводятся.

Прогноз при СК, как правило, неблагоприятный. При СПИД-ассоциированной СК зависит от количества CD4-лимфоцитов в крови и

распространённости поражения. Согласно существующего прогностического критерия продолжительности жизни пациента TIS (T — распространённость поражения, I — иммунный статус, S — тяжесть системного заболевания) прогноз считается благоприятным, если очаги СК есть только на коже, количество CD4-лимфоцитов больше 150 клеток в микролитре, отсутствуют общие симптомы (B-симптомы).

5.2. Злокачественные лимфомы

Это злокачественные заболевания лимфатической системы, которые характеризуются быстрым, агрессивным ростом и без лечения приводят к смерти в течение нескольких недель или месяцев. Различают болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и большую группу неходжкинских лимфом (НХЛ). У ВИЧ-инфицированных пациентов все типы лимфом встречаются значительно чаще, чем в здоровой популяции — максимальный риск характерен для агрессивных НХЛ В-клеточного ряда. На фоне АРТ частота значительно снизилась, однако не в таких масштабах, как частота СК или большинства оппортунистических инфекций. В связи с этим относительная доля лимфом среди всех СПИД-ассоциированных заболеваний возрастает. Спад заболеваемости характерен преимущественно для тех подтипов, которые часто встречаются при выраженном иммунодефиците.

Злокачественные лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов носят биологически гетерогенный характер. Частота и масштабы онкогенных мутаций и дисрегуляции цитокинов различаются, как и гистогенетическое происхождение злокачественных клеток. Кроме того, крайне вариабельной является связь с ВЭБ и другими онкогенными вирусами, такими как ВГЧ-8 или SV40. Это относится и к степени выраженности иммунодефицита. Если лимфома Беркитта и болезнь Ходжкина часто развиваются на фоне хорошего иммунного статуса, то для иммунобластических лимфом и особенно первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) обязательно наличие тяжелого иммунодефицита. Таким образом, имеются подтипы лимфом, развивающиеся на основе иммунодефицита; для других, напротив, решающую роль играет ВИЧ-опосредованная хроническая В-клеточная стимуляция, при этом для развития заболевания достаточно даже низкого уровня виремии — на фоне АРТ быстрого снижения частоты данных лимфом не наблюдается. Разумеется, ВИЧ-ассоциированные лимфомы имеют ряд общих клинических характеристик. К примеру, чаще всего характерен агрессивный рост, на момент установления диагноза часто уже имеется прогрессирующая стадия заболевания с экстранодальными проявлениями, также наблюдается слабый ответ на лечение и высокая частота рецидивов. Прогноз в целом неблагоприятный. Несмотря на значительное улучшение прогноза на фоне терапии, риск смерти от НХЛ почти в два раза выше, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов.

5.2.1. Неходжкинская лимфома

Тесная связь между НХЛ и СПИДом известна на протяжении длительного времени — первые случаи были опубликованы уже в год первого описания СПИДа как заболевания, ещё до открытия ВИЧ. Клетки НХЛ практически всегда имеют В-клеточный иммунофенотип, описаны лишь единичные Т-клеточные лимфомы. НХЛ характеризуется высокой степенью злокачественности, при этом доминируют два гистологических типа: к первому, согласно классификации ВОЗ, относится лимфома Беркитта, которая составляет около 30–40 % всех случаев, ко второму относится диффузная В-крупноклеточная лимфома, которая составляет 40–60 % случаев. Термин «диффузная крупноклеточная НХЛ» объединяет центробластические и иммунобластические лимфомы. Тем не менее, относительно большую долю ВИЧ-ассоциированных лимфом (до 30 %) не могут классифицировать даже эксперты в области патологии. Небольшая доля (1–3 %) случаев относится к так называемой первичной выпотной лимфоме или лимфоме полостей организма, которая является отдельной нозологической единицей.

Факторы риска: отсутствие АРТ, ВЭБ-виремия. Отсутствует чёткая связь с иммунным статусом.

Клиника. Ведущим симптомом является увеличение ЛУ. Они плотные, тяжело смещаемые и безболезненные. У многих пациентов уже на момент установления диагноза существует прогрессирующая стадия лимфомы. Практически всегда диагностируется стадия III–IV по Анн Арбор, в большинстве случаев (60–80 %) при этом наблюдается В-симптоматика: лихорадка, ночная потливость и(или) потеря массы тела (60–80 %). Также часто встречается общая слабость, недомогание и быстрая астенизация. Помимо поражений ЛУ, могут наблюдаться и экстранодальные поражения. Особенно часто наблюдается поражение органов желудочно-кишечного тракта, печени, костного мозга, ЦНС и ЛОР-органов. При экстранодальном поражении наблюдаются дополнительные симптомы, в зависимости от локализации опухоли.

Диагностика. Диагностика включают в себя: рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ лимфатических узлов, КТ органов шеи, грудной клетки, малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, гистологическое исследование ЛУ и т. д.

Для определения величины распространения лимфомы используется классификации Анн Арбор.

Стадии распространения по современной классификации Анн Арбор

I. Поражение ЛУ одной области (I) или локализованное поражение отдельных экстралимфатических органов или областей (IE).

II. Поражение ЛУ двух или более областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение отдельных экстралимфатических органов или областей с регионарными ЛУ с поражением ЛУ других областей по одну сторону диафрагмы или без него (IIЕ).

III. Поражение ЛУ, относящихся к различным областям, расположенным по обе стороны диафрагмы (III), может быть дополнительное локализованное поражение экстралимфатических органов или областей (IIIЕ), или сопутствующее поражение селезёнки (IIIS), или их сочетание (IIIЕ+S).

IV. Диссеминированное (многоочаговое) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с одновременным поражением ЛУ или без него; или изолированное поражение одного экстралимфатического органа с поражением отдалённых (не регионарных) ЛУ.

Каждая стадия делится на категории А и В.

А. Отсутствие симптомов общего характера.

В. Наличие следующих симптомов общего характера: необъяснимая потеря массы тела более чем на 10 % в течение последних 6 месяцев и/или необъяснимая персистирующая или рецидивирующая лихорадка с подъёмом температуры тела выше 38 °С и(или) выраженная ночная потливость.

Лечение. Из-за быстрой генерализации процесса заболевание редко ограничивается первыми стадиями. Лечение включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию. При химиотерапии преимущественно применяется режим СНОР — циклофосфамид, адриамицин (гидроксидоксорубицин), винкристин и преднизолон. На фоне применения данной схемы терапии частота полного ответа на лечение достигает 60–80 %.

Прогноз при рецидивирующей НХЛ неблагоприятный.

5.2.2 Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома ЦНС — это позднее осложнение ВИЧ-инфекции. В прежние времена ПЛЦНС имела наихудший прогноз среди всех СПИД-индикаторных заболеваний: медиана продолжительности жизни составляла менее 3 мес. На фоне АРТ продолжительность жизни пациентов увеличилась до нескольких лет, стало возможным даже полное излечение.

Этиология. ПЛЦНС ассоциирована с вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). Количество клеток CD4 на момент установления диагноза практически всегда ниже 50 микролитров.

Патоморфология. Опухоль может быть очаговой или мультицентрической и располагаться с субкортикальным белом веществе, стенках желудочков, субарахноидальном пространстве. В биоптатах их часто трудно отличить от нормальных лимфоцитов, что приводит на ранних этапах заболевания к ошибочному диагнозу энцефалита или неспецифического периваскулярного воспаления. Гистологически клетки опухоли классифицируют как диффузные гистиоцитарные или слабо дифференцированные

лимфоциты по системе Раппопорта либо как клетки фолликулярного центра и мелкие раздробленные клетки по системе Лукаса — Коллинза.

Клиника. В зависимости от локализации и размеров лимфомы, наблюдаются различные неврологические нарушения. Первыми проявлениями могут быть припадки по типу эпилептических. Также часто наблюдаются изменения личности, нарушения внимания, головные боли, очаговая неврологическая симптоматика (к примеру, парезы). Лихорадка чаще всего отсутствует.

Диагностика. СМЖ без существенных отклонений. Основная диагностика — КТ или МРТ головного мозга. В большинстве случаев обнаруживаются единичные очаги накопления контрастного вещества (часто небольшого размера), слабовыраженный или умеренно выраженный отёк.

Важнейшим дифференциальным диагнозом является токсоплазмоз головного мозга. Обнаружение солитарного очага с небольшим отёком говорит в пользу диагноза ПЛЦНС. Тем не менее, часто наблюдается наличие 2–4 очагов поражения относительно большого размера (более 2 см в диаметре). Более 4 очагов при ПЛЦНС встречается редко. Наряду с выполнением серологического обследования на токсоплазмоз, отрицательный результат которого позволит с большой долей вероятности исключить данное заболевание, оправдано назначение эмпирической терапии токсоплазмоза в течение 1–2 нед.

Кроме токсоплазмоза головного мозга, при дифференциальной диагностике необходимо принимать во внимание такие заболевания, как абсцесс, глиобластома и метастазы солидных опухолей в головной мозг.

Положительный результат ПЦР ликвора на ВЭБ позволяет подтвердить подозрение на ПЛЦНС. Тем не менее ВЭБ часто обнаруживается в ликворе и без ПЛЦНС, поэтому подобный результат не может рассматриваться как однозначный. В таком случае также следует думать о лимфоматоидном гранулематозе головного мозга, который характеризуется разнообразными морфологическими проявлениями на МРТ.

Точный диагноз лимфомы возможен лишь при биопсии мозга, что не всегда возможно.

Лечение. Стандартная схема: лучевая терапия и кортикостероиды. Химиотерапия может сочетаться со стандартной схемой.

Прогноз: клиническое улучшение на фоне лучевой терапии наблюдается у 20–50 % больных, возможны рецидивы.

ГЛАВА 6. ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЯМЫМ ДЕЙСТВИЕМ ВИЧ

6.1. ВИЧ-нефропатия

В настоящее время ВИЧ-инфекцию рассматривают в ряду эпидемиологически значимых факторов риска хронической болезни почек. Среди вариантов поражения почек при ВИЧ-инфекции особое внимание привлекает т. н. ВИЧ-АН, морфологически представляющая собой вариант *фокально-сегментарного гломерулосклероза* (коллабирующая нефропатия), отличающийся клиническими и прогностическими особенностями, кроме того, зачастую хорошо отвечающий на АРТ.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия наблюдается заметно чаще других форм поражения внутренних органов, характерных при ВИЧ-инфекции. Что особенно важно — ВИЧ-АН не характеризуется столь фатальным прогнозом.

Патогенез ВИЧ-АН интенсивно изучается, но три линии доказательств позволяют окончательно связать заболевание с вирусной инфекцией. Так, было установлено развитие ВИЧ-АН у инфицированных детей ВИЧ-инфицированных матерей; воспроизведено заболевание у ВИЧ-1 трансгенных животных и установлен факт обратного развития гистологических изменений в почках на фоне АРТ у пациентов с подтвержденной биопсией ВИЧ-АН. В ряде исследований обнаружена репликация ВИЧ-1 непосредственно в подоцитах и канальцевых эпителиоцитах.

Накопленные данные позволяют с определённой достоверностью говорить о том, что ВИЧ-АН вызывается непосредственной экспрессией генома ВИЧ в почечной ткани, приводящей к повреждению эпителия клубочков и канальцев. Повреждение подоцитов с нарушением их дифференциации и потерей многих фенотипических маркеров является одним из ключевых этапов формирования ВИЧ-АН.

Ранее предполагалось, что внутривенное употребление психоактивных веществ, особенно героина, у пациентов является фактором риска ВИЧ-АН. Однако вероятнее всего, факт внутривенного применения наркотических средств тесно связан с другими причинами, такими как, например, HCV-инфекция и социо-экономический статус.

К факторам риска развития ВИЧ-АН относятся: принадлежность к негроидной расе, стадия СПИДа и высокая концентрация РНК ВИЧ (>100 000 копий/мл), принадлежность к мужскому полу, наличие заболеваний почек у ближайших родственников.

Классический вариант ВИЧ-АН характеризуется нарушением функции почек, быстрым прогрессированием заболевания до терминальной хронической почечной недостаточности в течение 1–4 мес., протеинурией нефротического уровня с отсутствием отёков, несмотря на гипоальбуминемию, изменений в мочевом осадке и артериальной гипертензии. При УЗИ выявляют повышенную эхогенность паренхимы почек. У лиц с более низким иммунным статусом (уровень CD4+ < 200 клеток/мм³) заболевание может манифестировать в более тяжёлой форме. ВИЧ-АН обычно осложняет поздние стадии ВИЧ-инфекции, но, тем не менее, в литературе описаны и случаи манифестного проявления заболевания.

Гистологические изменения в биоптате почечной ткани представлены коллапсирующим ФСГС с отёком эндотелиальных клеток клубочка и коллапсом его петель, атрофией, уплощением эпителия канальцев с участками микрокистозной дилатации канальцев, диаметр которых превышает нормальный в три и более раз, с высоким содержанием белковоподобного материала, и тубулоинтерстициальным воспалением. При электронной микроскопии выявляют многочисленные эндотелиальные ретикулярные включения без депозитов иммунных комплексов. Коллапсирующий вариант ФСГС развивается в 80 % случаев, а в остальных гломерулярные поражения представлены в основном незначительным гломерулосклерозом и мезангиопролиферативным гломерулонефритом.

По результатам одного исследования был сделан вывод о том, что АРТ предупреждает развитие ВИЧ-АН, поскольку на ее фоне наблюдалось снижение заболеваемости ВИЧ-АН на 60 %. Однако по результатам другого анализа, включавшего 61 случай ВИЧ-АН, было установлено, что успешное подавление репликации вируса на фоне АВТ способствует увеличению продолжительности жизни, но не влияет на прогрессирование заболевания почек.

ВИЧ-ассоциированные *иммуноопосредованные гломерулонефриты (ГН)* являются частой причиной хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов. Полагают, что персистенция вирусной инфекции обеспечивает непрерывную антигенную стимуляцию, образование АТ к белкам ВИЧ с формированием депозитов иммунных комплексов в почках. Иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA) могут связывать циркулирующие антигены ВИЧ (p24, gp41 и gp120), в результате чего образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — IgA-антиген p24, p24-IgG и IgG-gp120. Такие ЦИК способны формироваться на всех стадиях ВИЧ-инфекции. ВИЧ-1 непосредственно инфицирует почечные клетки, и белки ВИЧ стимулируют местный клеточный иммунный ответ. Формирование ИК *in situ* инициировано присутствием генома ВИЧ в почечной ткани, что было подтверждено ПЦР. Экспрессия вирусных белков или патогенных провоспалительных факторов в тканях вызывает гибель клеток путём некроза, апоптоза или клеточной дисфункции, повышение синтеза матрицы, снижение деградации матрицы, высвобождение цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста. Кроме того, также постулируются прямые цитопатические эффекты на клубочковые клетки вирусных белков с неопределёнными механизмами. Тубулоинтерстициальное повреждение возникает в результате прямого цитопатогенного воздействия и выделения вторичных медиаторов в ответ на воспаление клубочков.

ИКГН характеризуется развитием гетерогенных гистологических вариантов (мембранопролиферативный, мезангиопролиферативный (IgA-нефропатия), диффузный пролиферативный мезангиокапиллярный (волчаночно-подобный) с преимущественно мезангиальными иммунными depo-

зитами, иммунотактоидный).

Клинические проявления и течение ВИЧ-ассоциированных ИКГН как правило не отличаются от таковых в общей популяции и характеризуются острым нефритическим и/или нефротическим синдромами в сочетании с дисморфной эритроцитурией, нарушением функции почек, артериальной гипертензией.

IgA-нефропатия при ВИЧ-инфекции как правило протекает латентно с минимальными изменениями мочевого осадка в виде микрогематурии. В то же время описаны случаи IgA-нефропатии с массивной протеинурией, быстро прогрессирующим течением и экстракапиллярной пролиферацией. Взаимосвязь Ig-A нефропатии с ВИЧ была подтверждена наличием в крови и почечной ткани пациентов иммунных комплексов с антигенами ВИЧ.

При ВИЧ-инфекции описан вариант диффузного пролиферативного мезангио-капиллярного нефрита с преимущественно мезангиальными иммунными депозитами, морфологически сходного с волчаночным нефритом. В условиях отсутствия серологических маркёров системной красной волчанки (СКВ) свечение при иммунофлюоресцентной микроскопии всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и фрагментов системы комплемента (C3, C1 q), так называемое fullhouse, позволяет диагностировать особый вариант поражения почек при ВИЧ-инфекции — волчаночно-подобный нефрит.

Клиническими симптомами волчаночно-подобного нефрита являются нефротический синдром, микроскопическая гематурия и более медленное прогрессирование почечной недостаточности.

Иммунотактоидный ГН является гетерогенным в отношении поражения клубочков и патогенетических механизмов, некоторые из которых до сих пор не определены. Истинная роль ВИЧ-инфекции в развитии гломерулосклероза данного типа также является неопределённой.

Развитие *ВИЧ-ассоциированной тромботической микроангиопатии* также может быть опосредовано прямым воздействием вируса, косвенным влиянием секретируемых цитокинов или действием протеинов ВИЧ (Tat, gp120, p24) на эндотелиальные клетки. Роль фактора фон Виллебранда является неопределённой из-за недостатка данных об уровне протеаз при ВИЧ-ТМА, описанных в литературе.

ВИЧ-ТМА может развиваться как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Отличительными особенностями ВИЧ-ТМА являются различия в частоте тромбоцитопении у серопозитивных лиц (3–5 %) и у пациентов со СПИДом (30–45 %). ВИЧ-ТМА отличает неблагоприятный прогноз, особенно при полиорганном поражении, с развитием необратимой утраты почечной функции и летальным исходом. В то же время возможны ремиссии заболевания — спонтанные или после применения комбинированной терапии.

В развитии ТМА при ВИЧ-инфекции не исключается роль неопластических процессов, возбудителей оппортунистических заболеваний, при которых повреждение эндотелия и(или) агрегацию тромбоцитов могут вызывать многочисленные причины. Например, было показано, что ЦМВ увеличивает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток.

В патогенез ТМА могут быть также вовлечены такие лекарственные препараты, как валацикловир, флуконазол, клофазамин и наркотические средства. Тем не менее, связь между этими препаратами и ТМА скорее косвенная, чем непосредственная. Данный факт подтверждается отсутствием ТМА среди 700 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих валацикловир.

У представителей европеоидной и монголоидной рас среди морфологически подтверждённых заболеваний почек превалируют ИКГН, в частности IgA-нефропатия (от 36 до 65,5 %), которая редко встречается у afroамериканцев, как и в общей популяции, и реже диагностируется ФСГС. ВИЧ-ТМА выявляется в редких случаях.

Диагностика. Для диагностики поражений почек, обусловленных ВИЧ, не существует каких-либо специфических серологических маркеров.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам с впервые выявленной патологией почек рекомендуется:

- повторно оценить факторы риска повреждения почек;
- физический статус пациента;
- общий анализ мочи;
- количественное определение альбуминурии (отношение альбумин-креатинин в случайной порции мочи или суммарная экскреция альбумина при суточном сборе мочи) с интервалом 2–3 нед.;
- оценить расчётную скорость клубочковой фильтрации (СКФ);
- исследовать общий и биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевины, показатели липидного и углеводного обмена (у пациентов с сахарным диабетом), электролиты);
- уточнить функцию проксимальных канальцев (в том числе, при получении в составе АРТ тенофовира);
- при подозрении на гломерулярное поражение почек определить соответствующие иммунологические показатели;
- УЗИ почек;
- провести анализ назначенных врачом или принимаемых препаратов для выявления лекарственных средств, которые могут вызвать почечное повреждение или требуют модификации дозы при снижении СКФ;
- оценить показания к проведению пункционной биопсии почек.

Лечение. До настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по лечению хронической болезни почек, обусловленной ВИЧ, не проводились. До настоящего времени нет единого мнения о при-

менении гормональной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением почек.

Было показано, что на фоне АРТ риск ВИЧ-АН снижается на 60 % и, кроме того, нефропатия не формируется у пациентов, получающих АРТ до развития стадии СПИДа. При изучении эффекта комбинированной терапии АРТ с преднизолоном у пациентов с морфологически подтверждённой ВИЧ-АН было установлено, что среднее время до развития терминальной хронической почечной недостаточности было значительно больше в группе, получавшей комбинированную терапию (13 мес.), по сравнению с группой, получавшей монотерапию АРТ (6 мес.).

Перед принятием решения о гормональной терапии следует исключить неконтролируемую ВИЧ-инфекцию (РНК ВИЧ > 4000 копий/мл и CD4+лимфоциты < 200 клеток в микролитре) и назначить АРТ. Назначение преднизолона, ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II показано только в том случае, если приём АРТ не приводит к улучшению почечной функции.

Вопрос о применении гормональной терапии при ИКГН остаётся спорным и обсуждается после морфологического исследования почечного биоптата. При контролируемой АРТ ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания при быстром прогрессировании почечной недостаточности обоснован короткий курс лечения глюкокортикоидами, при котором воздействие на уровень РНК ВИЧ минимальное. У большинства пациентов отмечается улучшение почечной функции и снижение протеинурии, однако в некоторых случаях после их отмены возникает рецидив заболевания, для купирования которого требуется возобновление терапии. Длительное применение глюкокортикоидов не рекомендуется из-за возможных осложнений, в частности повышения риска инфекций, асептического некроза головки бедренной кости. Кроме того, не исключается комплексное использование иАПФ в сочетании с кортикостероидами и АРТ при лечении ИКГН у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако отсутствие рандомизированных исследований не позволяет судить об ее эффективности.

6.2. ВИЧ-энцефалопатия

На сегодняшний день многими исследователями достаточно подробно описаны психические расстройства при ВИЧ-инфекции, включающие в себя практически весь спектр психопатологии, начиная от невротических реакций и заканчивая тяжёлыми органическими поражениями головного мозга. Основным проявлением последней стадии ВИЧ-инфекции является поражение головного мозга с быстрым нарастанием деменции. Расстройства настроения у данной категории пациентов наблюдаются примерно в четыре раза чаще, чем среди всего населения в целом, а психические отклонения, связанные с употреблением алкоголя и наркотиков, в 2,5 и 7,5 раз чаще.

Клинические проявления расстройств ЦНС при ВИЧ-инфекции включают в себя практически весь спектр психопатологии. ВАНР являются

серьёзной проблемой и в дебюте заболевания, и на фоне комбинированной АРВТ, и в период иммунологического и вирусологического благополучия.

Ряд авторов подчёркивают, что вовлечение в патологический процесс ЦНС происходит уже на ранних стадиях заболевания. Мозг является одним из основных мишеней ВИЧ. Вирус пересекает ГЭБ в ЦНС вскоре после заражения, вызывая формирование очаговой неврологической симптоматики. Механизмы преодоления ВИЧ гематоэнцефалического барьера изучены недостаточно. Скорее всего вирус пересекает ГЭБ с инфицированными моноцитами и лимфоцитами (механизм «троянского коня»). В головном мозге клетками-мишенями ВИЧ становятся в первую очередь клетки микроглии и периваскулярные макрофаги. Способность ВИЧ инфицировать другие клетки нервной ткани (астроциты, эндотелиоциты и др.) активно изучается, в литературе встречаются противоположные мнения о возможности заражения этих клеток. Инфицированные вирусом клетки ЦНС продуцируют медиаторы воспаления, обладающие цитотоксическими свойствами, что может приводить к разрушению тесных клеточных контактов эндотелиоцитов и появлению брешей в ГЭБ. Причинами, способствующими проникновению инфицированных моноцитов и ВИЧ через ГЭБ, являются токсические и иные повреждения эндотелия ГЭБ (травмы, воспаления), сопутствующие заболевания, обуславливающие эндотоксикозы (почечная, печёночная недостаточность, туберкулёз и др.), тяжёлая иммуносупрессия и высокая вирусная (ВН) в крови.

Путём воздействия ВИЧ развиваются неспецифические воспалительные макрофагальные поражения астроцитов, активная супрессия и повреждение клеток микроглии и нейронов из-за действия цитокинов, хемокинов и других веществ. Нарушается целостность жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга. Нейроны быстро подвергаются некрозу и апоптозу.

Инфицированные макрофаги и многоядерные гигантские клетки предпочтительно проникают в полушария головного мозга, мозолистое тело и внутреннюю капсулу. При отсутствии АРТ у пациентов с ВАД описывалось развитие корковой атрофии. Объем мозга уменьшался в корковых и подкорковых областях даже у ВИЧ-инфицированных больных на бессимптомной стадии и у пациентов, находящихся на стабильном лечении. Морфологическую основу этой патологии составляет подострый многоочаговый гигантоклеточный энцефалит, обусловленный непосредственным поражением головного мозга ВИЧ. Патоморфологически ВИЧ-энцефалопатия характеризуется преимущественным поражением подкорковых ядер, таламуса, среднего мозга, моста, мозжечка, лобных и височных долей. Именно в этих структурах обнаруживается наибольшая концентрация вирусного антигена.

С целью выявления ВАНР используются клинические, лучевые, морфологические, вирусологические, иммунологические, генетические, экспе-

риментальные методы. Магниторезонансная спектроскопия позволяет оценить метаболические изменения, рано развивающиеся в головном мозге при ВИЧ-инфекции. Электроэнцефалография позволяет оценить изменения в ЦНС, проявляющиеся в течение первых лет ещё до клинически значимых когнитивных и неврологических расстройств. Основными тенденциями в перестройке функциональной активности головного мозга у ВИЧ-инфицированных в стадии бессимптомного течения заболевания, являются снижение мощности альфа-активности и замещение ее более быстрыми (бета 1-диапазон) и медленными ритмами (дельта-, тета-диапазоны).

Ранее, в период до начала АРВТ, ВАД являлась частым осложнением СПИДа. С наступлением эры комбинированной антиретровирусной терапии частота ВИЧ-ассоциированной деменции, связанной с развитием ВИЧ-энцефалита, — уменьшилась с 18 до 2%, в то время как частота более лёгких форм, таких как бессимптомное нейрокогнитивное расстройство, средней степени выраженности нейрокогнитивное расстройство достигли 50 % среди общего количества ВИЧ-инфицированных пациентов.

Клинические проявления ВИЧ-энцефалопатии наблюдаются примерно у 2/3 больных СПИДом. В 25 % наблюдений признаки деменции обнаруживаются ещё до развёрнутой картины СПИДа, а в 3–5 % являются начальным проявлением СПИДа. Если учитывать лёгкие когнитивные нарушения, выявляемые у больных психометрическими тестами, можно предположить, что деменция различной степени выраженности развивается у 90 % больных СПИДом.

Распространённость ВАНР представлена в меньшей степени у лиц, получающих АРВТ. Риск ВАНР увеличивается при снижении CD4-лимфоцитов и повышении вирусной нагрузки в большей степени в СМЖ, чем в плазме крови. Возраст, употребление ПАВ, наличие сопутствующих вирусных гепатитов и семейная история деменции также увеличивают риск ВИЧ-инфицированного человека для нейрокогнитивных расстройств.

Клинически ВИЧ-энцефалопатия характеризуется постепенным развитием (реже острым в течение нескольких дней) и прогрессирующим течением на фоне системных проявлений СПИДа. Ядро клинической симптоматики составляют когнитивные нарушения — расстройства внимания, памяти, интеллекта, сочетающиеся с эмоционально-поведенческими расстройствами (эмоциональная лабильность, депрессия, апатия, психомоторная заторможенность). Двигательные нарушения проявляются паркинсонизмом, тремором, миоклоническим гиперкинезом, мозжечковыми, пирамидными симптомами. По мере прогрессирования деменции наступает амнестическая дезориентировка, возникают спутанность сознания, эпилептические припадки, в финальной стадии — акинетический мутизм. В клиническом течении ВИЧ-энцефалопатии выделяют 4 стадии (таблица 1).

Таблица 1 — Стадии ВИЧ-энцефалопатии

| Стадии тяжести | Клинические признаки |
|------------------------------------|--|
| Стадия 0 | Психические и двигательные функции не нарушены |
| Стадия 0,5 (диагноз сомнителен) | Симптомы отсутствуют или выражены минимально и не ограничивают работоспособность и повседневную активность. Могут выявляться рефлексы орального автоматизма, замедленность движения глаз или конечностей. Мышечная сила в норме |
| Стадия 1 (лёгкая) | Больной не способен выполнять лишь наиболее сложные виды работ, связанных с профессиональной или повседневной активностью. При осмотре и нейропсихологическом исследовании выявляются несомненные когнитивные и двигательные нарушения. Способен к самостоятельному передвижению |
| Стадия 2 (умеренная) | Больной полностью утрачивает трудоспособность, но в состоянии обслуживать себя (хотя выполнение наиболее сложных видов повседневной активности может быть затруднено). Способен к передвижению с помощью опоры |
| Стадия 3 (тяжёлая) | Выраженные когнитивные нарушения (не воспринимает новостей, изменений в окружающем, не способен поддерживать осмысленную беседу, резко снижена психическая активность) или двигательные нарушения (не способен передвигаться без посторонней помощи, нарушена функция рук) |
| Стадия 4 (терминальная) | Состояние близко к вегетативному. Интеллектуальная активность и способность воспринимать окружающее на рудиментарном уровне. Полный или почти полный мутизм. Парапарез или параплегия с недержанием мочи и кала |

Таким образом, суммируя результаты таблицы можно сделать вывод, что ВИЧ-энцефалопатия развивается постепенно. В начальной стадии заболевания больные предъявляют жалобы на невнимательность, забывчивость, угнетённое настроение, апатию, сонливость. В начале заболевания очаговая неврологическая симптоматика может отсутствовать, выявляются признаки диффузного поражения ЦНС: гиперрефлексия, иногда в сочетании с лёгким повышением мышечного тонуса, появление сосательного и хватательного рефлексов, небольшое замедление быстрых альтернирующих движений при пробах на диадохокinez. Обычно ранним психическим нарушениям врачами не придают должного внимания, принимая их за аффективную реакцию больных на известие о заражении ВИЧ.

В дальнейшем психические и неврологические нарушения прогрессируют. Появляются апатия и индифферентность к своему состоянию, которые иногда протекают по типу реактивной депрессии. Постепенно развивается деменция, которая часто сопровождается атаксией и двусторонними пирамидными знаками (повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные рефлексы), позднее — нижним парапарезом, могут возникать делириозные эпизоды, симптомы кататонии. Реже встречаются глазодвигательные и мозжечковые нарушения.

По мере прогрессирования болезни психомоторные процессы постепенно замедляются, присоединяются двигательные нарушения, мышечная

слабость, атаксия, тремор, глазодвигательные расстройства, могут возникать судорожные припадки. Эпилептические приступы могут быть вызваны непосредственным поражением мозга ВИЧ, однако в каждом конкретном случае необходимо нейровизуализационное исследование для исключения опухоли мозга и других очаговых процессов, протекающих с эпилептическим синдромом.

Течение и прогрессирование ВИЧ-энцефалопатии практически непредсказуемы, а факторы, их определяющие, не установлены. Клиническая симптоматика может оставаться стабильной в течение многих месяцев. Иногда ВИЧ-энцефалопатия быстро прогрессирует. Средняя продолжительность жизни больных после развития деменции — около 5–6 мес. Антиретровирусные препараты могут замедлить прогрессирование заболевания.

В отличие от деменции психозы при СПИДе развиваются относительно редко (в 0,9 % случаев) — у инфицированных ВИЧ лиц. Описано развитие маниакальных, делириозных состояний (чаще у наркоманов), психозов с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой.

При регулярном психологическом исследовании выявляются следующие ранние симптомы: забывчивость, психическую несобранность, потерю интереса к работе и окружающим, апатию, притупление эмоций, задержку психомоторных реакций. Когнитивные нарушения проявляются расстройствами внимания, памяти, заторможенностью и замедленностью психических процессов на фоне изменений эмоционально-мотивационной сферы в виде депрессии и апатии. Позже отмечаются расстройства интеллекта, выраженная психомоторная заторможенность.

Описано 3 вида клинических нейрокогнитивных расстройств, диагностируемых с помощью стандартных психологических тестов:

— БНР, мало влияющее на повседневную жизнь и проявляющееся лишь при выполнении сложной профессиональной деятельности. У многих пациентов эта стадия развивается постепенно и протекает достаточно долго, люди не меняют род своей деятельности и полностью справляются со всеми производственными и бытовыми нагрузками. Более 1/3 ВИЧ-инфицированных, находящихся в возрасте меньше 40 лет и получающих АРТ, имеют БНР. Учитывая факт начала недавнего использования термина БНР, рекомендована осторожность и тщательность выставления данного диагноза;

— ЛНР, которое существенно мешает профессиональной деятельности и осложняет выполнение бытовой работы и поведение в социуме. Для установления диагноза ЛНР требуется наличие слабых когнитивных нарушений как минимум в двух областях когнитивных функций и, в крайнем случае, незначительных функциональных нарушений, недостаточных для степени ВАД. Легкие формы когнитивных нарушений проявляются в обычной жизнедеятельности, чаще всего пациент жалуется на трудности

концентрации внимания, снижение работоспособности, уменьшение социальной активности;

— тяжёлое нейрокогнитивное расстройство — ВАД. Диагноз ВАД требует наличия когнитивных нарушений по крайней мере в двух или более областях, умеренным уровнем функциональных нарушений из-за имеющихся когнитивных расстройств, отсутствия делирия и доказательств другого объяснения имеющихся симптомов. Эти нарушения заметно влияют на повседневную жизнь (выполнение профессиональных обязанностей, домашних дел, социальную активность). Риском для развития ВАД является пожилой возраст, снижение массы тела, семейная история деменции и постоянные физические симптомы ВИЧ-инфекции.

Общая распространённость всех ВАНР у больных с неопределяемой вирусной нагрузкой (ВН) ВИЧ составляет 69 %, распространённость бессимптомных расстройств — 50 %, лёгких — 17 %, деменции — 2 %.

Необходимо отметить, что некоторые побочные эффекты АРВТ могут быть идентичными проявлениям ВИЧ-инфекции, в особенности у больных, находившихся на поздних стадиях болезни, например, вызывают когнитивные нарушения. В некоторых случаях такие симптомы, как бред, судороги, когнитивные расстройства, могут возникать на фоне лечения АРТ, проникающих в гематоэнцефалический барьер, к примеру, на фоне лечения зидовудином и эфавиренцем высока вероятность психопатологических осложнений.

Диагностика. У 30–50 % пациентов показатели СМЖ — в норме. Повышение содержания белка отмечено у 60 % пациентов, повышенное количество лейкоцитов — у 5–10 % пациентов. В СМЖ специфическими показателями являются наличие ВИЧ, провируса ВИЧ, антигена р24 и специфических антител к ВИЧ, неспецифическими — увеличение содержания белка, IgG фракции, мононуклеарный плеоцитоз, повышение концентрации неоптерина, цитокинов, простагландинов.

На МРТ изменения при ранних стадиях изменения обычно не выявляются. Далее появляются признаки атрофии головного мозга — диффузные изменения, отек перивентрикулярного белого вещества и базальных ганглиев, лучше видны на T2-изображениях. Признаков смещения структур мозга нет. Отсутствие очагов, накапливающих гадолиний, в большинстве случаев позволяет исключить первичную лимфому головного мозга и токсоплазменный энцефалит, но не позволяет исключить другие инфекции ЦНС — нейросифилис, криптококковый менингоэнцефалит, энцефалит, вызванный *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Лечение. Специфической терапии нет. Терапевтическая стратегия включает АРТ и патогенетическое лечение. При назначении АРТ необходимо учитывать возможность препаратов проникать через ГЭБ. Лучше

всего через ГЭБ проникают следующие препараты: зидовудин, невирапин, индинавир. У пациентов, у которых несмотря на хороший вирусологический ответ, отмечается прогрессирование ВАД, необходимо определять резистентность ВИЧ в СМЖ (т. к. это резервуар резистентных штаммов ВИЧ). В то же время надо учитывать, что АРТ обладает больше профилактическим, чем лечебным эффектом на ВАД.

6.3. ВИЧ-кардиомиопатия

Наиболее значимые поражения сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов:

- Перикардит.
- Миокардит.
- ДКМП и дисфункция ЛЖ.
- Инфекционный эндокардит.
- Легочная артериальная гипертензия.
- Заболевания коронарных артерий.
- Венозный тромбоз и эмболии.
- Рак с вовлечением сердца.

При этом следует обратить внимание, что перикардит, миокардит и дилатационная кардиомиопатия имеют прямую этиологическую связь с вирусом ВИЧ.

Миокардит. Миокардит чаще развивается на последних стадиях ВИЧ-инфекции. Как правило, миокардит у ВИЧ-инфицированных протекает бессимптомно, но при патологоанатомических исследованиях очаговый миокардит выявляют у 50 % больных.

Основной причиной развития миокардита считают прямое повреждающее действие ВИЧ-1 на кардиомиоциты и токсическое — цитокинов, высвобождающихся из лимфоцитов и макрофагов под действием вируса. Вирус иммунодефицита проникает в кардиомиоциты и порождает выделение целого каскада цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины). Предполагают и развитие аутоиммунного механизма. В качестве доказательства служат кардиоспецифические аутоантитела, присутствие которых находят у 30 % лиц с ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатией.

Другим инфекционным этиологическим фактором может быть действие кардиоспецифических вирусов энтеровируса Коксаки группы В, вируса Эпштейна-Бара, цитомегаловируса, возбудителей оппортунистических инфекций — токсоплазмы, грибов рода *Candida*.

Диагностика миокардита на фоне ВИЧ-инфекции представляет определённые трудности, так как не описаны какие-либо клинические особенности. В клинической картине наблюдаются симптомы застойной сердечной недостаточности и нарушения ритма и проводимости, свойственные обычному течению миокардита. Определённую помощь для диагноза мо-

жет оказать эндомиокардиальная биопсия. Специфическое лечение миокардита, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, не разработано. Применение иммуносупрессивных средств, в частности глюкокортикостероидов весьма сомнительно и вряд ли будет эффективно на фоне глубокого иммунодефицита.

Дилатационная кардиомиопатия и дисфункция ЛЖ.

Распространенность ДКМП и дисфункции ЛЖ до назначения антиретровирусной терапии была 15,9 на 1000 случаев. В 4-летнем проспективном исследовании, включавшем 296 больных, было показано, что ДКМП ассоциируется со снижением количества CD-4-лимфоцитов до уровня < 100 на 1 мм^3 .

Этиология и патогенез развития ДКМП и систолической дисфункции ЛЖ в настоящее время находятся на стадии активного изучения. Однако уже установлены следующие наиболее распространённые причины развития ДКМП при ВИЧ: — миокардиты (ВИЧ, вирусы Коксаки и ЕСНО, вирус Эпштейна — Барра, ЦМВ, аденовирус, *Toxoplasma gondii*); аутоиммунный механизм; дефицит нутриентов (селен, витамин B12, карнитин); эндокринные нарушения (снижение уровней тиреоидных гормонов, гормона роста, адреналина, гиперинсулинемия).

Перенесённый миокардит и инфицирование миокарда ВИЧ-1 остаются наиболее изученными причинами дилатационной кардиомиопатии при ВИЧ-инфекции.

ВИЧ внедряется в кардиомиоциты, мозаично распределяется, но прямого влияния на их функцию не оказывает. Предполагают, что одним из вероятных механизмов во взаимодействии ВИЧ и кардиомиоцитов роковую роль играют резервные (дендритные) клетки. В результате высвобождается целый каскад мультифункциональных цитокинов, фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-10, оказывающих дальнейшее прогрессирующее повреждение тканей. В качестве дополнительных патогенетических механизмов рассматривают и нарушения микроциркуляции, способствующие взаимодействию вируса иммунодефицита и лейкоцитов CD4. Вовлечение аутоиммунных механизмов подтверждаются обнаружением кардиоспецифичных аутоантител у 30 % пациентов с ВИЧ-ассоциированной кардиопатией. Кардиоспецифичные аутоантитела могут быть маркёром дисфункции ЛЖ задолго до эхокардиографических изменений.

Метаболические нарушения играют важную роль на поздних стадиях ВИЧ. Дефицит селена, карнитина, витамина B12 может быть обусловлен хронической диареей, нарушениями всасывания в желудочно-кишечном тракте. Например, снижение содержания селена в крови сопровождается увеличением вирулентности вируса Коксаки, но может служить и независимым предиктором развития ДКМП. В ряде исследований обнаружена связь эндокринных нарушений с развитием систолической дисфункции ЛЖ.

Антиретровирусные препараты, используемые для лечения ВИЧ (в частности зидовудин), по данным ряда авторов, также могут вызывать развитие ДКМП за счет ингибции репликации митохондриальной ДНК и гибели митохондрий в кардиомиоцитах. Ряд препаратов, используемых для лечения осложнений ВИЧ, также ассоциируются с развитием ДКМП. К ним относят амфотерицин В (также может вызывать гипертензию и брадикардию), доксорубин, фоскарнет, α -эритропоэтин (может вызывать гипертензию), интерферон- α . Указанные препараты нередко провоцируют возникновение желудочковых аритмий и миокардиальной ишемии.

Основным клиническим проявлением ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии является стойкая дисфункция миокарда и застойная сердечная недостаточность.

С учётом высокой частоты развития ДКМП у пациентов с низким уровнем CD-4-лимфоцитов всем им следует проводить эхокардиографическое исследование ещё до назначения АРТ.

На данном этапе нет исследований, подтверждающих эффективность использования антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ и ДКМП. Тем не менее было показано, что применение препаратов данной группы способствует уменьшению риска развития ДКМП на 30 %. Таким образом, необходимо как можно раньше назначать их таким больным.

Лечение ДКМП у пациентов с ВИЧ такое же, как и у больных с любой неишемической кардиомиопатией. Оно включает применение ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов альдостерона, дигоксина, β -блокаторов. На сегодняшний день отсутствуют исследования, подтверждающие эффективность специфического лечения ДКМП (например, эффективность внутривенного введения иммуноглобулина). ЭхоКГ после начала терапии необходимо проводить каждые 4 мес. При отсутствии эффекта от проведения терапии следует рассмотреть возможность выполнения коронароангиографии и/или эндомиокардиальной биопсии, которые позволяют выявить наличие лимфатической инфильтрации, оппортунистической инфекции или патологии митохондрий.

В случае, если развитие ДКМП ассоциировано не с ВИЧ, а с другой инфекцией, в лечении следует использовать внутривенный иммуноглобулин, способствующий снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов и подавлению продукции цитокинов и фактора роста. Приём пациентами с ВИЧ и ДКМП мультивитаминных комплексов, селена, карнитина или всего перечисленного может оказать таким больным существенную помощь в лечении, особенно при наличии у них диареи и анорексии.

Перикардит. Это самое частое поражение сердца при ВИЧ-инфекции, которое развивается у 3–37 % пациентов. В качестве причин развития перикардита у ВИЧ-инфицированных рассматриваются такие возбудители ОИ, как ВИЧ, стафилококк, МБТ, ВПГ, грибы рода *Candida*, аспергиллы.

Перикардиальный выпот может быть и опухолевого происхождения (саркома Капоши лёгких или сердца, лимфома).

Обычно перикардит имеет бессимптомный и незначительный выпот, но иногда количество жидкости пропотевающей в перикард становится неконтролируемым и может вызвать тампонаду сердца. Некоторые авторы склонны считать появление перикардиального выпота при ВИЧ признаком плохого прогноза и даже предиктором смерти. Присоединение плеврального выпота также существенно ухудшает прогноз больных СПИДом и перикардитом. Выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов с перикардитом и плевритом в 3 раза хуже, чем без плеврального выпота. Выпот может быть частью системного серозного экссудативного процесса, включающего плевральные и перитонеальные выпоты. Этот феномен называют синдромом «капиллярного пропотевания», который вероятно связан с увеличением продукции цитокинов на поздних стадиях ВИЧ-заболевания.

Клинические проявления перикардита: боль за грудиной, одышка, лихорадка, усталость, сухой кашель, шум трения перикарда, иногда отеки нижних конечностей и(или) передней брюшной стенки. Основным методом диагностики — эхокардиография. Обычно перикардит на фоне ВИЧ-инфекции протекает относительно доброкачественно. Выпот в перикарде не вызывает симптомов и самопроизвольно рассасывается у 42 % пациентов. При больших выпотах нарастает одышка, вызванная сдавлением лёгкого. При развитии тампонады значительно расширяются границы сердца, повышается центральное венозное давление, появляется парадоксальный пульс, тахикардия, иногда аритмия и артериальная гипотензия. При бессимптомных небольших перикардитах лечения не требуется. При больших выпотах, сдавливающих лёгкое, или развитии тампонады сердца показано проведение перикардиоцентеза с целью удаления жидкости и ее лабораторного диагностического исследования.

При необъяснимом перикардиальном выпоте или тампонаде сердца ВИЧ-инфекция должна быть включена в дифференциальный диагноз.

ГЛАВА 7. ВАСТИНГ-СИНДРОМ

Под классическим вастинг-синдромом, или синдромом кахексии, понимают немотивированную потерю массы тела, как минимум на 10 % от исходной, при одновременном существовании персистирующей диареи (не менее двух дефекаций в сутки на протяжении более чем 30 сут), или общей слабости, и(или) лихорадки без явной причины инфекционного характера.

Синдром кахексии — это диагноз поиска. При полном диагностическом обследовании чаще всего обнаруживается специфический возбуди-

тель. Частота данного явления выше у пациентов, принимавших инъекционные наркотики.

Потеря массы тела сегодня остаётся независимым фактором риска летального исхода. Риск смерти у пациентов, потерявших более 10 % массы тела, в 4–6 раз выше, чем у пациентов со стабильной массой тела.

Диагностика. Синдром кахексии имеет комплексные причины. Прежде всего необходимо исключить или пролечить ОИ (туберкулёз, МАС-комплекс, криптоспоридиоз и т. д.). При отсутствии ОИ следует оценить ряд других потенциальных причин, таких как метаболические нарушения, гипогонадизм и другие эндокринные нарушения, недостаточное питание и синдром мальабсорбции, которые могут просто сопутствовать синдрому кахексии.

Лечение. Правильное питание. Поддерживающее парентеральное питание помогает только при нарушениях всасывания. Лечение оппортунистических заболеваний.

Приложение 1

Классификация ВИЧ-инфекции

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у пациентов в возрасте 15 лет и старше, используемая в Республике Беларусь представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у пациентов в возрасте 15 лет и старше

| Клиническая стадия | Заболевания и состояния, характеризующие стадию |
|--------------------|--|
| Острая инфекция | Бессимптомное течение Острый ретровирусный синдром |
| 1 | Бессимптомное течение Персистирующая генерализованная лимфаденопатия |
| 2 | Необъяснимое снижение массы тела умеренной степени (потеря 5–10 % веса) Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 мес.) Опоясывающий лишай (Herpes Zoster) Ангулярный хейлит |

| | |
|---|--|
| | <p>Рецидивирующие язвы слизистой рта (два или более эпизода за последние 6 мес.)</p> <p>Папулезная зудящая сыпь</p> <p>Грибковые поражения ногтей</p> <p>Себорейный дерматит</p> |
| 3 | <p>Необъяснимое выраженное снижение массы тела (потеря более 10 % веса)</p> <p>Необъяснимая диарея (более 1 мес.)</p> <p>Персистирующая необъяснимая лихорадка, постоянная или перемежающаяся (более 1 мес.)</p> <p>Кандидоз слизистой полости рта и (или) глотки, рецидивирующий (два или более раз за последние 6 мес.) или длительный (более 1 мес.)</p> <p>Волосатая лейкоплакия рта</p> <p>Туберкулёз лёгких</p> <p>Тяжёлые бактериальные инфекции (например, пневмония, бактериемия, инфекции костей и суставов, эмпиема плевры, менингит, воспалительные заболевания матки и придатков тяжёлой степени, пиомиозит)</p> <p>Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или пародонтит</p> <p>Гематологические нарушения — необъяснимые анемия (гемоглобин менее 80 г/л), нейтропения (число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$)</p> |
| 4 | <p>ВИЧ-кахексия</p> <p>Пневмоцистная пневмония</p> <p>Рецидивирующая тяжёлая пневмония, предположительно бактериальная (два или более случая за последние 12 мес.)</p> |

Окончание таблицы 1

| Клиническая стадия | Заболевания и состояния, характеризующие стадию |
|--------------------|---|
| 4 | <p>Хроническая инфекция, вызванная ВПГ с изъязвлениями слизистых длительностью более 1 мес. или с поражением внутренних органов</p> <p>Кандидоз пищевода или кандидоз трахеи, бронхов, лёгких.</p> <p>Внелёгочный туберкулёз</p> <p>СК</p> <p>ЦМВИ (ретинит, колит или эзофагит)</p> <p>Токсоплазмоз ЦНС, токсоплазменный ретинит</p> <p>ВИЧ-энцефалопатия</p> <p>Внелёгочный криптококкоз, в том числе криптококковый менингит. Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными (нетуберкулезными) микобактериями</p> <p>Прогрессирующая многоочаговая (мультифокальная) лейкоэнцефалопатия</p> <p>Хронический криптоспоридиоз (диарея длительностью более 1 мес.)</p> <p>Хронический изоспориаз (лихорадка длительностью более 1 мес.)</p> <p>Диссеминированные (эндемичные) микозы (кокцидиоидоз, гистоплазмоз)</p> |

| | |
|--|---|
| | ПЛЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома ВИЧ-нефропатия с клинико-лабораторными проявлениями ВИЧ-кардиомиопатия с клиническими проявлениями Рецидивирующая септицемия, включая вызванную нетифоидными сальмонеллами Инвазивный рак шейки матки Атипичный диссеминированный лейшманиоз |
|--|---|

ЛИТЕРАТУРА

1. *Либман, Г.* ВИЧ-инфекция / Г. Либман, Х. Дж. Макадон. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 560 с.
2. Лечение ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов по Джею Сэнфорду / М. Сааг [и др.]. — М.: ГРАНАТ, 2015. — 632 с.
3. *Бартлетт, Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
4. *Хоффман, К.* ВИЧ 2014/15 / К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М.: Medizin Fokus, 2015. — 942 с.
5. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ и СПИД: национальное руководство / В. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2013. — 630 с.
6. ВИЧ-инфекция у взрослых и детей. Оппортунистические инфекции и заболевания / Н. В. Матиевская [и др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — 400 с.

7. Кошечкин, В. А. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция у взрослых / В. А. Кошечкин, В. Н. Зими́на, В. И. Ширманов. — М.: Рос. унив. Дружбы народов, 2014. — 314 с.

8. Избранные лекции по ВИЧ-инфекции: в 2 ч. / В. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2015.

9. Леванович, В. В. ВИЧ-инфекция на рубеже веков. Руководство для врачей всех специальностей / В. В. Леванович, В. Н. Тимченко. — СПб.: Издательство Н-Л, 2012. — 496 с.

10. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / Н. А. Белякова [и др.]. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — 368 с.

11. Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции / Т. Н. Мудрицкая [и др.]. // Крымский терапевтический журнал. — 2014. — № 2. — С. 82–88.

12. Волгина, Г. В. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения): национальные клинические рекомендации / Г. В. Волгина, М. М. Гаджикулиева. — М., 2015. — 33 с.

Учебное издание

Козорез Елена Ивановна

**СПИД-ИНДИКАТОРНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Редактор *Т. М. Кожмякина*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 05.06.2018.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 5,35. Уч.-изд. л. 5,85. Тираж 65 экз. Заказ № 267.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.

