

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Первые случаи СПИДа были зарегистрированы в США. Летом 1981 г. был опубликован доклад Центра по контролю заболеваемости с описанием 5 случаев пневмоцистной пневмонии и 26 случаев саркомы Капоши у ранее здоровых гомосексуалистов из Лос-Анджелеса и Нью-Йорка. В течение последующих нескольких месяцев случаи СПИДа были зарегистрированы среди инъекционных наркоманов обоого пола, а вскоре после этого — у лиц, перенесших переливание крови, особенно у больных гемофилией. Вначале к группе риска ошибочно отнесли выходцев с Гаити, поскольку распространенность этого заболевания среди них на тот момент была особенно велика. Эпидемиологические исследования среди гаитян — как иммигрировавших в США, так и проживающих на родине — показали, что СПИДом болеют лица и гомосексуальной, и гетеросексуальной ориентации. Более того, на Гаити, как и в Западной, Экваториальной и Южной Африке и других развивающихся странах, последние преобладают. После того как были охарактеризованы группы больных СПИДом, стало ясно, что причина заболевания — инфекция, передающаяся половым путем, а также с кровью и ее компонентами.

ВИЧ впервые был выделен в 1983 г. из культуры клеток больного с персистирующей генерализованной лимфаденопатией, а в 1984 г. было установлено, что этот вирус является возбудителем СПИДа. До того как ВИЧ получил современное название, он назывался по-разному: вирус, ассоциированный с лимфаденопатией (LAV), Т-лимфотропный вирус человека (HTLV) типа 3, СПИД-ассоциированный ретровирус (ARV). В 1985 г. был разработан чувствительный метод диагностики ВИЧ-инфекции с помощью ИФА. Это позволило оценить распространенность ВИЧ-инфекции в США среди гомосексуалистов и инъекционных наркоманов, а также среди доноров крови, новобранцев, военнослужащих, людей, подавших заявление в Корпус рабочих мест или обратившихся в некоторые больницы. После выявления большого числа носителей антител к ВИЧ во всем мире, особенно в развивающихся странах, стало ясно, что ВИЧ-инфекция приобрела характер пандемии. Выявление антител к ВИЧ в сочетании с определением числа лимфоцитов CD4 в крови больных (как показателя иммуносупрессии) показало, что проявления ВИЧ-инфекции весьма разнообразны: от бессимптомного носительства до развернутой картины СПИДа.

В первые годы после выявления эпидемии СПИДа лечение ВИЧ-инфицированных людей осуществляла лишь небольшая группа врачей в нескольких клиниках, в основном расположенных в крупных городах на северо-восточном и западном побережьях США. Сегодня уже не вызывает сомнений, что каждый врач должен уметь распознавать ВИЧ-инфекцию, иметь представление о принципах обследования и ведения таких больных. Семейным врачам, терапевтам, акушерам, гинекологам, педиатрам, хирургам и врачам других специальностей все чаще приходится сталкиваться с ВИЧ-инфицированными, которые нуждаются в лечении заболеваний, как связанных, так и не связанных с ВИЧ-инфекцией.

Небывалый рост числа ВИЧ-инфицированных во всем мире привел к лавинообразному накоплению информации о строении и цитопатическом действии ВИЧ, об иммунных нарушениях при ВИЧ-инфекции, о лечении и профилак-

ке сопутствующих ей оппортунистических инфекций, а также к активному поиску вакцин против ВИЧ. Никакому другому заболеванию — будь то инфекция или иммунодефицит — не посвящалось такого количества публикаций. Врачу, не специализирующемуся в этой области, крайне трудно быть в курсе последних достижений. Настоящая глава посвящена эпидемиологии, патогенезу, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции, а также перспективам получения вакцин против ВИЧ. Здесь изложены теоретические основы и даны практические рекомендации, необходимые для лечения ВИЧ-инфекции.

Определение

Еще до того, как был открыт ВИЧ, Центром по контролю заболеваемости для проведения эпидемиологического надзора было сформулировано определение СПИДа. К диагностическим критериям СПИДа были отнесены заболевания, указывающие на недостаточность клеточного иммунитета в отсутствие явных причин иммунодефицита, таких, как иммуносупрессивная терапия или злокачественное новообразование. После установления этиологической роли ВИЧ в развитии СПИДа и внедрения специфических и точных методов диагностики ВИЧ-инфекции определение СПИДа неоднократно пересматривалось. С 1993 г. Центром по контролю заболеваемости была введена новая классификация стадий ВИЧ-инфекции у подростков и взрослых. Теперь выделяют три клинические (А, Б и В) и три лабораторные (1, 2 и 3) категории; последние различаются по числу лимфоцитов CD4 в крови. Сочетания этих категорий дают 9 независимых групп (табл. 308.1 и 308.2). Диагноз СПИДа ставят в следующих случаях: 1) когда имеется хотя бы одно заболевание, отнесенное к диагностическим критериям СПИДа, независимо от числа лимфоцитов CD4 или 2) когда число лимфоцитов CD4 опускается ниже 200 мкл^{-1} независимо от наличия заболеваний, отнесенных к диагностическим критериям СПИДа (табл. 308.2). В новой классификации добавлены три критерия отнесения больных к категории В: туберкулез легких, рецидивирующая пневмония и рак шейки матки (табл. 308.2). Если больной отнесен к категории Б, то впоследствии даже при улучшении состояния он не может быть отнесен к категории А; из категории В невозможен переход ни в категорию Б, ни в категорию А.

Новая классификация стадий ВИЧ-инфекции дает наиболее исчерпывающее определение СПИДа, однако оно в первую очередь предназначено для проведения эпидемио-

Таблица 308.1. Классификация стадий ВИЧ-инфекции у подростков и взрослых^а

	Клинические категории		
	А	Б	В
Лабораторные категории (число лимфоцитов CD4)	Острая лихорадочная фаза, бессимптомная фаза, ПГЛ	Проявления, нехарактерные для групп А и В	Заболевания — критерии СПИДа
> 500 мкл^{-1}	A1	B1	B1
200—499 мкл^{-1}	A2	B2	B2
< 200 мкл^{-1}	A3	B3	B3

ПГЛ — персистирующая генерализованная лимфаденопатия. К больным СПИДом относят ВИЧ-инфицированных, входящих в группы А3, Б3, В1, В2 и В3 (обведены рамкой).

^а Центр по контролю заболеваемости; введена с 1993 г. Morb. Mort. Week Rep. 41 (No. RR-17), December 18, 1992.

логического надзора. Врач же должен помнить, что ВИЧ-инфекцию необходимо лечить на всех ее стадиях — во время инкубационного периода, острой лихорадочной и бессимптомной фаз и, наконец, собственно СПИДа.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители СПИДа — лентивирусы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 — относятся к подсемейству *Lentivirinae* большого семейства ретровирусов (гл. 192). Для человека патогенны еще два ретровируса, Т-лимфотропные вирусы человека типов 1 и 2, но они обладают трансформирующим действием на клетки, а не цитопатическим, как лентивирусы. Другие лентивирусы патогенны для многих видов животных, в том числе овец, лошадей, коз, коров, кошек, обезьян. ВИЧ-инфекцию во всем мире, в том числе в США, чаще всего вызывает ВИЧ-1, который разделяют на несколько подтипов, имеющих разное географическое распространение (см. ниже). ВИЧ-2 был обнаружен в 1986 г. у больного из Западной Африки и сначала выявлялся только в этом районе. Однако в дальнейшем ВИЧ-2 был обнаружен у больных в Европе, Южной Америке, Канаде и США. Филогенетически ВИЧ-2 ближе к вирусу иммунодефицита обезьян, обнаруженному у воротничковых мангобеев, чем к ВИЧ-1. Последний имеет значительное сходство с вирусом иммунодефицита обезьян, обнаруженным в 1990 г. у шимпанзе. Схема, отражающая филогенетическую связь между лентивирусами приматов, приведена на рис. 308.1.

Морфология ВИЧ

С помощью электронной микроскопии показано, что ВИЧ имеет форму икосаэдра (рис. 308.2, А), поверхность которого покрыта шиповидными выростами. Эти выросты образованы двумя гликопротеидами внешней оболочки вируса — поверхностным gp120 и трансмембранным gp41. При отпочковывании ВИЧ от клетки ее мембранные белки, в том числе НЛА классов I и II, встраиваются в двойной липидный слой внешней оболочки вируса (гл. 306). Строение ВИЧ-1 показано на рис. 308.2, Б (см. также гл. 192).

Жизненный цикл ВИЧ

Геном ВИЧ, как и других ретровирусов, образован РНК. Отличительное свойство ретровирусов заключается в их способности синтезировать ДНК на матрице РНК с помощью *обратной транскриптазы*. Жизненный цикл ВИЧ начинается с прикрепления вируса к мембране клетки-хозяина с помощью гликопротеида gp120, который с высокой аффинностью связывается с N-концевым D1-доменом молекулы CD4 (рис. 308.3). Молекулы CD4 (молекулярная масса 55 000) экспрессируются преимущественно Т-хелперами (гл. 305), однако в меньшем количестве они присутствуют также на поверхности макрофагов и дендритных клеток. Недавние исследования показали, что в прикреплении ВИЧ к клетке и его слиянии с клеточной мембраной наряду с молекулами CD4 участвуют корецепторы. Так, рецептор α -хемокинов CXCR4 оказался корецептором штаммов ВИЧ-1, тропных к Т-лимфоцитам, а рецептор α -хемокинов CCR5 — корецептором штаммов ВИЧ-1, тропных к макрофагам. Рецепторы хемокинов, в том числе CXCR4 и CCR5, сопряжены с G-белками. После прикрепления происходит слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной при участии гликопротеида gp41, проникновение в клетку и разделение вирусной РНК. В клетке с помощью вирусной обратной транскриптазы на матрице РНК синтезируется двухцепочечная

Таблица 308.2. Клинические категории ВИЧ-инфицированных (старше 13 лет)

Категория А — одно или несколько из приведенных ниже состояний

- Бессимптомная фаза ВИЧ-инфекции
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
- Острая лихорадочная фаза (в настоящий момент или в анамнезе)

Категория Б — заболевания или состояния, не включенные в категорию В и отвечающие одному из двух условий: 1) характерны для ВИЧ-инфекции или свидетельствуют об угнетении клеточного иммунитета; 2) имеют, по мнению врача, необычное течение на фоне ВИЧ-инфекции и требуют особого лечения. Ниже приведены примеры таких состояний

- Бактериальный ангиоматоз
- Кандидозный стоматит или фарингит
- Затяжной, рецидивирующий или плохо поддающийся лечению кандидозный вульвовагинит
- Дисплазия шейки матки (от умеренной до тяжелой) или рак шейки матки *in situ*
- Общие симптомы: лихорадка ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) и понос, продолжающиеся > 1 мес
- Волосатая лейкоплакия рта
- Опоясывающий лишай (2 обострений или поражение нескольких дерматомов)
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Листериоз
- Воспалительные заболевания женских половых органов, особенно осложненные пиосальпинксом и пиоваром
- Нейропатия

Категория В — заболевания, отнесенные к диагностическим критериям СПИДа

- Кандидоз бронхов, трахеи или легких
- Кандидозный эзофагит
- Рак шейки матки^а
- Диссеминированный или внелегочный кокцидиоидоз
- Внелегочный криптококкоз
- Хронический криптоспориоз (длительность > 1 мес)
- Цитомегаловирусная инфекция (кроме поражения печени, селезенки и лимфоузлов)
- Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения)
- СПИД-дементный синдром
- Хронический язвенный герпес (длительность > 1 мес), герпетический бронхит, пневмония или эзофагит
- Диссеминированный или внелегочный гистоплазмоз
- Хронический изоспориаз (длительность > 1 мес)
- Саркома Капоши
- Лимфома Беркитта
- Первичная лимфома ЦНС
- Диссеминированная или внелегочная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*
- Туберкулез легких^а или внелегочный туберкулез
- Диссеминированная или внелегочная инфекция, вызванная другими микобактериями
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующая пневмония^а
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Рецидивирующий сепсис, вызванный *Salmonella* spp.
- Токсоплазменный энцефалит
- ВИЧ-кахекия

^а Внесены в диагностические критерии СПИДа в 1993 г. *Morb. Mort. Week Rep.* 42 (No. RR-17), December 18, 1992.

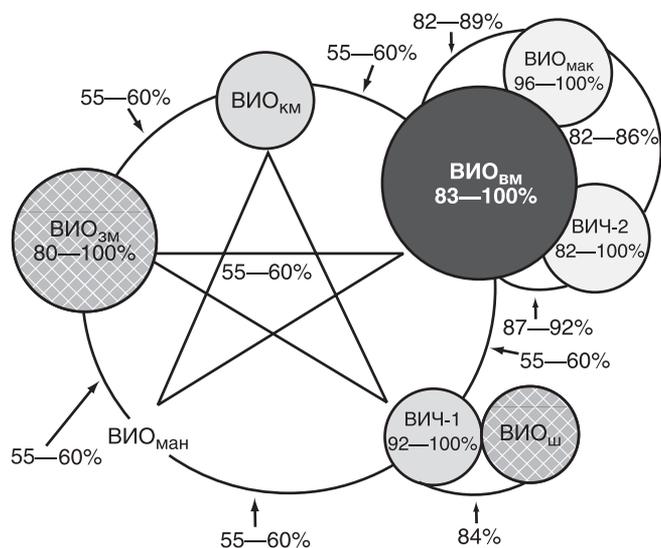


Рисунок 308.1. Филогенетическая связь между лентивирусами приматов. В зависимости от строения генома все лентивирусы приматов делятся на 5 групп. Лентивирусы каждой группы имеют одинаковую организацию генома, отличающуюся от таковой у представителей других групп. Цифры в процентах отражают степень гомологии относительно консервативного гена *pol*. ВИО — вирус иммунодефицита обезьян; в_м — воротничковые мангобеи; з_м — зеленые мартышки; к_м — коронованные мартышки; ма_к — макаки; ма_н — мандрилы; ш — шимпанзе. Desrosiers R. C., Nature 345:288, 1990; Desrosiers R. C., Fauci A. S., 1996.

ДНК (провирус), которая затем проникает в клеточное ядро и с помощью другого вирусного фермента — *интегразы* — встраивается случайным образом в геном клетки-хозяина. Провирус может находиться в составе генома клетки-хозяина в латентной или активной форме, в последнем случае происходят транскрипция вирусных генов и репликация вируса.

Центральную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции играет клеточная активация, поскольку с ней тесно связан жизненный цикл ВИЧ (см. ниже). В покоящихся клетках обратная транскрипция остается незавершенной, а образовавшиеся молекулы провирусной ДНК нестабильны и не способны

встраиваться в геном клетки-хозяина. Если же вскоре после заражения клетка активируется, то провирсы начинают встраиваться. Кроме того, активация клетки необходима для транскрипции провирсов и образования геномной РНК и мРНК вируса. Таким образом, экспрессия вирусного генома зависит как от вирусных, так и от клеточных факторов. В результате трансляции вирусной мРНК образуются белки, которые затем подвергаются гликозилированию, фосфорилированию, расщеплению, а также связываются с миристиновой кислотой. Вновь синтезированные структурные белки, ферменты и геномная РНК перемещаются к внутренней стороне клеточной мембраны, где и происходит сборка нуклеокапсида ВИЧ. Внешняя оболочка вируса формируется при его отпочковывании из клеточной мембраны клетки-хозяина (гл. 192). Хотя теоретически мишенью антиретровирусных препаратов может быть любой этап жизненного цикла ВИЧ, в настоящее время известны лишь две группы таких препаратов — ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы ВИЧ.

Геном ВИЧ

Схема строения генома ВИЧ приведена на рис. 308.4. Подобно другим ретровирусам ВИЧ-1 имеет гены структурных белков *gag* (кодирует капсидные белки, включая p24), *pol* (кодирует обратную транскриптазу, протеазу и интегразу) и *env* (кодирует белки внешней оболочки вируса). В то же время геном ВИЧ сложнее, чем геномы остальных ретровирусов (особенно тех, которые патогенны для животных, не относящихся к приматам). Помимо перечисленных генов он включает гены *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* и *vpu*, участвующие в регуляции экспрессии других вирусных генов (гл. 192). На концах геномной РНК имеются длинные концевые повторы, которые содержат последовательности, играющие важную роль в регуляции экспрессии генов ВИЧ (см. ниже). Эти последовательности включают в себя сайт полиаденилирования, ТАТА-боксы промоторной области, участки связывания с факторами транскрипции NF B и SP1, транскриптуемый регуляторный элемент TAR (связывающий белок Tat) и NRE — отрицательный регуляторный элемент, делеция которого приводит к усилению экспрессии генов ВИЧ. Основное отличие генома ВИЧ-1 от генома ВИЧ-2 заключается в том, что последний вместо гена *vpr* несет ген *vrx*.

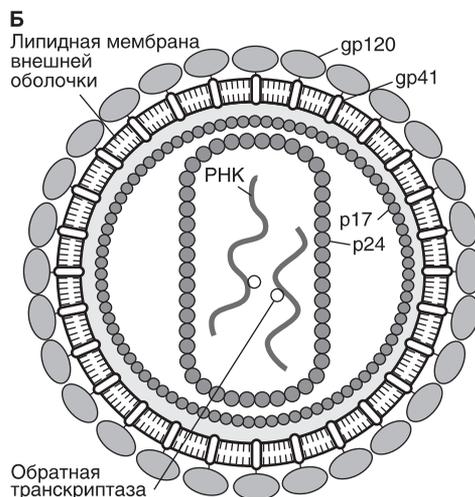
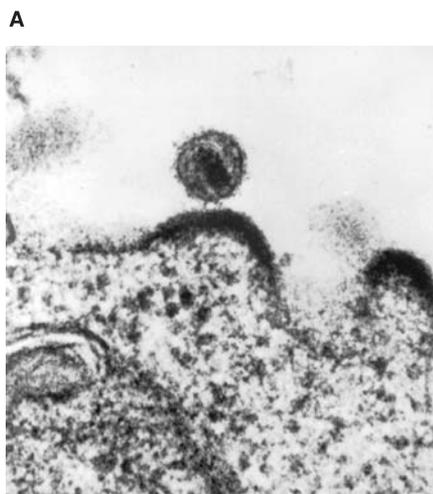


Рисунок 308.2. А. Электронная микрофотография ВИЧ, отпочковавшегося от лимфоцита CD4. Рядом видны два отпочковывающихся вируса, сборка которых еще не завершена. Б. Схема строения ВИЧ. Показаны гликопротеиды внешней оболочки (поверхностный gp120 и трансмембранный gp41), вирусная РНК, обратная транскриптаза, матриксный белок p17, капсидный белок p24. Gallo R. C. The human immunodeficiency virus (HIV), Sci. Am., January 1987.



Гетерогенность штаммов ВИЧ-1

Молекулярно-генетические исследования показали, что нуклеотидные последовательности многих участков генома у разных штаммов ВИЧ различаются. Например, степень гомологии генов *env*, кодирующих белки внешней оболочки, колеблется от очень высоких значений до 50%. Наиболее значительным изменениям подвержены последовательности, кодирующие гипервариабельные области этих белков. Одна из этих областей — V3 — служит участком связывания нейтрализующих антител, а также участвует во взаимодействии ВИЧ с Т-лимфоцитами (см. ниже). По-видимому, появление устойчивых вариантов структуры этой области — результат отбора вирусов при их взаимодействии с иммунной системой. В отличие от генома ВИЧ-1 геномы Т-лимфотропных вирусов человека типов 1 и 2 относительно стабильны.

Штаммы ВИЧ-1 разделяют на две группы — М и О. Штаммы группы М распространены повсеместно, а более редкие штаммы группы О — преимущественно в Камеруне, Габоне и во Франции (гл. 192). В группу М входят по меньшей мере восемь подтипов ВИЧ, обозначаемых латинскими буквами от А до Н. Различия нуклеотидных последовательностей генов *env* и *gag* между разными подтипами группы М составляют соответственно 30% и 14%. Различия внутри группы О приблизительно такие же. Филогенетическое древо ВИЧ, изображенное на рис. 308.5, отражает генетическую неоднородность штаммов ВИЧ, возникшую в ходе эволюции. Вееобразное расхождение «ветвей» этого древа свидетельствует о том, что штаммы группы М произошли от одного, а штаммы группы О — от другого предка.

Неравномерное географическое распространение подтипов ВИЧ (рис. 308.6) обусловлено случайным занесением штаммов ВИЧ в разные районы мира. В США повсеместно распространены штаммы ВИЧ подтипа В, гены *env* которых сейчас различаются по нуклеотидной последовательности

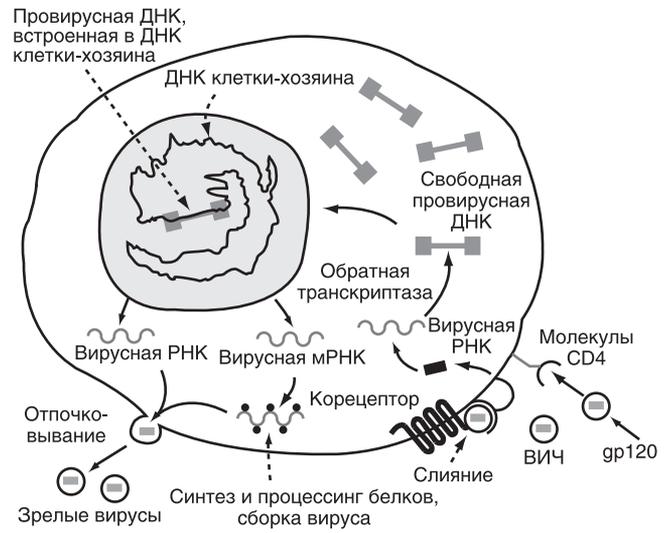


Рисунок 308.3. Жизненный цикл ВИЧ. Описание — см. текст. Fauci A. S., Science 239:617, 1988.

почти на 17%. Преобладание этого подтипа ВИЧ в США обусловлено тем, что он был случайно занесен туда в конце 70-х гг. (эффект основателя). В мире больше всего людей инфицировано ВИЧ подтипа А. Подтип В наиболее распространен в Европе, Северной и Южной Америке. В Африке в 75% случаев выделяют подтипы А, С и D. В Азии широко распространены подтипы Е, С и В, причем в Юго-Восточной Азии — преимущественно подтип Е, а в Индии — подтип С. Поскольку во многих странах распространено одновременно несколько подтипов, происходит одновременное заражение несколькими подтипами ВИЧ-1 и образуются рекомбинантные штаммы, что подтверждено путем определения нуклеотидной последовательности вирусного генома.

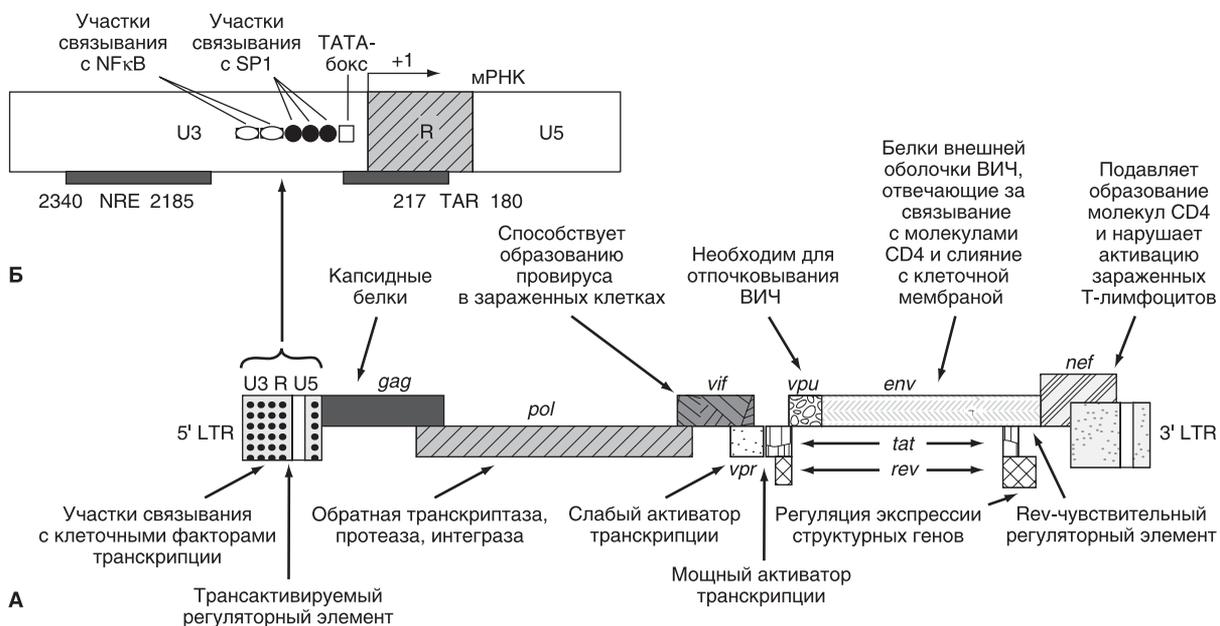


Рисунок 308.4. Строение генома ВИЧ. А. Геном в целом. Б. Длинный концевой повтор (LTR). U3, R, U5 — участки длинного концевого повтора. Greene W. C., N. Engl. J. Med., 324:308, 1991; Rosenberg Z. F., Fauci A. S., Immunol. Today, 11:176, 1990.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Передача

ВИЧ передается несколькими путями, в том числе половым (при гомосексуальных и гетеросексуальных контактах), парентеральным (при переливании крови и ее компонентов, а также при инъекциях), вертикальным (от матери ребенку во внутриутробном периоде, во время родов или при кормлении грудью). Передача ВИЧ-инфекции контактно-бытовым путем, а также при укусах насекомых за более чем пятнадцатилетнюю историю изучения ВИЧ-инфекции не зарегистрирована.

Половой путь. Самый распространенный во всем мире путь передачи ВИЧ — половой. В США около 50% всех больных СПИДом по-прежнему составляют гомосексуалисты, однако в других странах (особенно развивающихся) заражение ВИЧ чаще всего происходит при гетеросексуальных контактах. В последние годы и в США регистрируется все больше случаев СПИДа у лиц гетеросексуальной ориентации, в основном у представителей национальных меньшинств, и особенно среди женщин. Лица, употребляющие крэк и злоупотребляющие алкоголем, часто ведут беспорядочную половую жизнь, поэтому риск заражения ВИЧ (как при гомосексуальных, так и при гетеросексуальных контактах) у них повышен.

ВИЧ обнаруживают как в жидкой части спермы, так и в присутствующих в ней лимфоцитах и моноцитах. По-видимому, ВИЧ обладает способностью накапливаться в сперме, особенно при повышении в ней числа лимфоцитов и моноцитов, например при уретрите и эпидидимите. Такое воспаление обычно вызывают сопутствующие заболевания, передающиеся половым путем. ВИЧ обнаруживают также в мазках с шейки матки и влагалища. Риск передачи ВИЧ-инфекции при анальных половых сношениях крайне высок, поскольку вирус легко проникает из спермы сквозь тонкую слизистую прямой кишки и заражает клетки-мишени, лежащие в толще слизистой или подслизистом слое. Кроме того, анальные половые сношения сопряжены с высоким риском травмирования слизистой прямой кишки, особенно

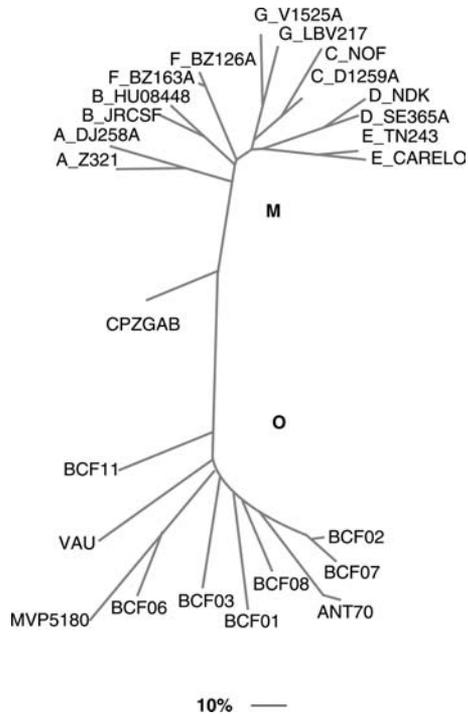


Рисунок 308.5. Филогенетическое древо ВИЧ-1. Эволюция вируса воспроизведена на основе различий в строении генов, кодирующих белки внешней оболочки. Показано семь подтипов группы М — от А до G (подтип Н не указан). Все штаммы ВИЧ-1 родственны вирусу иммунодефицита обезьян, выделенному у шимпанзе (CPZGAB). Штаммы групп М и О расположены на разных «ветвях» древа, что свидетельствует о двух независимых случаях заражения людей предком ВИЧ-1. Длина линий на рисунке пропорциональна степени генетических различий между штаммами; внизу указан масштаб. (Публикуется с разрешения доктора Bette Korber и доктора Gerald Myers.)

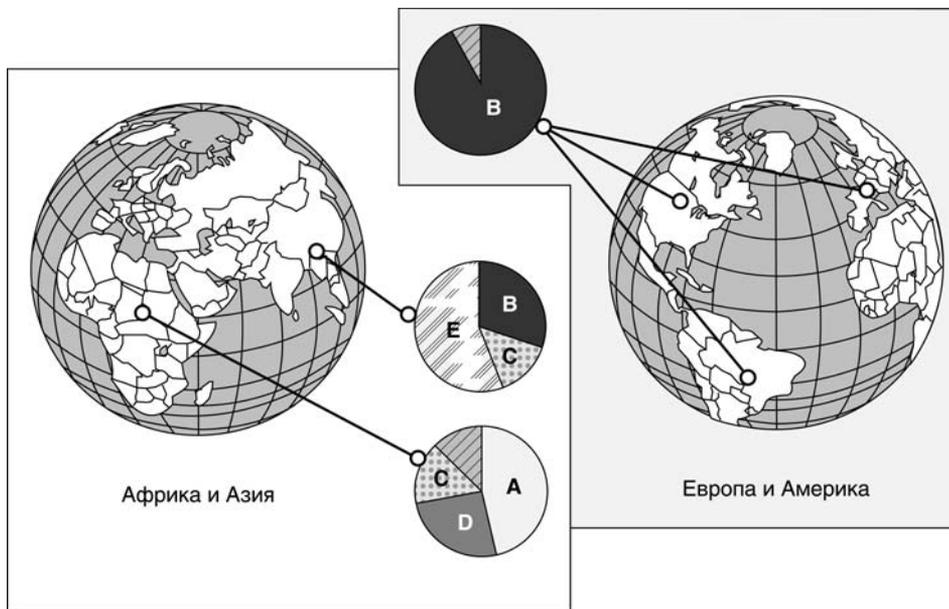


Рисунок 308.6. Географическое распространение подтипов ВИЧ-1 (группы М). На диаграммах показано соотношение между наиболее распространенными подтипами, неподписанные сегменты соответствуют суммарному количеству всех остальных подтипов. Для уточнения данных о распространении подтипов вируса необходимы дальнейшие исследования. (Публикуется с разрешения доктора Francine E. McCutchan, доктора Mika O. Salminen и доктора Donald S. Burke.)

при практикуемом гомосексуалистами спринцевании прямой кишки и введении в нее кисти руки или твердого предмета. Таким образом, ВИЧ либо непосредственно проникает в кровь (если слизистая прямой кишки повреждена), либо сначала заражает клетки-мишени, такие, как клетки Лангерганса. Хотя слизистая влагалища, покрытая многослойным эпителием, толще слизистой прямой кишки и менее подвержена травмированию при половом акте, гетеросексуальный контакт может привести к заражению как женщины, так и мужчины. В США риск передачи ВИЧ от мужчины к женщине примерно в 20 раз выше, чем от женщины к мужчине. Это обусловлено длительным контактом слизистой влагалища и шейки матки или эндометрия со спермой, тогда как продолжительность контакта полового члена со слизистой влагалища относительно невелика. В Таиланде риск заражения обоих половых партнеров при гетеросексуальных контактах выше, чем в США. Возможно, это объясняется неодинаковой тропностью подтипов ВИЧ к клеткам Лангерганса, присутствующим в подслизистом слое мочевых путей и половых органов. Показано, что ВИЧ подтипа E, распространенный в Таиланде, обладает более выраженной тропностью к этим клеткам, чем распространенный в США ВИЧ подтипа B. Однако для подтверждения этого наблюдения требуются дальнейшие исследования.

Язвы на половых органах служат как воротами инфекции (в том числе ВИЧ-инфекции), так и источником заражения полового партнера. К таким язвам чаще всего приводят сифилис (гл. 174), мягкий шанкр (гл. 152) и герпес половых органов (гл. 184). Хламидийный (гл. 181) и гонококковый (гл. 150) цервицит, а также эктопия цилиндрического эпителия шейки матки повышают риск инфицирования ВИЧ. Контролируемые испытания показали, что эмпирическое лечение заболеваний, сопровождающихся язвами половых органов, снижает этот риск. Существуют данные, что у необрезанных мужчин риск инфицирования ВИЧ больше. Возможные причины — повышенная склонность к образованию язв на половом члене, микротравмы крайней плоти или формирование под крайней плотью среды, благоприятной для ВИЧ.

При оральных половых сношениях риск инфицирования ВИЧ значительно ниже, чем при анальных, в связи с чем бытует мнение, что они безопасны. Однако такая точка зрения не только ошибочна, но и опасна — описаны достоверные случаи инфицирования орального партнера. Риск инфицирования ВИЧ при оральных половых сношениях, возможно, выше, чем принято считать, поскольку среди лиц, практикующих одновременно и анальные половые сношения, зарегистрировать все случаи заражения ВИЧ через слизистую рта невозможно. По крайней мере, в исследованиях на животных показано, что вирус иммунодефицита обезьян с легкостью передается через слизистую рта.

Парентеральный путь. В группу риска ВИЧ-инфекции входят лица, которым переливали кровь и ее компоненты, а также инъекционные наркоманы, использующие общие иглы и шприцы. Риск заражения особенно высок у инъекционных наркоманов, длительно применяющих наркотики, часто использующих общие иглы (например, в группах, где традиционно пользуются общим шприцем) и проживающих в районах с широким распространением ВИЧ-инфекции.

С конца 70-х гг. до весны 1985 г., когда была введена обязательная проверка донорской крови (гл. 115) на ВИЧ-1, в США при переливании крови и ее компонентов было заражено более 10 000 человек, примерно у 7250 из них развился СПИД. Помимо этого, при переливании свежемороженой

плазмы и препаратов факторов свертывания было заражено несколько тысяч больных гемофилией, у 4000 из них развился СПИД. Переливание ВИЧ-инфицированной крови в 90—100% случаев приводит к заражению. Источником заражения ВИЧ может быть не только цельная кровь, но и эритроцитарная, тромбоцитарная или лейкоцитарная массы и свежемороженая плазма. Напротив, введение нормального иммуноглобулина, иммуноглобулина против гепатита В, инактивированной вакцины против гепатита В (готовится из HBsAg плазмы) и анти-Rh₀(D)-иммуноглобулина в этом отношении безопасно, поскольку эти препараты прогревают для инактивации вируса или удаляют вирус другим способом. Теперь препараты факторов свертывания, выделенные из донорской крови, также подвергают прогреванию, что значительно снизило риск заражения больных гемофилией.

В настоящее время в большинстве развитых стран риск инфицирования ВИЧ при переливании крови и ее компонентов резко снизился, чему способствовало введение следующих мер предосторожности: 1) анкетирование доноров для выявления и отстранения от донорства лиц, входящих в группу риска ВИЧ-инфекции; 2) проверка всей донорской крови на антиген р24 ВИЧ-1 и антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 с помощью ИФА и, по возможности, иммуноблоттинга. Кроме того, отстранение от донорства лиц с высоким риском гепатитов В и С, а также серологическое исследование всей донорской крови на вирусы гепатитов В и С и *Toxoplasma pallidum* снижают риск заражения реципиентов крови и ее компонентов не только этими возбудителями, но и ВИЧ. Однако, несмотря на все меры предосторожности, в США при переливании крови и ее компонентов 1 реципиент из 450 000—660 000 заражается ВИЧ-1 (ни одного случая заражения реципиентов ВИЧ-2 в США не зарегистрировано). Таким образом, из 12 млн порций донорской крови, ежегодно сдаваемой в США, 18—27 заражены ВИЧ-1. Проверка всей донорской крови на антиген р24 снижает риск заражения, поскольку выявляет кровь, зараженную ВИЧ, но без антител к вирусу. Однако даже в развитых странах изредка отмечаются случаи заражения целой группы больных от одного ВИЧ-инфицированного донора, обусловленные нарушением методики проверки донорской крови.

До введения обязательной проверки на ВИЧ доноров спермы, а также доноров органов и тканей регистрировались случаи заражения женщин при искусственном оплодотворении и больных, перенесших трансплантацию.

Вертикальный путь. Заражение плода от ВИЧ-инфицированной матери может происходить как трансплацентарно, так и во время родов. Оно особенно распространено в развивающихся странах, где соотношение ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин составляет примерно 1:1. В США ежегодно 1600 новорожденных заражаются от матерей. Вирусологические исследования abortного материала показали, что заражение плода возможно уже в I или во II триместрах беременности, однако чаще всего оно происходит в перинатальном периоде. На это, в частности, указывает появление лабораторных признаков ВИЧ-инфекции у ребенка (наличие антител к ВИЧ и антигена р24, положительные результаты ПЦР, выделение ВИЧ в культуре клеток) лишь спустя несколько недель или месяцев после рождения. На возможность заражения ребенка во время родов указывают следующие наблюдения: 1) при многоплодной беременности близнец, родившийся первым, имеет более высокий риск заражения от ВИЧ-инфицированной матери, чем близнец, родившийся вторым; 2) риск заражения от ВИЧ-инфицированной матери при кесаревом сечении ниже, чем при родоразрешении через естественные родовые пути.



Риск заражения плода от матери с нелеченной ВИЧ-инфекцией колеблется от 12,9% (в европейских странах) до 45–48% (в городах развивающихся стран Африки), в США он составляет около 25%. Очевидно, что этот риск зависит от качества дородового наблюдения, состояния здоровья матери и стадии ВИЧ-инфекции во время беременности. Заражению плода способствуют: развернутая стадия заболевания (СПИД), низкое число лимфоцитов CD4, выраженная вирусемия и авитаминоз А у матери, а также хориоамнионит и воспаление пупочного канатика. Показано, что при концентрации вирусной РНК в материнской крови менее $100\ 000\ \text{мл}^{-1}$ риск заражения плода составляет лишь 3%. Поскольку в острой лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции наблюдается выраженная вирусемия, полагают, что заражение матери во время беременности сопряжено с высоким риском передачи ВИЧ плоду (см. ниже). Риск заражения плода повышен также при затяжных родах, длительном безводном промежутке и контакте плода с большим количеством материнской крови (например, при эпизиотомии, разрывах влагалища и шейки матки, наложении электродов на головку плода). Применение зидовудина со II триместра беременности до родов и назначение этого препарата новорожденному в течение первых 6 нед жизни снижают риск заражения ребенка от ВИЧ-инфицированной матери в перинатальный период с 22,6 до 7,6%. Полагают, что применение более эффективных по сравнению с зидовудином комбинаций препаратов у ВИЧ-инфицированных во время беременности позволит еще больше снизить риск заражения ребенка.

Четко установлена возможность заражения детей при кормлении грудью. Вирус обнаружен как в молозиве, так и в грудном молоке ВИЧ-инфицированной матери. Возможность передачи ВИЧ с молозивом и грудным молоком подтверждается редкими случаями заражения ребенка от матери, инфицированной при переливании крови после родов. Заражение детей ВИЧ при кормлении грудью наиболее распространено в развивающихся странах, особенно в тех, где естественное вскармливание продолжается дольше, чем в развитых странах. Анализ результатов нескольких проспективных исследований показал, что риск заражения ребенка от ВИЧ-инфицированной матери при кормлении грудью составляет от 7 до 22%. Он больше, если у матери низкое число лимфоцитов CD4 в крови, и особенно — если одновременно имеется авитаминоз А. В развитых странах ВИЧ-инфекция у матери служит строгим противопоказанием к кормлению грудью. Однако в некоторых развивающихся странах, где для грудных детей материнское молоко остается единственным источником полноценного питания и антител к возбудителям опасных инфекций, отказ от естественного вскармливания невозможен.

Передача от больных медицинскому персоналу и наоборот. В группу профессионального риска ВИЧ-инфекции входят медицинские работники, сотрудники клинических лабораторий и другие лица, контактирующие с ВИЧ-инфицированным материалом (особенно при использовании острых предметов). Хотя в США среди медицинских работников ежегодно регистрируется 250 000—1 000 000 случаев ранения острыми предметами, риск инфицирования ВИЧ при этом относительно невысок. Широкомасштабные исследования показали, что риск заражения при ранении острыми предметами, загрязненными кровью ВИЧ-инфицированных больных, составляет около 0,3% (см. ниже, «ВИЧ-инфекция и медицинские работники»). Риск заражения гепатитом В в такой же ситуации значительно выше и составляет 20—30% (гл. 295). Риск заражения ВИЧ тем выше, чем больше попадает в рану ВИЧ-инфицированной крови; он значителен, например, при уколе иглой для в/м или в/в введения со следами крови

ВИЧ-инфицированного больного. Особенно опасна кровь больных СПИДом — возможно, из-за большей концентрации и вирулентности ВИЧ.

Зарегистрированы случаи заражения ВИЧ при попадании инфицированного материала на слизистые и поврежденную кожу. Поскольку такие случаи довольно редки, точно рассчитать риск передачи ВИЧ довольно сложно. По данным ряда исследований, он составляет 0,1% (0,01—0,5% для доверительного интервала 95%). Риск заражения возрастает с увеличением количества ВИЧ-инфицированного материала, попавшего на слизистые и поврежденную кожу, и продолжительности контакта с этим материалом. Заболевания кожи и слизистых также повышают риск заражения ВИЧ при попадании на них инфицированного материала. Ни одного случая заражения ВИЧ при попадании инфицированного материала на здоровую кожу не зарегистрировано. Полагают, что применение антиретровирусных средств вскоре после контакта с инфицированным материалом позволяет снизить риск ВИЧ-инфекции.

В 1990 г. Центром по контролю заболеваемости было опубликовано сообщение о заражении во Флориде пяти больных, лечившихся у ВИЧ-инфицированного стоматолога (он скончался до выхода этой публикации). Хотя известно, что все эти больные перенесли инвазивные вмешательства, механизм заражения точно установить не удалось. Вероятно, стоматолог лечил сам себя и своих больных одними и теми же инструментами, однако нарушения в процедуре стерилизации доказать не удалось. Этот случай неясен и по сей день, а в свое время он вызвал серьезную озабоченность относительно возможности передачи ВИЧ от медицинских работников больным. Однако последующие наблюдения за тысячами больных, лечившихся у ВИЧ-инфицированных стоматологов, терапевтов, хирургов, акушеров и гинекологов, не выявили ни одного достоверного случая передачи ВИЧ от медицинского работника. Риск такой передачи настолько низок, что не поддается точному расчету. Но все же принципиальная возможность передачи ВИЧ, а также вирусов гепатитов В и С от медицинского персонала больным или в обратном направлении подчеркивает важность соблюдения всех мер предосторожности при лечении любого больного (см. ниже и гл. 138).

Прочие пути. Убедительных доказательств передачи ВИЧ со слюной нет — не зарегистрировано ни одного достоверного случая заражения ВИЧ при поцелуях или случайном попадании слюны на кожу и слизистые (например, при контакте медицинских работников с ВИЧ-инфицированными). Существуют по крайней мере две причины, которыми можно объяснить низкую вероятность заражения ВИЧ через слюну: 1) вирус обнаружен в слюне лишь немногих ВИЧ-инфицированных и присутствует там в незначительном количестве; 2) в слюне содержится белок, называемый секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз, который препятствует заражению клеток ВИЧ-1 *in vitro*. Хотя случаи заражения ВИЧ после контакта со слюной и имеют место, на самом деле они могут быть обусловлены передачей вируса с кровью. В качестве примера можно привести один из таких случаев: 91-летний мужчина был укушен ВИЧ-инфицированной женщиной, напавшей на него с целью ограбления, впоследствии в сыворотке у этого мужчины были обнаружены антитела к ВИЧ. Не вызывает сомнений, что укус и послужил причиной заражения, однако скорее всего вирус был занесен с кровью, поскольку у этой женщины кровотоки были десны. Известны случаи заражения матерей от ВИЧ-инфицированных детей во время кормления грудью, большинст-



во этих случаях зарегистрировано в бывшем Советском Союзе. Расследование причин заражения показало, что дети (инфицированные ВИЧ в больничных условиях) страдали стоматитом, который сопровождался кровотечением из слизистой рта, а у матерей имелись травмы соска. Эти травмы были нанесены во время кормления грудью, поскольку оно продолжалось и после прорезывания зубов, то есть дольше, чем это принято в большинстве развитых стран.

Хотя ВИЧ может присутствовать практически во всех биологических жидкостях, данных, подтверждающих передачу вируса со слезами, потом или мочой, нет. Однако описаны случаи заражения ВИЧ через другие биологические жидкости, которые при этом не всегда содержали примесь крови. В качестве примера приведем случай заражения матери от ВИЧ-инфицированного ребенка, который перенес несколько операций, в том числе наложение колостомы. При уходе за ребенком (который включал в себя санацию колостомы, полости носа, смену повязок и др.) мать не всегда пользовалась перчатками и поэтому непосредственно контактировала с калом, а также с кровью и отделяемым из носа. Этот случай еще раз подчеркивает необходимость соблюдения всех мер предосторожности при контакте с ВИЧ-инфицированным материалом.

Распространенность

ВИЧ-инфекция и СПИД в мире. Пандемия ВИЧ-инфекции захватила практически все страны. В 1997 г. в мире насчитывалось около 23 млн ВИЧ-инфицированных — примерно 22 млн взрослых и 1 млн детей (рис. 308.7). По оценкам ВОЗ, число детей, родившихся ВИЧ-инфицированными, за всю историю развития пандемии составило около 2,6 млн, более половины из них уже умерли от СПИДа. По разным прогнозам, к 2000 г. общее число ВИЧ-инфицированных во всем мире достигнет 40—100 млн. Распространение ВИЧ-инфекции во всех районах мира имеет волнообразный характер и зависит от местных демографических факторов и времени начала эпидемии. Остановить пандемию с помощью единой вакцины против ВИЧ невозможно, поскольку в разных странах распространены разные подтипы ВИЧ, значительно отличающиеся друг от друга (см. выше). Кроме того, ожидается проникновение вирусов из одних районов мира в другие. Так, среди военнослужащих США и стран Южной Америки, проходивших службу в Юго-Восточной Азии и Западной, Экваториальной и Южной Африке, зарегистрированы случаи ВИЧ-инфекции, вызванной подтипами А, D и E ВИЧ-1.

Диаграмма, приведенная на рис. 308.8, отражает динамику заболеваемости в разных районах мира. Хотя первоначально эпидемия ВИЧ-инфекции была выявлена в США и чуть позднее в Западной Европе, очевидно, что началась она в странах

Таблица 308.3. Число случаев СПИДа, зарегистрированных ВОЗ к ноябрю 1996 г.

Район	Число случаев
Африка	553 291
Америка	749 800
Канада	13 810
Мексика	29 954
Страны Карибского бассейна и Багамские острова	17 444
США	565 097
Центральная Америка	9 997
Южная Америка	113 498
Азия	53 974
Европа	179 339
Океания	7 596
Всего	1 544 000

WHO, Wkly Epidemiol. Rec., No. 27, July 5, 1996.

Западной, Экваториальной и Южной Африки (см. выше и гл. 192). Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Северной Америке и Западной Европе уже прошла максимум и в настоящее время остается на почти постоянном уровне. Несмотря на снижение темпов роста пандемии в США и Европе в целом, в отдельных группах населения, напротив, наблюдается рост заболеваемости (см. ниже). Наибольшего размаха пандемия ВИЧ-инфекции достигла в странах Западной, Экваториальной и Южной Африки. Например, в Уганде инфицировано более 10% населения, а в крупных городах — еще больше. По одним прогнозам, к 2000 г. темпы роста пандемии в этих странах достигнут максимума, а по другим — будут увеличиваться и после 2000 г. Хотя распространенность ВИЧ-инфекции в Азии (в частности, в Индии и Таиланде) ниже, чем в Африке, там отмечается быстрый рост заболеваемости. Вероятно, к 2000 г. в Азии эпидемия охватит большую часть населения, чем в Африке.

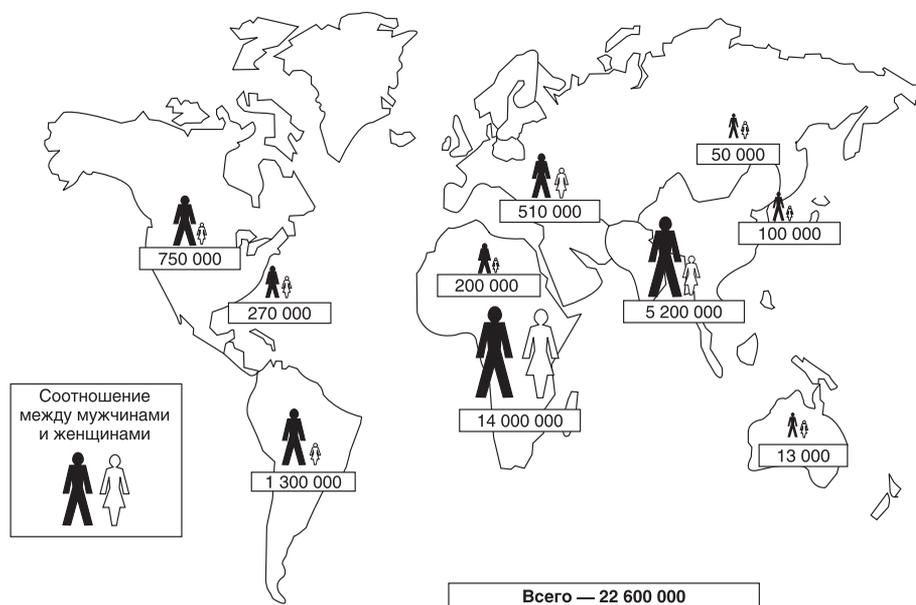


Рисунок 308.7. Число ВИЧ-инфицированных в мире по данным ВОЗ на январь 1997 г.



Очевидно, что официальные данные значительно занижены. Это объясняется главным образом несовершенством эпидемиологического надзора в развивающихся странах. Данные ВОЗ о числе случаев СПИДа, зарегистрированных в разных районах мира к ноябрю 1996 г., приведены в табл. 308.3.

В мире наиболее распространенный путь заражения ВИЧ — гетеросексуальные половые контакты. Это особенно характерно для развивающихся стран, где число ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин примерно одинаково. Однако в ряде стран большую часть ВИЧ-инфицированных составляют гомосексуалисты и инъекционные наркоманы. Эксперты ВОЗ предложили три модели распространения ВИЧ-инфекции в разных странах: 1) ВИЧ-инфекция распространена широко и преимущественно среди лиц с гомосексуальной ориентацией и инъекционных наркоманов; 2) ВИЧ-инфекция распространена широко и преимущественно среди лиц с гетеросексуальной ориентацией; 3) распространенность ВИЧ-инфекции невелика, и заболеваемость в основном обусловлена контактами с людьми, проживающими в странах с широким распространением ВИЧ-инфекции. Первая модель характерна для США, Канады, большинства стран Южной Америки, Западной Европы, Скандинавских стран, Австралии и Новой Зеландии. Однако в большинстве этих стран, включая США, регистрируется все больше случаев передачи ВИЧ при гетеросексуальных половых контактах (см. ниже). Вторая модель характерна для стран Западной, Экваториальной и Южной Африки. Третья модель до последнего времени достаточно точно описывала эпидемиологическую картину ВИЧ-инфекции в Восточной Европе, Индии, Таиланде (и других азиатских странах), Северной Африке, странах Ближнего Востока и некоторых странах Океании, однако сейчас в этих странах наблюдается резкое увеличение темпов развития эпидемии.

Крайне тяжелая эпидемиологическая обстановка, обусловленная широким распространением ВИЧ-инфекции, в настоящее время характерна не только для Западной, Экваториальной и Южной Африки, но и для азиатских стран — в частности, для Таиланда, где в последние годы отмечался быстрый рост заболеваемости. Первый случай ВИЧ-инфек-

ции в Таиланде был зарегистрирован в 1985 г. в Бангкоке при обследовании мужчин (101 человек), занимавшихся проституцией. Поэтому предполагалось, что первую вспышку эпидемии ВИЧ-инфекции в этой стране следует ожидать среди гомосексуалистов. Действительно, результаты ранних эпидемиологических исследований в Таиланде свидетельствовали о том, что широкое распространение ВИЧ-инфекции среди населения страны в целом маловероятно. Так, обследования инъекционных наркоманов, проведенные с 1985 по 1987 г., и проституток, проведенные с 1985 по 1989 г., выявили не более 1% ВИЧ-инфицированных. Однако уже в 1988 г. среди инъекционных наркоманов был отмечен резкий рост доли инфицированных — от 1% в начале года до 32% в августе и 43% в сентябре. Впоследствии эпидемия ВИЧ-инфекции быстро распространилась среди проституток и их клиентов. Это привело к резкому росту заболеваемости среди мужчин, не практикующих в/в введение наркотиков, а затем — среди их жен и любовниц. В настоящее время более 70% всех случаев ВИЧ-инфекции в Таиланде обусловлено передачей вируса при гетеросексуальных половых контактах, основным фактором риска ВИЧ-инфекции в этой стране — половые контакты с проститутками. Высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди юношей 19—23 лет, призванных к прохождению военной службы в Королевской армии и военно-воздушных силах Таиланда (призыв осуществляется по принципу лотереи, всех призывников обязательно обследуют на ВИЧ), свидетельствует о росте заболеваемости среди юношей в целом, что объясняется частыми половыми контактами с проститутками. Распространенность ВИЧ-инфекции среди молодых людей наиболее высока на севере Таиланда, включая провинцию Чиангмай, где она достигает 18%. В результате активной пропаганды презервативов темпы роста эпидемии несколько снизились. В настоящее время и в других азиатских странах, особенно в развивающихся (например, в Индии), наблюдается резкий рост заболеваемости. По прогнозам, к концу нынешнего века распространенность ВИЧ-инфекции в этих странах станет такой же, как в Западной, Экваториальной и Южной Афри-

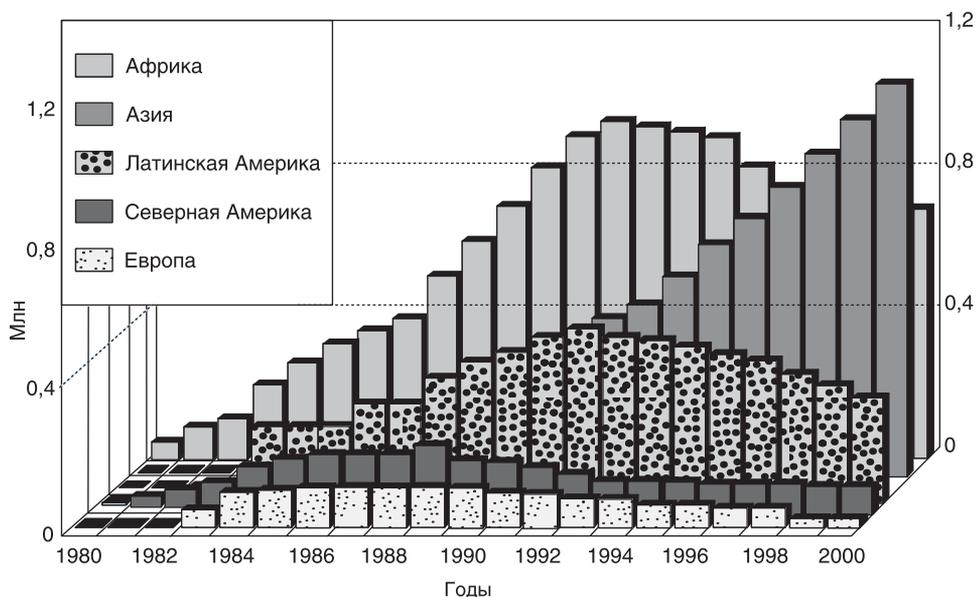


Рисунок 308.8. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди взрослых по данным ВОЗ.

ке, а в начале следующего века эпидемия охватит большую часть населения, чем в этих районах Африки. **СПИД в США.** В настоящее время СПИД является ведущей причиной смерти среди американцев в возрасте 25—44 лет (рис. 308.9). К 1 января 1997 г. в США было зарегистрировано более 570 000 случаев СПИДа у подростков и взрослых (табл. 308.4), более 60% из них уже привели к смерти. С начала эпидемии около 50% всех случаев СПИДа было зарегистрировано среди гомосексуалистов. Хотя заболеваемость СПИДом в этой группе населения ежегодно снижается, до сих пор большинство случаев СПИДа обусловлены заражением ВИЧ при гомосексуальных половых контак-



тах. Прирост числа больных СПИДом среди гомосексуалистов останется высоким и в будущем, поскольку в настоящее время число ВИЧ-инфицированных среди них достаточно велико. Однако последние пять лет в некоторых крупных городах (например, в Нью-Йорке) среди других групп населения (включая инъекционных наркоманов и лиц гетеросексуальной ориентации, особенно женщин) регистрируется больше случаев СПИДа, чем среди гомосексуалистов. Доля ежегодно регистрируемых в США случаев СПИДа, обусловленных заражением при гетеросексуальных контактах, в последнее десятилетие неуклонно возрастает: в середине 80-х гг. она составляла лишь 2%, а в 1995 г. — 15% (рис. 308.10). Распространенность ВИЧ-инфекции и СПИДа в разных штатах неодинакова и зависит от географического положения, этнического состава, численности инъекционных наркоманов и лиц гетеросексуальной ориентации регистрируется в северо-восточных и юго-восточных штатах, особенно среди представителей национальных меньшинств. Распространенность ВИЧ-инфекции и СПИДа среди представителей национальных меньшинств в США непропорционально велика. Хотя негры составляют 12%, а латиноамериканцы — 9% населения США, на их долю приходится соответственно 35 и 18% больных СПИДом взрослых и подростков и 58 и 23% больных СПИДом детей.

К январю 1997 г. в США было зарегистрировано 7629 случаев СПИДа среди детей младше 13 лет, причем более половины из них к этому времени умерли (табл. 308.5). Около 90% этих детей родились от ВИЧ-инфицированных матерей, среди этих женщин примерно 60% были инъекционными наркоманками или имели половую связь с инъекционными наркоманами. В США среди всех женщин, больных СПИДом, инъекционные наркоманки составляют 45% (среди мужчин — 22%); доля женщин, зараженных при гетеросексуальных контактах, составляет 38% (мужчин — всего 3%) (табл. 308.4). На долю больных гемофилией, а также лиц, перенесших переливание крови и ее компонентов или трансплантацию, приходится по 1% всех случаев СПИДа в США. Однако в будущем число случаев СПИДа среди этих больных будет снижаться, поскольку новые случаи заражения ВИЧ через кровь и ее компоненты сейчас регистрируются крайне редко (см. выше).

В настоящее время в США ежегодно регистрируют 40 000 новых случаев СПИДа, и эта величина из года в год остается почти постоянной. С одной стороны, это обусловлено снижением темпов развития эпидемии ВИЧ-инфекции в середине 80-х гг., а с другой — внедрением методов лечения, замедляющих развитие СПИДа (см. ниже). Кроме того, с середины 80-х гг. значительно изменился этнический и социальный состав зараженных (см. ниже).

ВИЧ-инфекция в США. Расчеты, произведенные с учетом числа случаев СПИДа, зарегистрированных Центром по контролю заболеваемости (рис. 308.12), и продолжительности периода между заражением и развитием СПИДа, показали, что в январе 1993 г. в США насчитывалось от 630 000 до 897 000 ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (в том числе 107 000—150 000 женщин), то есть распространенность ВИЧ-инфекции на тот момент составляла 0,3—0,4%. Те же расчеты продемонстрировали снижение ежемесячной заболеваемости среди белых мужчин, особенно старше 30 лет. Напротив, среди женщин, а также среди представителей национальных и расовых меньшинств этот показатель почти не изменился. По данным на январь 1993 г., распространенность ВИЧ-инфекции наиболее высока среди мужчин 25—40 лет, особенно принадлежащих к расовым и национальным меньшинствам. Так, в начале 1993 г. среди негров в возрасте 30—40 лет 3% мужчин и 1% женщин были инфицированы ВИЧ. Данные о распространенности ВИЧ-инфекции среди разных групп населения США в 1993 г. приведены в табл. 308.6.

Распространенность ВИЧ-инфекции и заболеваемость ею в разных группах населения неодинаковы и зависят от места жительства, расы, социального и экономического статуса, возраста, пола и поведения. В одних группах населения показатели заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции относительно стабильны, в других они со временем снижаются или, напротив, повышаются.

Плановое обследование солдат на ВИЧ-1, регулярно проводимое в американской армии, позволяет точно оценить заболеваемость ВИЧ-инфекцией в этой группе населения. Так, за период с 1985 по 1993 г. среди 1 061 768 солдат (3,6 млн человеко-лет) было зарегистрировано 978 случаев заражения ВИЧ, то есть 0,27 на 1000 человеко-лет. В течение всего периода наблюдения число случаев заражения постепенно снижалось: с 1985 по 1987 г. оно составляло 0,43 на 1000 человеко-лет, с 1987 по 1988 г. — уже 0,28 на 1000 человеко-лет, а после 1988 г. — 0,22 на 1000 человеко-лет (100—150 новых случаев в год). Анализ распределения случаев ВИЧ-инфекции среди разных групп солдат показал, что молодые мужчины — представители расовых и национальных меньшинств, а также лица, не состоящие в браке, имеют наиболее высокий риск заражения.

Ценную информацию о распространенности ВИЧ-инфекции в разных группах населения дает обследование на ВИЧ больных, поступающих в приемные отделения кли-

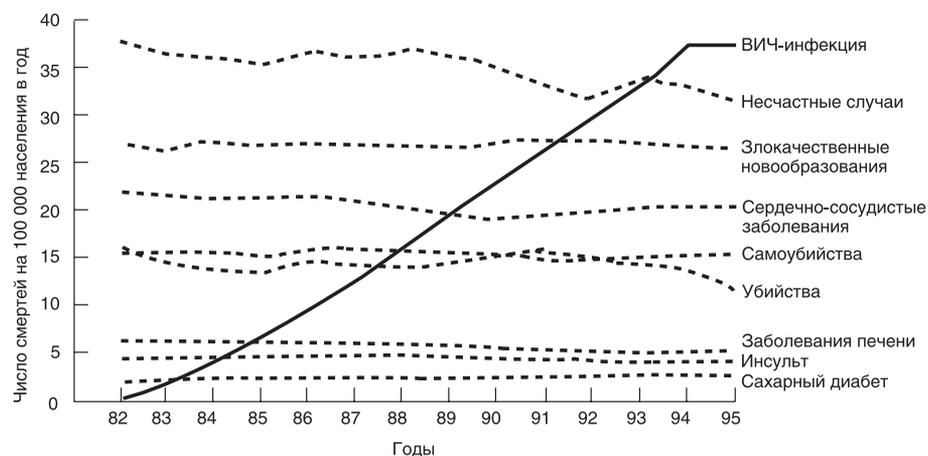


Рисунок 308.9. Причины смерти лиц в возрасте от 25 до 44 лет в США. Данные Центра по контролю заболеваемости, 1997 г.



ник. Пример типичной динамики развития эпидемии среди населения бедных городских кварталов дают исследования, проведенные в больнице Джонса Хопкинса. Если в 1988 г. распространенность ВИЧ-инфекции составляла 6%, то к 1992 г. она достигла 11,4% (из 1606 обследованных больных 183 были инфицированы ВИЧ). При этом среди негров распространенность ВИЧ-инфекции выросла с 10 до 17%, среди негритянок — с 3,8 до 8,5%, среди белых мужчин — с 5,5 до 9,8%, а среди белых женщин — с 1,6 до 1,9%. Число зараженных при гетеросексуальных половых контактах возросло за этот период более чем в 4 раза.

Исследования, проведенные среди бездомных, заключенных и подростков, показали высокую распространенность

ВИЧ-инфекция

2167

ВИЧ-инфекции в этих группах населения. Так, в Сан-Франциско среди обитателей приютов для бездомных и посетителей пунктов бесплатного питания распространенность ВИЧ-инфекции составила 8,5%. При этом у 32% обследованных был выявлен туберкулез, и у 19% ВИЧ-инфицированных туберкулиновые пробы были положительны. При оценке распространенности ВИЧ-инфекции среди заключенных было показано, что в тюрьмах, расположенных в разных штатах, она неодинакова и колеблется от 1% (в штате Орегон) до 8,5% (в штате Мэриленд). Наконец, при анонимном обследовании подростков, проведенном в 130 лечебных учрежде-

Таблица 308.4. Число случаев СПИДа, зарегистрированных в США среди подростков и взрослых к январю 1997 г.

Группы риска	Белые	Негры	Латиноамериканцы	Уроженцы Азии и Океании	Индейцы, эскимосы и алеуты Аляски	Общее число ^а
Гомосексуалисты	188 022 (70%)	58 795 (30%)	36 928 (36%)	2768 (68%)	778 (50%)	287 576 (51%)
Инъекционные наркоманы (мужчины гетеросексуальной ориентации и женщины)	40 494 (11%)	76 527 (38%)	38 621 (38%)	264 (6%)	306 (20%)	146 359 (25%)
Инъекционные наркоманы (гомосексуалисты)	19 590 (7%)	11 568 (6%)	5635 (6%)	120 (3%)	219 (14%)	37 152 (6%)
Больные гемофилией и другими коагулопатиями	3456 (1%)	505 (0%)	389 (0%)	61 (1%)	26 (2%)	4443 (1%)
Лица гетеросексуальной ориентации	11 315 (4%)	26 221 (13%)	11 774 (12%)	296 (7%)	118 (8%)	49 764 (9%)
Лица, перенесшие переливание крови и ее компонентов или трансплантацию	4701 (2%)	1970 (1%)	1002 (1%)	185 (5%)	17 (1%)	7888 (1%)
Другие	9908 (4%)	23 194 (12%)	6904 (7%)	396 (10%)	80 (5%)	40 618 (7%)
Всего	267 487 (47%)	198 780 (35%)	101 253 (18%)	4090 (< 1%)	1544 (< 1%)	573 800 (100%)

Данные Центра по контролю заболеваемости США.

^а Включая 649 лиц неустановленной расовой и национальной принадлежности и 1648 лесбиянок.

Таблица 308.5. Число случаев СПИДа, зарегистрированных в США у детей младше 13 лет к январю 1997 г.

Группы риска	Белые	Негры	Латиноамериканцы	Уроженцы Азии и Океании	Индейцы, эскимосы и алеуты Аляски	Общее число ^а
Больные гемофилией и другими коагулопатиями	157 (11%)	34 (1%)	36 (2%)	3 (7%)	1 (4%)	231 (3%)
Рожденные ВИЧ-инфицированными матерями	1006 (73%)	4201 (95%)	1619 (91%)	27 (66%)	24 (96%)	6891 (90%)
инъекционными наркоманками имевшими половые контакты с мужчинами бисексуальной ориентации	614	2306	1109	8	18	4061
имевшими половые контакты с больными гемофилией	56	52	36	2	—	146
имевшими половые контакты с больными гемофилией	16	5	5	—	—	26
перенесшими переливание крови и ее компонентов или трансплантацию	43	74	31	1	—	149
другими	277	1764	438	16	6	2509
Перенесшие переливание крови и ее компонентов или трансплантацию	183 (13%)	89 (2%)	91 (5%)	10 (24%)	—	373 (5%)
Другие	23 (2%)	85 (2%)	24 (1%)	1 (2%)	—	134 (2%)
Всего	1369 (18%)	4409 (58%)	1770 (23%)	41 (< 1%)	25 (< 1%)	7629 (100%)

Данные Центра по контролю заболеваемости США.

^а Включая 15 детей неустановленной расовой и национальной принадлежности.



ниях 24 городов США, показано, что медиана распространенности ВИЧ-инфекции составила: 0,2% в 22 больницах для подростков, 0,3% в 33 больницах при исправительных учреждениях, 0,5% в 70 венерологических клиниках и 1,1% в 5 центрах для бездомных подростков. Большинство ВИЧ-инфицированных подростков сообщили, что единственным возможным способом заражения были гетеросексуальные половые контакты, однако среди подростков гомосексуальной ориентации доля ВИЧ-инфицированных была наиболее высока.

Распространенность ВИЧ-инфекции и заболеваемость ею среди гомосексуалистов с начала эпидемии значительно изменились. Если в 1982 и 1983 гг. среди всех обратившихся в венерологические клиники Сан-Франциско гомосексуалистов новые случаи ВИЧ-инфекции ежегодно регистрировались примерно у 19%, а ее распространенность в этой группе лиц составляла более 50%, то уже к середине 80-х гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди них снизилась до 1%. Такое снижение заболеваемости обусловлено скорее всего тем, что большая часть гомосексуалистов, ведущих наиболее беспорядочную половую жизнь, были заражены в первые годы эпидемии и в середине 80-х гг. половое поведение гомосексуалистов стало более осторожным. Однако в начале 90-х гг. вновь наметилась тенденция к повышению заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди широко вовлеченных в опасные формы поведения молодых гомосексуалистов, которые не были свидетелями страшных последствий первой волны эпидемии. В Сан-Франциско и Беркли (штат Калифорния) были обследованы на ВИЧ и опрошены 425 юношей 17–22 лет гомосексуальной и бисексуальной ориентации, проводившие свободное время на оживленных улицах, в барах, танцевальных залах и парках. По данным этого исследования, распространенность ВИЧ-инфекции среди них составила 9,4%, причем среди негритянских юношей доля ВИЧ-инфицированных была значительно выше (21,2%), чем среди представителей других расовых и этнических групп. При

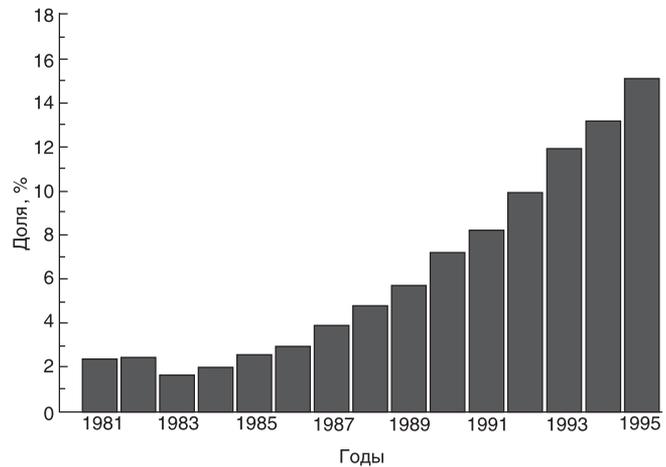


Рисунок 308.10. Доля случаев СПИДа в США, обусловленных заражением при гетеросексуальных половых контактах. Данные Центра по контролю заболеваемости.

опросе выяснилось, что примерно треть обследованных практикуют анальные половые сношения без презерватива, 11,8% в течение последних 6 мес прибегали к в/в введению наркотиков и 70% ВИЧ-инфицированных не знают о своей болезни.

В самом начале эпидемии распространенность ВИЧ-инфекции среди инъекционных наркоманов в разных районах США значительно различалась: в то время как в некоторых крупных городах она доходила до 50% и выше (по данным наркологических центров), в других не было зарегистрировано ни одного случая ВИЧ-инфекции. В целом в северо-восточных штатах США распространенность ВИЧ-инфекции среди инъекционных наркоманов в первые годы эпидемии была значительно выше, чем в западных и юго-западных. Среди наркоманов, проходивших детоксикационную

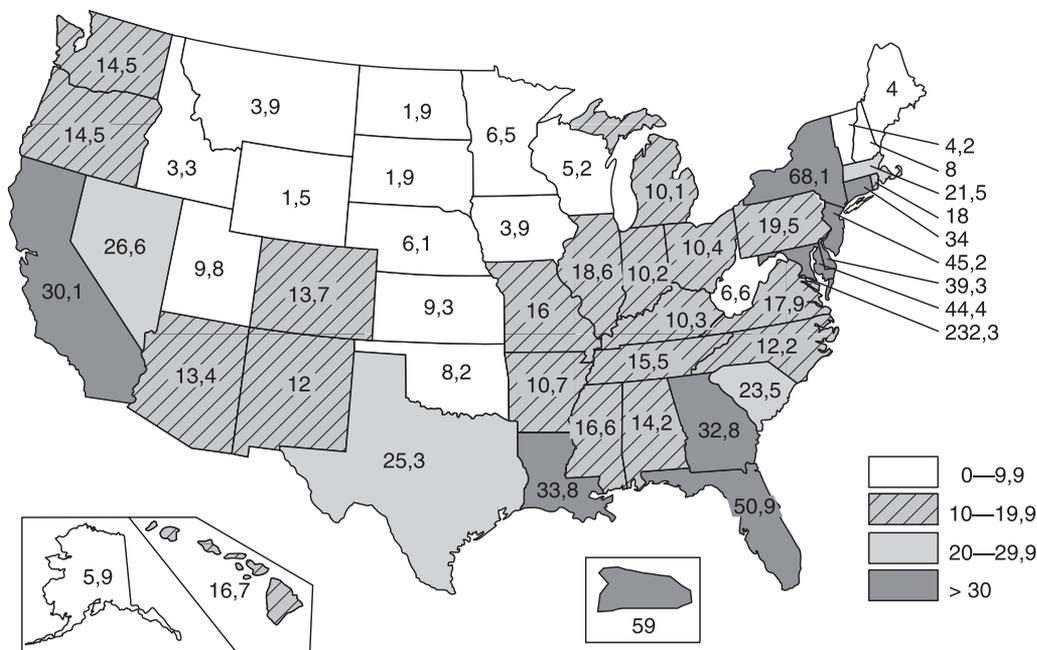


Рисунок 308.11. Число случаев СПИДа на 100 000 населения, зарегистрированных в разных штатах США с января по декабрь 1996 г. CDC HIV/AIDS Surveillance Report, 1996.

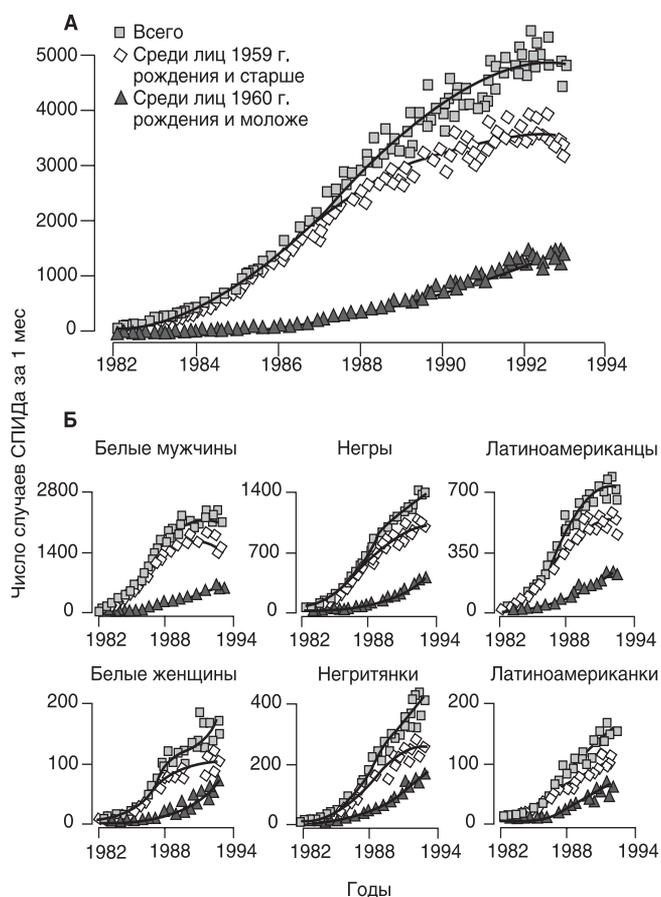


Рисунок 308.12. Число случаев СПИДа, зарегистрированных в США с 1982 по январь 1993 г. А. Общее число. Б. Число случаев в разных группах населения. По осям абсцисс — годы, начиная с 1 января. Rosenberg P. S., 1995.

терапию в больницах Нью-Йорка, в течение ряда лет проводились исследования, позволяющие оценить размах эпидемии в этой группе населения и связь между опасными формами поведения и риском заражения. Так, ретроспективное исследование сывороток, полученных от инъекционных наркоманов в 1978—1983 гг., показало, что заболеваемость среди них в тот период составляла 13 на 100 человеко-лет. По данным обследования инъекционных наркоманов в 1984 г. (141 человек) и 1990—1992 гг. (974 человека), заболеваемость была в 2 раза ниже — 6,6 на 100 человеко-лет. Распространенность ВИЧ-инфекции в этот период существенно не менялась и составляла примерно 50%. Поведение наркоманов в эти годы стало более осторожным, например частота использования общих шприцев снизилась с 51 до 7%, чему немало способствовало внедрение программы обмена шприцев. Исследования, проведенные в разных районах страны среди проституток, показали, что доля ВИЧ-инфицированных колеблется от 0 до 50% и зависит от распространенности инъекционной наркомании среди самих проституток и от распространенности ВИЧ-инфекции среди наркоманов в данном районе.

Данные, поступающие из венерологических больниц, служат важным источником информации о распространенности ВИЧ-инфекции в определенных группах риска. С 1988 по 1992 г. в 80 венерологических клиниках сорока крупных

городов США на ВИЧ было исследовано 552 665 образцов сывороток. Доля ВИЧ-инфицированных среди мужчин гомосексуальной и бисексуальной ориентации составила 33% (от 5 до 52% в разных городах), среди мужчин гетеросексуальной ориентации — 3% (от 0,3 до 11%), среди женщин — 2% (от 0,1 до 11%), среди инъекционных наркоманов гетеросексуальной ориентации — 10% (от 0,5 до 45%). Снижение доли ВИЧ-инфицированных было зарегистрировано в следующих группах обследованных: среди мужчин гомосексуальной и бисексуальной ориентации, особенно среди белых (в 1989 г. доля ВИЧ-инфицированных среди них составила 32%, а в 1992 г. — 22%), среди белых женщин и мужчин гетеросексуальной ориентации (в меньшей степени — среди латиноамериканцев). Однако среди негритянок и негров гетеросексуальной ориентации, а также инъекционных наркоманов гетеросексуальной ориентации, особенно среди инфицированных за весь период наблюдения оставалась постоянной. Результаты этого исследования свидетельствуют о возрастающей роли гетеросексуальных контактов и инъекционной наркомании в распространении ВИЧ-инфекции, особенно среди представителей расовых меньшинств.

Итак, ВИЧ-инфекция (как и все заболевания, передающиеся половым путем) распространяется среди разных слоев населения США с неодинаковой скоростью. Не вызывает сомнений, что наиболее высокий риск ВИЧ-инфекции сопряжен с опасными формами поведения. Однако увеличение числа ВИЧ-инфицированных среди лиц гетеросексуальной ориентации (особенно среди половых партнеров инъекционных наркоманов), новорожденных, зараженных ВИЧ-инфицированными матерями, подростков и лиц из малообеспеченных слоев (особенно среди представителей национальных и расовых меньшинств) свидетельствует о том, что эпидемия ВИЧ-инфекции представляет серьезную угрозу здоровью населения США в целом.

ПАТОГЕНЕЗ

Характерное проявление ВИЧ-инфекции — тяжелый иммунодефицит, обусловленный прогрессирующим снижением

Таблица 308.6. Распространенность ВИЧ-инфекции в США в январе 1993 г.^a

Группы населения	Число ВИЧ-инфицированных, тысячи	Распространенность ВИЧ-инфекции среди лиц 18—59 лет, %
Мужчины		
Белые	255 (248—370)	0,49 (0,48—0,70)
Негры	184 (176—236)	2,29 (2,20—2,91)
Латиноамериканцы	97 (91—131)	1,44 (1,37—1,87)
Мужское население в целом	536 (523—747)	0,78 (0,77—1,04)
Женщины		
Белые	25 (23—34)	0,05 (0,04—0,06)
Негритянки	67 (63—82)	0,74 (0,69—0,90)
Латиноамериканки	24 (21—32)	0,34 (0,31—0,45)
Женское население в целом	116 (107—150)	0,16 (0,15—0,20)
Население в целом	652 (630—897)	0,47 (0,46—0,62)

^a Расчет произведен на основании заболеваемости СПИДом с учетом возможных сроков от момента заражения до развития СПИДа. Rosenberg P. S., 1995.



числа Т-хелперов и их функциональной недостаточностью. Избирательное поражение этих клеток при ВИЧ-инфекции объясняется наличием на их поверхности молекул CD4, которые служат рецепторами ВИЧ. Относительно недавно показано, что для слияния ВИЧ-1 с клеткой-хозяином необходимо связывание вируса не только с молекулами CD4, но и с другими мембранными молекулами — корецепторами ВИЧ, которые входят в суперсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками (гл. 305). Один из них — CXCR4 (фузин) — служит корецептором штаммов ВИЧ-1, тропных к Т-лимфоцитам, другой — CCR5 — корецептором штаммов ВИЧ-1, тропных к макрофагам. Хотя в культуре клеток действие ВИЧ на лимфоциты CD4 изучено достаточно хорошо, механизмы поражения лимфоцитов *in vivo* во многом неясны. Хорошо известно, что снижение числа лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции (см. ниже) повышает риск оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований и других заболеваний, отнесенных к диагностическим критериям СПИДа. Однако некоторые проявления СПИДа (например, саркому Капоши и неврологические нарушения) нельзя объяснить лишь недостаточностью лимфоцитов CD4, поскольку они иногда возникают и до развития выраженного иммунодефицита.

ВИЧ-инфекция протекает как сложный многоступенчатый процесс, зависящий от многих факторов, которые к тому же различны на разных ее стадиях. Поэтому для понимания патогенеза ВИЧ-инфекции важно рассмотреть ее типичное течение (рис. 308.13).

Острая лихорадочная фаза: первичная виремия и диссеминация вируса

Хотя не вызывает сомнений, что основные мишени ВИЧ — это лимфоциты CD4 и клетки моноцитарно-макрофагального ростка, не установлено, какие клетки становятся первыми мишенями вируса. Не исключено, что ими могут быть дендритные клетки. Недавние исследования показали, что они способны фиксировать ВИЧ на своей поверхности и переносить его к лимфоцитам CD4. Кроме того, сами дендритные клетки могут быть восприимчивы к заражению ВИЧ, поскольку на их поверхности также находятся молекулы CD4. В ряде исследований показано, что активная репродукция ВИЧ происходит в синцитии, образованном дендритными клетками и лимфоцитами CD4. Данные, полученные на экспериментальных моделях ВИЧ-инфекции, также подтверждают возможность заражения дендритных клеток. Так, после контакта вируса иммунодефицита обезьян со слизистой макак в последней обнаруживают зараженные клетки Лангерганса (разновидность дендритных клеток кожи и слизистых). Это свидетельствует, хотя и косвенно, что дендритные клетки слизистых человека (например, влагалища, наружных половых органов, прямой кишки, рта) также могут заразиться при контакте с ВИЧ-инфицированными спермой, влагалищным отделяемым или грудным молоком. В зависимости от механизмов и путей заражения распространение вируса на ранних стадиях ВИЧ-инфекции имеет некоторые особенности. При непосредственном попадании зараженного материала в кровь вирусы и инфицированные клетки оседают в селезенке, лимфоузлах и других лимфоидных органах. Кроме того, свободный ВИЧ захватывают дендритные клетки крови и также переносят его в лимфоидные органы. После попадания вируса на слизистые он заражает находящиеся там дендритные клетки или фиксируется на их поверхности, после чего эти клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы. Попав тем или иным путем в лимфоидные органы, ВИЧ заражает находящиеся там лимфоциты CD4.

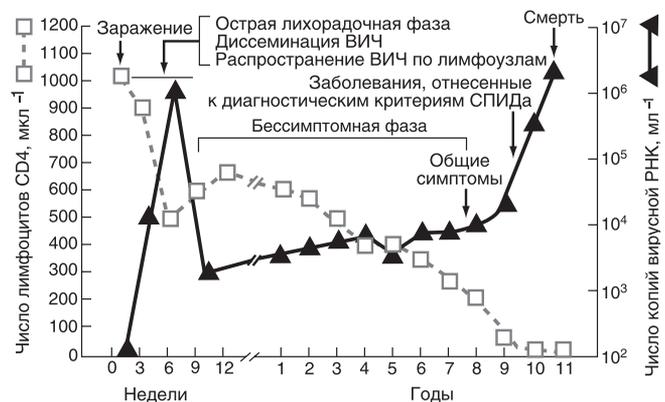


Рисунок 308.13. Динамика изменения числа лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК в сыворотке при ВИЧ-инфекции. Fauci A. S. et al., 1996.

Активная репродукция ВИЧ в лимфоцитах CD4 предшествует развитию иммунного ответа на вирус, поэтому она приводит к быстрому нарастанию виремии, которая обычно сохраняется несколько недель (рис. 308.13). В течение этого периода происходит гематогенная диссеминация ВИЧ, прежде всего в лимфоидные органы, а также в ЦНС и другие органы и ткани. В крови больных с выраженной симптоматикой острой лихорадочной фазы обнаруживают высокую концентрацию ВИЧ. Однако даже в отсутствие симптоматики происходит диссеминация вируса в отдаленные лимфоузлы, что свидетельствует о присутствии ВИЧ в крови. Пока неизвестно, есть ли корреляция между выраженностью виремии в течение первых недель после заражения и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции. Однако сохранение выраженной виремии через 12 мес после заражения свидетельствует о неблагоприятном прогнозе (см. ниже).

Бессимптомная фаза: хроническая персистенция ВИЧ

ВИЧ-инфекция отличается от большинства других вирусных инфекций рядом уникальных особенностей: 1) даже выраженный клеточный и гуморальный иммунный ответ, развивающийся в течение острой лихорадочной фазы (см. ниже), не приводит к полному уничтожению ВИЧ; 2) ВИЧ-инфекция практически никогда не приводит к смерти в острой лихорадочной фазе; 3) инфекция приобретает хронический характер и в результате длительной персистенции и репродукции вируса неуклонно прогрессирует, в итоге приводя к развитию СПИДа. Последнее отличие — самое главное. На всем протяжении ВИЧ-инфекции можно выявить виремию или репродукцию ВИЧ в лимфоузлах. При инфекциях, вызванных другими вирусами, персистенция возбудителя в большинстве случаев продолжается в течение ограниченного времени, после выздоровления вирус исчезает из организма, а сформировавшийся противовирусный иммунитет препятствует повторному заражению. Некоторые вирусы, например вирус простого герпеса (гл. 184), пожизненно персистируют в организме, однако большую часть времени находятся в латентной форме, что совпадает с периодами бессимптомного течения инфекции. При ВИЧ-инфекции, напротив, репликация вируса происходит и в течение бессимптомной фазы (см. ниже). Наконец, вирусы гепатитов В и С (гл. 297), которые так же, как и ВИЧ, способны вызвать хро-



ническую инфекцию, отличаются от ВИЧ тем, что не поражают иммунную систему.

Одна из причин неэффективности иммунного ответа на ВИЧ — высокая генетическая изменчивость вируса, позволяющая ВИЧ длительно персистировать в организме. Неэффективность иммунного ответа в острой лихорадочной фазе обусловлена, по-видимому, иными причинами, поскольку с момента заражения до начала бессимптомной фазы геном ВИЧ не претерпевает значительных изменений. С помощью молекулярно-генетических исследований показано, что клоны цитотоксических лимфоцитов CD8, наиболее активно пролиферирующие в острой лихорадочной фазе и, вероятно, обладающие высоким сродством к ВИЧ, вскоре исчезают. Это не связано с генетической изменчивостью ВИЧ, поскольку распознаваемые лимфоцитами антигенные детерминанты ВИЧ остаются неизменными. Более того, цитотоксические лимфоциты CD8, распознающие те же антигенные детерминанты ВИЧ, но пролиферирующие менее активно, обнаруживаются в крови в течение длительного времени и, по-видимому, частично подавляют репродукцию ВИЧ. В экспериментах на мышах, зараженных вирусом лимфоцитарного хориоменингита, показано, что при выраженной вирусемии специфичные к вирусу цитотоксические лимфоциты CD8 сначала активно пролиферируют, а затем исчезают. Возможно, исчезновение таких лимфоцитов CD8 при ВИЧ-инфекции обусловлено тем, что при высокой концентрации ВИЧ и его антигенов в крови происходит насыщение этими антигенами антигенпредставляющих клеток лимфоидных органов (см. ниже).

Еще одна причина неэффективности иммунного ответа на ВИЧ кроется в том, что часть зараженных клеток несет вирус в латентной форме и такие клетки не распознаются специфичными к ВИЧ цитотоксическими лимфоцитами CD8. Кроме того, в острой лихорадочной фазе и в начале бессимптомной фазы цитотоксические лимфоциты CD8 и их предшественники накапливаются в крови, где большая часть зараженных клеток содержит вирус в латентной форме, в то время как репродукция ВИЧ происходит в лимфоидных органах. Таким образом, зараженные клетки крови беспрепятственно распространяются по всему организму и оседают в лимфоидных органах, где происходит репродукция вируса, приводящая к заражению новых клеток, вирусемии и выходу клеток, несущих ВИЧ в латентной форме, в кровь.

Динамика репродукции ВИЧ. Во время бессимптомной фазы заболевания очень трудно выделить вирус в культуре лимфоцитов, поэтому до внедрения чувствительных методов выявления вирусной РНК считали, что репродукция вируса на этой стадии практически не происходит. Однако с помощью методов ПЦР и гибридизации *in situ* репродукция вируса и вирусемия были обнаружены на всех стадиях заболевания. Данные об изменении числа вирусов и лимфоцитов CD4 в крови у ВИЧ-инфицированных, полученные в ходе клинических испытаний новых антиретровирусных средств (ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ), легли в основу математических моделей, описывающих динамику репродукции ВИЧ. Через 2 нед после назначения этих препаратов концентрация вирусной РНК в плазме снижается на 99%. Число лимфоцитов CD4 в крови при этом возрастает, что свидетельствует о непосредственной связи между репродукцией ВИЧ и гибелью лимфоцитов CD4. Однако нельзя исключить и того, что при снижении вирусемии начинается массовый выход лимфоцитов CD4 из лимфоидных органов в кровь. Расчеты, произведенные с помощью этих моделей, показали, что медиана времени циркуляции ВИЧ и зараженных лимфоцитов CD4, в которых идет ре-

ВИЧ-инфекция

2171

продукция вируса, составляет соответственно около 6 ч и 40 ч, минимальная продолжительность жизненного цикла ВИЧ *in vivo* — 29 ч, а средняя — 62 ч. Быстрое появление в крови ВИЧ-инфицированных новых штаммов вируса также свидетельствует о высокой скорости обновления как популяции ВИЧ, так и популяции зараженных клеток. С помощью математических моделей было также показано, что при постоянных уровне вирусемии и числе зараженных лимфоцитов CD4 в кровь ежедневно попадает и выводится 10^{10} вирусов. В других исследованиях показано, что снижение вирусемии под действием антиретровирусных препаратов коррелирует с замедлением репродукции ВИЧ в лимфатических узлах.

Концентрация вирусной РНК в крови, обычно стабилизирующаяся через 6–12 мес после начала острой лихорадочной фазы, служит важным прогностическим признаком: чем она выше, тем быстрее будет прогрессировать ВИЧ-инфекция. На протяжении бессимптомной фазы число вирусов в крови остается почти неизменным, однако на поздних стадиях ВИЧ-инфекции оно резко возрастает. Определение числа вирусов в крови имеет не только прогностическое значение — от этого показателя в значительной мере зависит тактика лечения (см. ниже).

Уменьшение числа лимфоцитов CD4. В течение бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции содержание лимфоцитов CD4 в крови снижается (за редкими исключениями), однако скорость этого снижения у разных больных неодинакова. Чем быстрее снижается число лимфоцитов, тем хуже прогноз. Одновременная оценка концентрации вирусной РНК в крови и скорости снижения числа лимфоцитов CD4 позволяет с высокой точностью предсказать характер дальнейшего течения ВИЧ-инфекции и сроки развития СПИДа.

Развернутая стадия: СПИД

Через некоторое время, обычно через несколько лет после начала болезни, число лимфоцитов CD4 снижается до 200 мкл^{-1} , что сопряжено с высоким риском развития оппортунистических инфекций и других заболеваний, отнесенных к диагностическим критериям СПИДа. Поэтому в настоящее время всем больным с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} ставят диагноз СПИДа (табл. 308.1). У половины ВИЧ-инфицированных СПИД развивается через 10 лет после начала острой лихорадочной фазы. Развитию СПИДа обычно (но не всегда) предшествует появление общих симптомов или других клинических проявлений ВИЧ-инфекции (табл. 308.2). Число лимфоцитов CD4 при СПИДе продолжает снижаться, и большинство больных умирают от оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований (см. ниже). Однако нередки случаи, когда при падении числа лимфоцитов CD4 до крайне низких значений (10 мкл^{-1} и ниже) больные живут еще несколько месяцев, а иногда и более года; благодаря интенсивной антиретровирусной терапии и профилактике оппортунистических инфекций такие случаи встречаются все чаще.

Длительное выживание при ВИЧ-инфекции и ее замедленное прогрессирование

По мере накопления данных о вариантах течения ВИЧ-инфекции определения понятий «длительное выживание при ВИЧ-инфекции» и «замедленное прогрессирование ВИЧ-инфекции» меняются. Согласно результатам одного из проспективных исследований, у 13% ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов и мужчин бисексуальной ориентации, зараженных в молодом возрасте, СПИД развился только через 20 лет и более. В настоящее время о *длительном выживании*



при ВИЧ-инфекции говорят в тех случаях, когда больные живут не менее 10—15 лет после заражения. У большинства этих больных наблюдаются иммунодефицит и заболевания, отнесенные к диагностическим критериям СПИДа. У некоторых из них число лимфоцитов CD4, упав до 200 мкл^{-1} и ниже, остается неизменным в течение нескольких лет. Стабилизации числа лимфоцитов CD4 и увеличению продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных способствуют антиретровирусное лечение и профилактика оппортунистических инфекций. Не исключено также, что характер течения ВИЧ-инфекции зависит от вирулентности штамма (она может быть низкой в момент заражения или снизиться потом), силы и типа иммунного ответа на вирус, а также от генетических факторов, определяющих индивидуальные особенности больных.

В тех случаях, когда в отсутствие антиретровирусного лечения число лимфоцитов CD4 не снижается и остается нормальным в течение 10 и более лет после заражения, говорят о замедленном прогрессировании ВИЧ-инфекции. Такое течение болезни наблюдается менее чем у 5% всех ВИЧ-инфицированных. Концентрация вирусной РНК в крови у этих больных на протяжении многих лет остается низкой, иммунологические нарушения отсутствуют (по результатам кожных проб, реакции бласттрансформации лимфоцитов), структура лимфоидных органов сохраняется нормальной (по результатам биопсии). При этом у большинства больных длительно сохраняется выраженный клеточный и гуморальный иммунный ответ на ВИЧ. Однако штаммы ВИЧ, обнаруживаемые у этих больных, обычно не имеют каких-либо особенностей. Лишь в некоторых случаях вирусы имеют генетические дефекты. Так, при обследовании пяти больных с замедленным прогрессированием ВИЧ-инфекции у одного был выделен вирус с мутацией гена *nef*. В Австралии описан случай заражения шести больных при переливании крови и ее компонентов от донора с замедленным прогрессированием ВИЧ-инфекции. В течение 10—14 лет число лимфоцитов CD4 у этих больных оставалось нормальным, а клинические проявления ВИЧ-инфекции отсутствовали. Штаммы ВИЧ, выделенные у донора и зараженных реципиентов, имели сходные генетические дефекты — делецию двух участков гена *nef*, один из которых перекрывается с областью U3 (рис. 308.4). Особенности организма (в том числе генетические), определяющие характер течения ВИЧ-инфекции, пока неизвестны. Одной из причин замедленного прогрессирования ВИЧ-инфекции может быть дефект корцептора CCR5, обеспечивающего прикрепление тропных к макрофагам штаммов ВИЧ-1. Недавние исследования показали, что доля гетерозиготных носителей мутантного гена CCR5 среди больных с таким течением ВИЧ-инфекции значительно выше, чем среди остальных ВИЧ-инфицированных. Другой возможной причиной замедленного прогрессирования ВИЧ-инфекции является выраженный и длительно сохраняющийся клеточный иммунный ответ на вирус. Однако остается неизвестным, почему у остальных ВИЧ-инфицированных выраженный клеточный иммунный ответ сохраняется лишь в течение острой лихорадочной фазы и не мешает прогрессированию заболевания. Вероятно, замедленное прогрессирование ВИЧ-инфекции обусловлено разными причинами: это могут быть как генетические дефекты вируса, так и индивидуальные особенности больных.

Лимфоидные органы

Большинство данных о патогенезе ВИЧ-инфекции получено с помощью исследования плазмы и клеток крови. Одна-

ко наиболее полное представление о механизмах поражения иммунной системы дает исследование лимфоидных органов, поскольку именно в них происходит репродукция ВИЧ (см. выше) и сосредоточена большая часть лимфоцитов (в крови содержится только около 2% всех лимфоцитов организма).

В острой лихорадочной фазе или в начале бессимптомной фазы у большинства ВИЧ-инфицированных наблюдается увеличение лимфоузлов, которое часто приобретает характер персистирующей генерализованной лимфаденопатии. Увеличение лимфоузлов — это следствие иммунного ответа на ВИЧ, сопровождающегося активацией и пролиферацией лимфоцитов и гиперплазией лимфатических фолликулов. Вовлечение лимфоузлов в патологический процесс характерно для подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных — даже для тех, у кого увеличение лимфоузлов не обнаруживается. Существует мнение, что персистирующая генерализованная лимфаденопатия обусловлена выраженным иммунным ответом на ВИЧ и поэтому служит благоприятным прогностическим признаком. Однако длительное наблюдение за ВИЧ-инфицированными показывает, что выраженность лимфаденопатии не влияет на течение и прогноз ВИЧ-инфекции.

Одновременное исследование крови и лимфоидных органов (определение провируса с помощью ПЦР, вирусной РНК с помощью ПЦР и гибридизации *in situ* в сочетании со световой и электронной микроскопией) в ходе длительного наблюдения за ВИЧ-инфицированными позволило расширить представления о патогенезе ВИЧ-инфекции и выявить лабораторные признаки, характерные для разных фаз заболевания. В начале бессимптомной фазы (число лимфоцитов CD4 превышает 500 мкл^{-1}) концентрация вирусной РНК в плазме обычно невелика, зараженных лимфоцитов CD4 в крови очень мало, вирусные гены в этих клетках экспрессируются крайне слабо. При гистологическом исследовании лимфоузлов видны скопления вирусов на выростах клеточной мембраны фолликулярных дендритных клеток герминативных центров (рис. 308.14, А); в паракортикальной зоне и, в меньшей степени, в герминативных центрах имеются единичные лимфоциты, цитоплазма которых содержит вирусную РНК (рис. 308.14, Б). По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции количество лимфоцитов, экспрессирующих вирусные гены, в лимфоузлах увеличивается. Гистологическое исследование лимфоузлов больных с ВИЧ-инфекцией и макак, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян, показывает, что герминативные центры формируются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции — при переходе острой лихорадочной фазы в бессимптомную. Формирование герминативных центров обусловлено главным образом пролиферацией В-лимфоцитов лимфатических фолликулов. Кроме того, в ходе иммунного ответа на ВИЧ в лимфатические фолликулы мигрируют В-лимфоциты, а также лимфоциты CD4 и CD8. Вырабатываемые антитела связываются с ВИЧ, в результате чего способность фолликулярных дендритных клеток к захвату вирусов резко возрастает, поскольку на поверхности этих клеток находятся рецепторы С3 и Fc-фрагмента IgG. Это способствует быстрому удалению вирусов из крови в конце острой лихорадочной фазы. Захват вирусов фолликулярными дендритными клетками в течение бессимптомной фазы, по-видимому, идет постоянно: в то время как одни вирусы отрываются от поверхности этих клеток (например, при контакте с лимфоцитами CD4), другие прикрепляются, занимая освободившиеся места связывания ВИЧ. Поскольку репродукция ВИЧ также идет постоянно, скопления вирусов на выростах фолликулярных дендритных клеток сохраняются на всем протяжении бессимптомной фазы.

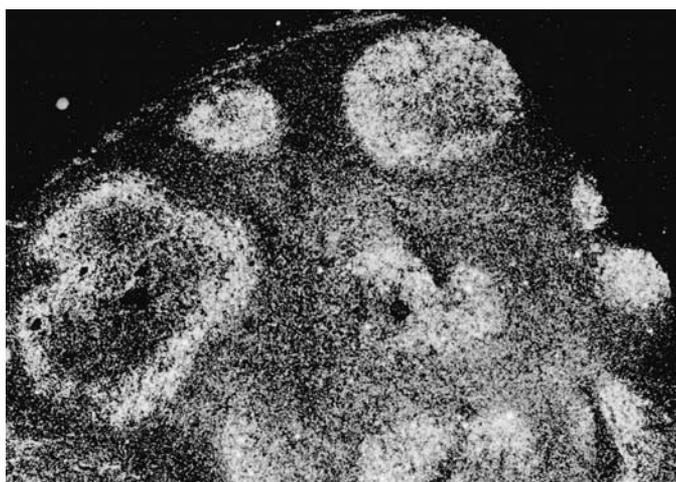


На ранних стадиях ВИЧ-инфекции структура герминативных центров не нарушена, при электронной микроскопии обнаруживают окруженные лимфоцитами фолликулярные дендритные клетки, причем выросты последних образуют сеть, в ячейках которой и лежат лимфоциты (рис. 308.14, В). Несмотря на то что выросты фолликулярных дендритных клеток усеяны вирусами, структура этих клеток не изменена. Даже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ВИЧ крайне редко заражает фолликулярные дендритные клетки, лишь в отдельных случаях удалось показать отпочковывание вирусов от этих клеток. Захват и депонирование антигенов фолликулярными дендритными клетками — неотъемлемая часть нормального иммунного ответа. Эти клетки представляют депонированный антиген В-лимфоцитам, тем самым участвуя в развитии иммунного ответа и формировании иммунологической памяти. Однако депонирование ВИЧ приводит к

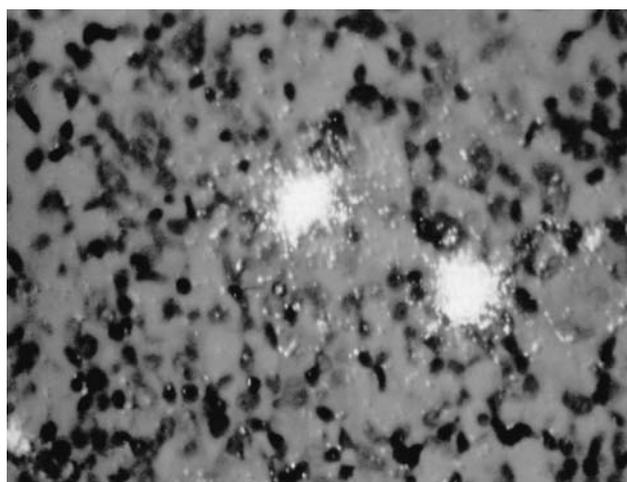
ВИЧ-инфекция

2173

длительной активации клеток и синтезу провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ФНО и ИЛ-6. Эти цитокины, в свою очередь, вызывают активацию зараженных лимфоцитов и таким образом запускают репродукцию ВИЧ (см. ниже). Вирусы, покрытые нейтрализующими антителами и прикрепившиеся к фолликулярным дендритным клеткам, сохраняют способность к заражению лимфоцитов CD4. Поэтому лимфоциты CD4 заражаются при миграции в герминативные центры лимфоидных органов для взаимодействия с В-лимфоцитами и участия в развитии гуморального иммунного ответа на ВИЧ. Таким образом, нормальная реакция иммунной системы на ВИЧ, направленная на формирование иммунного ответа и уничтожение вируса, на самом деле способствует развитию ВИЧ-инфекции.



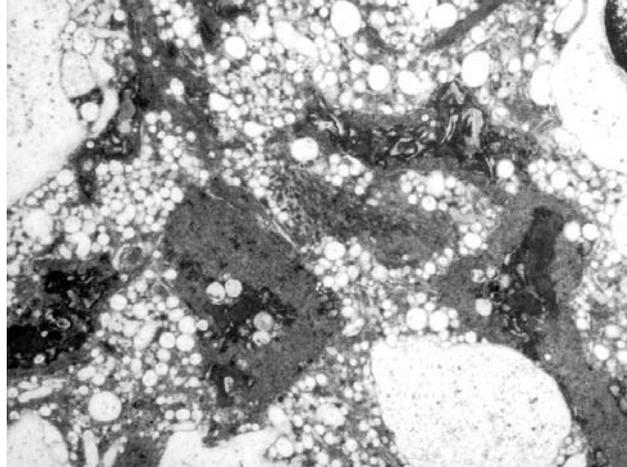
А



Б



В



Г

Рисунок 308.14. ВИЧ в лимфоузлах. А. Шейный лимфоузел в бессимптомной фазе ВИЧ-инфекции (время незначительная). Гибридизация *in situ* с использованием вирусной РНК, меченой флуоресцентной меткой, увеличение $\times 25$. В герминативных центрах (светлые участки) находится огромное количество вирусов, которыми усеяны выросты клеточной мембраны фолликулярных дендритных клеток. Б. Зараженные ВИЧ клетки паракортикальной зоны. Гибридизация *in situ* с использованием вирусной РНК, меченой радиоактивным изотопом, увеличение $\times 250$. Видны две клетки, содержащие вирусную РНК. В. Фолликулярная дендритная клетка шейного лимфоузла в бессимптомной фазе ВИЧ-инфекции (электронная микроскопия, увеличение $\times 1920$). Видны ядрышко и окружающие клетку лимфоциты. При еще большем увеличении можно увидеть, что многочисленные выросты фолликулярных дендритных клеток контактируют с лимфоцитами. Г. Распадающиеся фолликулярные дендритные клетки шейного лимфоузла больного СПИДом (электронная микроскопия, увеличение $\times 3744$). Из-за массовой гибели фолликулярных дендритных клеток на поздних стадиях ВИЧ-инфекции лимфоузлы утрачивают способность захватывать и накапливать ВИЧ. Pantaleo G. et al., N. Engl. J. Med., 328:327, 1993.





играет важнейшую роль в уничтожении накопившихся в избытке или дефектных клеток, обеспечивая тем самым контроль за клеточной пролиферацией при развитии нормального иммунного ответа (гл. 305). Однако при ВИЧ-инфекции апоптоз служит одной из причин массовой гибели лимфоцитов, в том числе незараженных. Известно, что для индукции апоптоза требуется активация клеток. Полагают, что при ВИЧ-инфекции активацию лимфоцитов CD4, приводящую к их апоптозу, вызывают два сигнала. Один из них — перекрестное связывание молекул CD4 вирусными гликопротеидами gp120, находящимися в свободной форме или в комплексе с антителами к ним. Второй — связывание антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов с антигеном или суперантигеном (см. ниже и гл. 305). Отсюда следует, что апоптоз лимфоцитов CD4 не обязательно связан с их заражением ВИЧ. В то же время не исключено, что заражение также вызывает апоптоз, поскольку оно приводит к нарушению процесса активации тирозинкиназ. Многочисленные данные, в том числе полученные при гистологическом исследовании лимфоидных органов, свидетельствуют, что при ВИЧ-инфекции апоптозу подвергаются не только лимфоциты CD4, но и лимфоциты CD8 и В-лимфоциты. При этом доля клеток, подвергающихся апоптозу, зависит не от числа зараженных лимфоцитов или стадии ВИЧ-инфекции, а от числа активированных лимфоцитов. Возможно, апоптоз выполняет роль неспецифического компенсаторного механизма, направленного на уничтожение избытка активированных лимфоцитов. Однако при этом он является одной из причин иммунологических нарушений, характерных для ВИЧ-инфекции.

Суперантигены. Существует предположение, что *суперантигены* ВИЧ или других микроорганизмов также участвуют в патогенезе ВИЧ-инфекции. В отличие от обычных антигенов, фрагменты которых связываются с пептидсвязывающими участками HLA и с переменными участками α - и β -цепей (антигенсвязывающими центрами) антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов, суперантигены непосредственно связываются с боковыми поверхностями α -цепей HLA и переменных участков β -цепей антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов (гл. 305). В зависимости от строения переменных участков β -цепи антигенраспознающих рецепторов выделяют 24 семейства Т-лимфоцитов. Считается, что каждый суперантиген связывается только с β -цепями определенного семейства, а следовательно, и со всеми Т-лимфоцитами, имеющими такие β -цепи. Таким образом, суперантиген способен связаться с большим числом Т-лимфоцитов (до 20%), в то время как обычный антиген — не более чем с 0,01%. В зависимости от функционального состояния Т-лимфоцитов последствия их связывания с суперантигеном могут быть разными: активация, потеря способности к активации или гибель. До настоящего времени обнаружить суперантиген ВИЧ не удалось; нет убедительных данных и о том, что при ВИЧ-инфекции снижается число Т-лимфоцитов, антигенраспознающие рецепторы которых несут β -цепи определенного семейства. Однако не исключено, что в патогенезе ВИЧ-инфекции играют роль суперантигены микроорганизмов, вызывающие активацию большого числа Т-лимфоцитов, что повышает их восприимчивость к заражению ВИЧ (см. выше).

Аутоиммунные нарушения. Постоянная активация клеток иммунной системы служит одной из причин аутоиммунных нарушений, характерных для ВИЧ-инфекции. Хотя аутоиммунные заболевания при ВИЧ-инфекции развиваются редко, отдельные аутоиммунные нарушения, по-видимому, лежат в основе различных клинических проявлений ВИЧ-инфекции (см. ниже). Чаще всего вырабатываются антитела к

лимфоцитам, реже — к тромбоцитам и нейтрофилам. Антитела к тромбоцитам, по-видимому, способствуют тромбоцитопении. У ВИЧ-инфицированных выявлены также антинуклеарные антитела, антитела к кардиолипину, ИЛ-2, молекулам CD4, CD43, HLA классов I и II и некоторым сывороточным белкам: альбумину, иммуноглобулинам, тиреоглобулину. Показано, что антитела к гликопротеидам внешней оболочки ВИЧ (gp120 и gp41) связываются и с определенными участками HLA классов I и II. Возможно, эти антитела опосредуют антителозависимую клеточную цитотоксичность (гл. 305), приводящую к лизису клеток, несущих HLA. Образование аутоантител может быть обусловлено сходством строения вирусных белков и аутоантигенов. Действительно, при сравнении гликопротеидов внешней оболочки ВИЧ с ИЛ-2 и HLA классов I и II были обнаружены гомологичные аминокислотные последовательности.

Факторы, усиливающие экспрессию генов ВИЧ. В патогенезе ВИЧ-инфекции участвует множество эндогенных и экзогенных факторов, усиливающих экспрессию вирусных генов, что тесно связано с активацией клеток. Основные эндогенные факторы — цитокины (см. ниже). Среди экзогенных факторов ведущая роль отводится другим патогенным микроорганизмам. Показано, что одновременное заражение клеток ВИЧ и другими вирусами (вирусом простого герпеса типа 1, цитомегаловирусом, герпесвирусом человека типа 6, вирусом Эпштейна—Барр, вирусом гепатита В, аденовирусами, вирусом ложного бешенства и Т-лимфотропным вирусом человека типа 1) или их отдельными генами приводит к усилению экспрессии генов ВИЧ. Другие микроорганизмы, например микоплазмы, также усиливают экспрессию. Наиболее распространенная среди ВИЧ-инфицированных оппортунистическая инфекция — туберкулез (см. ниже и гл. 171). Известно, что ВИЧ-инфекция повышает риск активного туберкулеза и, наоборот, туберкулез ускоряет течение ВИЧ-инфекции. Развитие активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных сопровождается повышением, а его лечение, напротив, снижением концентрации вирусной РНК в крови. Выход вирусов в кровь обусловлен активацией лимфоцитов, вызванной антигенами *Mycobacterium tuberculosis*. Подтверждением этому служат результаты исследований *in vitro*, которые показывают, что добавление туберкулина к культуре лимфоцитов, полученных от ВИЧ-инфицированных с положительными туберкулиновыми пробами, приводит к активации лимфоцитов и значительно стимулирует репродукцию ВИЧ. Преходящая вирусемия, наблюдаемая у ВИЧ-инфицированных после вакцинации (например, столбнячным анатоксином, противогриппозной или пневмококковой вакциной), также свидетельствует о важной роли антигенной стимуляции в усилении репродукции ВИЧ.

Цитокины

Эти вещества играют важнейшую роль в регуляции функций иммунной системы. Они оказывают преимущественно паракринное и аутокринное действие. С одной стороны, многие цитокины действуют на клетку сходным образом, а с другой — каждый из них способен действовать на разные типы клеток. Секретция цитокинов, контролирующая развитие иммунного ответа, в отсутствие антигенной стимуляции поддерживается на низком и относительно постоянном уровне. Контакт клеток иммунной системы с антигенами приводит к усилению продукции цитокинов (гл. 305). В исследованиях *in vitro* показано, что цитокины, контролирующие иммунный ответ, способны влиять на экспрессию вирусных



генов и репродукцию ВИЧ. В этих исследованиях использовали первичные культуры клеток (моноцитов и Т-лимфоцитов), зараженных вирусом *in vitro* или полученных от ВИЧ-инфицированных, а также культуры зараженных ВИЧ перивиаемых клеток (трансформированных моноцитов и Т-лимфоцитов). Изменение экспрессии генов ВИЧ оценивали на фоне стимуляции продукции цитокинов в культурах клеток или добавления к этим культурам экзогенных цитокинов. Действие цитокинов на зараженные ВИЧ клетки (так же, как и на нормальные) может быть аутокринным и паракринным, при этом многие цитокины, влияющие на репродукцию ВИЧ, действуют синергично. Показано, что добавление к культурам клеток ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО α , ФНО β , М-КСФ и ГМ-КСФ стимулирует репродукцию ВИЧ, причем наиболее выраженным стимулирующим действием обладают *провоспалительные цитокины*: ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6. К цитокинам, угнетающим репродукцию ВИЧ, относятся интерфероны α и β . Трансформирующий фактор роста α , ИЛ-4, ИЛ-10 и интерферон γ в одних культурах клеток угнетают, а в других — стимулируют репродукцию ВИЧ. Наконец, добавление к культурам клеток β -хемокинов (RANTES и макрофагальных воспалительных белков 1 и 1 β) предотвращает заражение клеток штаммами ВИЧ, тропными к макрофагам, а добавление α -хемокина (фактора SDF-1) — заражение клеток штаммами ВИЧ, тропными к Т-лимфоцитам. Результаты исследований *in vitro*, полученные при культивировании клеток крови или клеток лимфоидных органов ВИЧ-инфицированных в присутствии ингибиторов отдельных цитокинов, подтверждают, что эндогенные цитокины способны влиять на скорость репродукции ВИЧ. В организме репродукция ВИЧ зависит от многих цитокинов, одни из которых угнетают, а другие — усиливают репродукцию; цитокины действуют синергично или антагонистично. Взаимодействие между цитокинами демонстрирует следующий пример: добавление ИЛ-10 к первичной культуре зараженных моноцитов или макрофагов подавляет продукцию ИЛ-6 и ФНО α , стимулирующих репродукцию ВИЧ, и, как следствие, тормозит репродукцию вируса. Другой пример: добавление ИЛ-4, ИЛ-13 или трансформирующего фактора роста α к культуре зараженных моноцитов, активированных липополисахаридом и ГМ-КСФ, стимулирует продукцию блокатора рецепторов ИЛ-1 и также подавляет репродукцию ВИЧ.

Пути внутриклеточной передачи сигнала лучше всего изучены для ФНО α . Он вызывает активацию ядерного фактора NF κ B, стимулирующего транскрипцию генов ВИЧ. ИЛ-1 также стимулирует транскрипцию генов ВИЧ, хотя его действие не опосредовано NF κ B. Регуляция репродукции ВИЧ такими цитокинами, как ИЛ-6, ГМ-КСФ и интерферон γ , осуществляется преимущественно на посттранскрипционном уровне. Вызванное α -хемокинами повышение устойчивости моноцитов и макрофагов к заражению ВИЧ обусловлено, по-видимому, блокадой рецепторов α -хемокинов CCR5, являющихся, как уже говорилось, одновременно корецепторами штаммов вируса, тропных к макрофагам.

При ВИЧ-инфекции изменяется продукция цитокинов. В сыровотке и СМЖ ВИЧ-инфицированных повышена концентрация ИЛ-6 и ФНО α , а в лимфоузлах обнаруживается избыточная продукция не только этих цитокинов, но и ИЛ-1 и интерферона γ . Нарушения функций Т-лимфоцитов, характерные для ВИЧ-инфекции, проявляются, в частности, снижением секреторной активности Т-хелперов типа 1 и относительным повышением секреторной активности Т-хелперов типа 2. Т-хелперы типа 1 продуцируют ИЛ-2

и интерферон γ , регулирующие клеточный иммунный ответ, а Т-хелперы типа 2 — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующие гуморальный иммунный ответ (гл. 305). В исследованиях *in vitro* показано, что антитела к ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют, а антитела к ИЛ-12 (активатор продукции цитокинов Т-хелперами типа 1), напротив, стимулируют апоптоз Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных. Полагают, что нарушение продукции цитокинов Т-хелперами типов 1 и 2 играет важную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, однако четкой связи между выраженностью этих нарушений и скоростью прогрессирования заболевания пока не обнаружено.

Клетки — мишени ВИЧ

Основные клетки — мишени ВИЧ — это Т-хелперы, моноциты и макрофаги, экспрессирующие молекулы CD4 и рецепторы хемокинов (см. выше), соответственно рецепторы и корецепторы ВИЧ. Однако не исключено, что ВИЧ может заражать и другие типы клеток, поскольку большинство из них несут рецепторы хемокинов, а некоторые — и молекулы CD4. Так, в эпидермисе ВИЧ-инфицированных обнаруживаются зараженные вирусом клетки Лангерганса, экспрессирующие CD4. Однако данные о заражении дендритных клеток крови, которые также несут небольшое количество молекул CD4, противоречивы. К заражению ВИЧ *in vitro* восприимчивы клетки разных типов: фолликулярные дендритные клетки, мегакариоциты, эозинофилы, астроциты, олигодендроциты, клетки микроглии, лимфоциты CD8, В-лимфоциты, НК-лимфоциты, эпителиальные клетки почечных канальцев и шейки матки, клетки слизистой ЖКТ (бокаловидные, энтерохромаффинные, клетки цилиндрического эпителия), клетки трофобласта, гепатоциты, фибробласты легких, кардиомиоциты, эпителиальные клетки слюнных желез, клетки пигментного эпителия сетчатки, предстательной железы, яичек, надпочечников и другие. На некоторых из этих клеток молекулы CD4 присутствуют в небольшом количестве, а в других обнаружена лишь мРНК, кодирующая CD4. Убедительных данных о заражении этих клеток *in vivo* до сих пор нет.

В ряде исследований было показано, что ВИЧ способен заражать созревающие в тимусе предшественники Т-лимфоцитов, не экспрессирующие CD4, CD3 и CD8. Однако впоследствии оказалось, что на некоторых из этих клеток все-таки присутствуют в незначительном количестве молекулы CD4. У больных СПИДом часто удается обнаружить зараженные ВИЧ предшественники моноцитов, экспрессирующие молекулы CD34. Восприимчивость этих клеток к заражению ВИЧ, по-видимому, также обусловлена наличием молекул CD4 на их поверхности. На мышцах с иммунодефицитом, зараженных вирусом после трансплантации им эпителиальных клеток тимуса человека, показано, что эти клетки восприимчивы к заражению ВИЧ *in vivo*. Результаты этих исследований свидетельствуют, что одной из причин истощения запаса Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных (даже при эффективности антиретровирусного лечения) может быть поражение эпителиальных клеток тимуса, играющих центральную роль в созревании Т-лимфоцитов.

Факторы, определяющие тропность ВИЧ

Штаммы ВИЧ отличаются друг от друга по способности заражать разные типы клеток. Многие штаммы вируса, выделенные у ВИЧ-инфицированных, размножаются в нормальных Т-лимфоцитах, в моноцитах и макрофагах, однако не способны заражать трансформированные Т-лимфоциты. Такие штаммы ВИЧ называют *тропными к макрофагам* (или моноцитам). Другие штаммы (например, выращиваемые в культурах трансформированных Т-лимфоцитов) заражают



Т-лимфоциты, но не способны к заражению макрофагов и моноцитов. Такие штаммы ВИЧ называют *тропными к Т-лимфоцитам*. Штаммы, размножающиеся только в макрофагах и моноцитах, но не в Т-лимфоцитах, обнаруживаются редко. При заражении обычно передаются штаммы ВИЧ, тропные к макрофагам. Эти штаммы, преобладающие в крови на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, не способны вызывать образование синцития при заражении клеток *in vitro*. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции начинают преобладать штаммы, тропные к Т-лимфоцитам (часто перед этим кратковременно появляются штаммы с двойной тропностью — как к макрофагам, так и к Т-лимфоцитам), что сопровождается ускорением снижения числа лимфоцитов CD4. Эти штаммы способны вызывать образование синцития при заражении клеток *in vitro*. Надо отметить, что большинство данных об изменении тропности штаммов вируса в ходе ВИЧ-инфекции получено при наблюдении за гомосексуалистами, зараженными через прямую кишку. Возможно, динамика изменения тропности ВИЧ в какой-то мере зависит от механизма и пути заражения. Тропность ВИЧ к определенным клеткам зависит главным образом от строения гипервариабельной области V3 гликопротеида внешней оболочки вируса gp120 (продукта гена *env*). Полагают, что область V3 играет важную роль в слиянии внешней оболочки ВИЧ с мембраной клетки. Обнаружены и другие участки gp120, от строения которых зависит тропность ВИЧ, однако механизмы взаимодействия этих участков с клетками-мишенями пока неизвестны. Штаммы ВИЧ, тропные к макрофагам, способны заражать клетки, не экспрессирующие CD4, например клетки микроглии, нервные и эпителиальные клетки (см. ниже). На этих клетках обнаружен сфинголипид *галактозилцерамид*, который, по-видимому, также служит рецептором ВИЧ.

В середине 1996 г. были впервые опубликованы данные о том, что клеточными структурами, определяющими тропность вируса, служат рецепторы хемокинов, названные корецепторами ВИЧ. Как уже говорилось, корецептором штаммов ВИЧ, тропных к Т-лимфоцитам, является рецептор хемокинов CXCR4. Естественный лиганд этого рецептора — фактор SDF-1, выделенный из стромальных клеток. Связывание CXCR4 с этим фактором или антителами к данному рецептору предотвращает заражение клеток штаммами ВИЧ, тропными к Т-лимфоцитам. Основной корецептор штам-

мов ВИЧ, тропных к макрофагам, — это рецептор хемокинов CCR5. Лигандами этого рецептора служат все три хемокина — RANTES, макрофагальные воспалительные белки 1 и 1, взаимодействие которых с рецептором предотвращает заражение клеток штаммами ВИЧ, тропными к макрофагам. Другие рецепторы хемокинов, например CCR2b и CCR3, могут служить корецепторами штаммов ВИЧ, тропных как к макрофагам, так и к Т-лимфоцитам. Механизм, посредством которого хемокины предотвращают заражение клеток ВИЧ, пока не установлен. Однако полагают, что такое действие хемокинов обусловлено блокадой корецепторов ВИЧ (рис. 308.16). Очевидно, что существуют и другие, пока не установленные механизмы взаимодействия ВИЧ с клетками-мишенями. Возможно, вскоре будут открыты другие клеточные корецепторы ВИЧ.

Нарушения клеточного иммунитета

ВИЧ-инфекция сопровождается не только снижением числа Т-лимфоцитов, но и их функциональной недостаточностью. При этом поражаются практически все звенья иммунной системы, что отражает важную роль лимфоцитов CD4 в ее функционировании. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции большинство нарушений можно объяснить снижением числа лимфоцитов CD4. Однако функциональная недостаточность Т-лимфоцитов обнаруживается уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 снижено незначительно. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции нарушения клеточного иммунитета становятся более выраженными. Так, в начале заболевания пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены нормальный, однако иммунный ответ на вакцины (например, столбнячный анатоксин и противогриппозную вакцину) уже снижен. В дальнейшем снижается иммунный ответ на аллоантигены, а затем и пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены. На поздних стадиях заболевания нарушения затрагивают практически все функции Т-лимфоцитов: снижаются экспрессия рецепторов ИЛ-2, продукция ИЛ-2, стимулированная антигенами продукция интерферона, способность Т-лимфоцитов к колониеобразованию, способность Т-хелперов усиливать выработку антител.

Число лимфоцитов CD8 изменяется в зависимости от

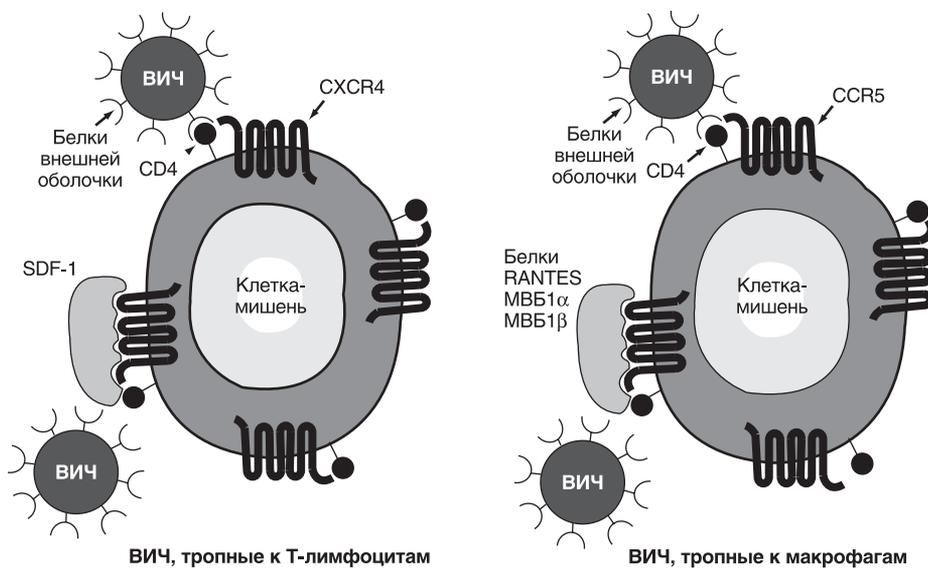


Рисунок 308.16. Роль корецепторов CXCR4 (фузина) и CCR5 в связывании ВИЧ, тропных к Т-лимфоцитам и макрофагам соответственно. Все клетки-мишени несут также рецептор ВИЧ — молекулу CD4. Связывание ВИЧ с клеткой можно предотвратить, если заблокировать корецепторы соответствующими лигандами. Эндогенный лиганд CXCR4 — фактор SDF-1, выделенный из стромальных клеток; эндогенные лиганды CCR5 — RANTES и макрофагальные воспалительные белки 1 и 1. MIP-1α и MIP-1β — макрофагальные воспалительные белки 1 и 1.



стадии ВИЧ-инфекции. По окончании острой лихорадочной фазы оно обычно повышается и остается выше нормы в течение бессимптомной фазы, а при развитии СПИДа — резко снижается. Повышение числа лимфоцитов CD8 может быть обусловлено пролиферацией специфичных к ВИЧ клонов лимфоцитов CD8 или компенсаторным усилением пролиферации всех клонов лимфоцитов CD8 в ответ на снижение общего числа Т-лимфоцитов, обусловленное потерей лимфоцитов CD4. Несмотря на повышение числа лимфоцитов CD8, цитотоксическая активность специфичных к ВИЧ лимфоцитов CD8 по мере прогрессирования заболевания снижается вплоть до полной ее потери. Причины этого окончательно не установлены. Одна из возможных причин — нарушение экспрессии мембранных молекул активированными лимфоцитами CD8. Показано, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции активированные лимфоциты CD8 начинают экспрессировать молекулы HLA-DR в отсутствие молекул CD25 (рецепторов ИЛ-2), что сопровождается потерей способности к колониеобразованию. Изменение фенотипа лимфоцитов CD8 имеет прогностическое значение: ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее при появлении в начале бессимптомной фазы молекул CD38 и HLA-DR, тогда как при появлении только молекул HLA-DR (без CD38) число лимфоцитов CD4 остается относительно стабильным. При ВИЧ-инфекции снижается цитотоксическая активность лимфоцитов CD8, специфичных и к другим вирусам, например вирусам гриппа и цитомегаловирусу. Недостаточная цитотоксическая активность лимфоцитов CD8 при ВИЧ-инфекции, возможно, объясняется нарушением взаимодействия этих клеток с лимфоцитами CD4, обусловленным гибелью последних.

Механизмы гибели и функциональной недостаточности лимфоцитов CD4. Заражение лимфоцитов CD4 и их гибель — единственные причины иммунодефицита, характерного для ВИЧ-инфекции. Хотя развитие тяжелого иммунодефицита при СПИДе можно объяснить резким снижением числа лимфоцитов CD4 (до 0–200 мкл⁻¹), на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 снижено незначительно, причиной иммунодефицита служит, по-видимому, функциональная недостаточность этих клеток. При этом и гибель, и функциональная недостаточность лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции обусловлены как прямым, так и опосредованным действием вируса на эти клетки (табл. 308.7).

Причины гибели лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции точно не установлены. Однако *in vitro* показано, что зараженные лимфоциты гибнут или сливаются с нормальными лимфоцитами, образуя синцитий. *Цитолитическое действие ВИЧ* может быть опосредовано следующими механизмами: повреждением клеточной мембраны при интенсивном отпочковывании вирусом; нарушением синтеза, процессинга и трансляции мРНК клетки-хозяина, обусловленным накоплением вирусной РНК (в том числе так называемой гетеродисперсной РНК) и неинтегрированной ДНК провируса в цитоплазме клетки-хозяина; нарушением фосфорилирования остатков тирозина и образованием внутриклеточных комплексов гликопротеидов gp120 с молекулами CD4. Структуры внешней оболочки ВИЧ играют важную роль в действии вируса на клетки. Так, выраженность цитолитического действия у разных штаммов ВИЧ в значительной мере зависит от строения гликопротеида gp120. Хотя патогенетическое значение образования синцития *in vivo* неясно, показано, что при появлении в крови штаммов вируса, вызывающих образование синцития *in vitro*, ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее. Кроме того, *in vitro* обнаружена

Таблица 308.7. Механизмы нарушения функций и гибели лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции

Цитолитическое действие ВИЧ
Образование синцития под действием ВИЧ
Иммунный ответ на ВИЧ
Цитотоксические Т-лимфоциты
Антителозависимая клеточная цитотоксичность
НК-лимфоциты
Аутоиммунные нарушения
Угнетение активации лимфоцитов, обусловленное перекрестным связыванием молекул CD4 вирусным гликопротеидом gp120
Нарушение функций Т-лимфоцитов под действием суперантигена
Апоптоз
Снижение скорости обновления

Pantaleo G. et al., N. Engl. J. Med., 328:327, 1993.

четкая связь между выраженностью цитолитического действия штаммов ВИЧ и их способностью вызывать слияние клеток. Механизмы образования синцития точно не установлены, однако показано, что способность зараженных *in vitro* лимфоцитов CD4 к слиянию зависит от числа молекул α_2 -интегрина (CD11a/CD18) на их поверхности (гл. 305).

Поскольку лимфоциты CD4 служат основными мишенями ВИЧ, одной из причин снижения их числа может быть гуморальный и клеточный *иммунный ответ* на вирус и зараженные им клетки. Этот ответ может приводить к гибели не только зараженных лимфоцитов CD4, но и незараженных, несущих на своей поверхности вирус или его антигены. Так, свободные молекулы гликопротеида gp120 с высокой аффинностью связываются с молекулами CD4 незараженных лимфоцитов, поэтому связывание антител к gp120 с этими клетками может привести к их лизису, например, опосредованному антителозависимой клеточной цитотоксичностью (гл. 305). Поскольку дендритные клетки и фолликулярные дендритные клетки способны связывать вирус и его белки на своей поверхности, их гибель также может быть обусловлена связыванием с противовирусными антителами.

Структурное сходство между консервативными участками молекул HLA классов I и II и вирусными гликопротеидами gp120 и gp41 может быть причиной появления *аутоантител* к HLA в крови ВИЧ-инфицированных — например, аутоантител к HLA-DR (см. выше). Связывание этих антител с лимфоцитами может привести к нарушению клеточных функций, требующих участия HLA, или гибели лимфоцитов, например, обусловленной антителозависимой клеточной цитотоксичностью.

Согласно одной из гипотез, иммунная система устроена таким образом, что пытается восстановить общее число лимфоцитов независимо от того, какая из двух субпопуляций лимфоцитов (лимфоциты CD4 или CD8) уменьшается. Хотя при ВИЧ-инфекции избирательно поражаются лимфоциты CD4, стимулируется пролиферация как лимфоцитов CD4, так и лимфоцитов CD8. Поэтому на ранних стадиях ВИЧ-инфекции общее число Т-лимфоцитов остается нормальным, но отношение числа лимфоцитов CD4 к числу лимфоцитов CD8 снижается. Эта гипотеза, однако, не объясняет снижения числа лимфоцитов CD8 на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Показано, что *перекрестное связывание мембранных молекул CD4* с комплексами, образованными вирусным гликопротеидом gp120 и антителами к нему, предотвращает активацию лимфоцитов CD4 *in vitro*, опосредованную молекулами CD3. Перекрестное связывание CD4 может приводить к



угнетению продукции ИЛ-2 и экспрессии рецепторов ИЛ-2, нарушению взаимодействия CD4 с HLA класса II при контакте Т-хелперов с антигенпредставляющими клетками или даже, напротив, к избыточной активации лимфоцитов CD4. Как уже говорилось, длительная активация лимфоцитов CD4 вызывает *апоптоз*, который может служить одной из причин снижения числа этих клеток при ВИЧ-инфекции. *Суперантигены* других микроорганизмов также могут вызывать избыточную активацию лимфоцитов CD4, приводя к нарушению функций или гибели этих клеток (см. выше).

Наконец, неуклонное снижение числа лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции может быть обусловлено *неспособностью организма к восстановлению популяции* этих клеток в условиях их ускоренной гибели. К снижению скорости образования лимфоцитов CD4 может приводить гибель их предшественников в костном мозге и тимусе, а также нарушение пролиферации зрелых лимфоцитов, обусловленное деструкцией лимфоидных органов.

Нарушения гуморального иммунитета

ВИЧ-инфекция сопровождается избыточной активацией В-лимфоцитов, проявляющейся *in vitro* их спонтанной пролиферацией и повышенной продукцией иммуноглобулинов, ИЛ-6 и ФНО . У ВИЧ-инфицированных повышен риск В-клеточных лимфом, вызванных вирусом Эпштейна—Барр, что может быть обусловлено снижением способности Т-лимфоцитов к уничтожению В-лимфоцитов, зараженных и трансформированных вирусом Эпштейна—Барр. Действительно, в крови у ВИЧ-инфицированных часто обнаруживают В-лимфоциты, экспрессирующие гены вируса Эпштейна—Барр и обладающие повышенной способностью к спонтанной трансформации *in vitro*. Покоящиеся В-лимфоциты невосприимчивы к заражению ВИЧ. Однако в исследованиях *in vitro* показано, что ВИЧ способен заражать активированные В-лимфоциты. При ВИЧ-инфекции В-лимфоциты активируются, связываясь с ВИЧ или его антигенами (так, вирусный гликопротеид gp41 вызывает поликлональную активацию В-лимфоцитов). Наконец, мембранные иммуноглобулины, переменные участки которых кодируются генным сегментом V_{H3}, могут служить рецепторами ВИЧ на В-лимфоцитах. Активация В-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции приводит к гипергаммаглобулинемии, появлению в сыворотке иммунных комплексов и аутоантител. Нарушения гуморального иммунитета при ВИЧ-инфекции проявляются также угнетением пролиферативного ответа В-лимфоцитов на митогены и антигены *in vitro* и снижением эффективности вакцинации и ревакцинации белковыми и полисахаридными антигенами. У ВИЧ-инфицированных взрослых недостаточность гуморального иммунитета служит одной из важнейших причин снижения устойчивости к возбудителям бактериальных оппортунистических инфекций, особенно на стадии СПИДа. У ВИЧ-инфицированных детей она приводит к развитию тяжелых, часто заканчивающихся смертью бактериальных инфекций, вызванных широким спектром возбудителей. Несмотря на нарушение гуморального иммунитета, число В-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных обычно нормальное и снижается у некоторых больных лишь на стадии СПИДа. Иногда в острой лихорадочной фазе наблюдается проходящее снижение числа В-лимфоцитов в крови, что, по-видимому, обусловлено миграцией этих клеток в лимфоидные органы и ткани.

Нарушение функций моноцитов и макрофагов

Число моноцитов в крови при ВИЧ-инфекции обычно нормальное. Однако, как уже говорилось, моноциты несут рецепторы (CD4) и корцепторы (рецепторы хемокинов) ВИЧ

ВИЧ-инфекция

2179

и поэтому служат мишенями вируса. Хотя ВИЧ не оказывает цитолитического действия на моноциты и макрофаги, при заражении этих клеток в них идет активная репликация вируса. Таким образом, зараженные моноциты и макрофаги могут служить резервуаром ВИЧ и способствовать распространению вируса по организму. Выявить зараженные моноциты в крови ВИЧ-инфицированных довольно сложно, однако при аутопсии зараженные макрофаги обнаруживаются в ЦНС (клетки микроглии) и легких (альвеолярные макрофаги). Как уже говорилось, ВИЧ способен заражать костномозговые клетки — предшественники моноцитов. Возможно, заражение этих клеток служит одной из причин гематологических нарушений, наблюдаемых при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция сопровождается нарушением таких функций моноцитов и макрофагов, как хемотаксис, продукция ИЛ-1 и свободных радикалов, представление антигенов и активация Т-лимфоцитов, цитотоксичность, связывание иммунных комплексов рецепторами C3 и Fc-фрагментов IgG. Что приводит к этим нарушениям, пока неизвестно, однако вряд ли они непосредственно обусловлены заражением моноцитов и макрофагов ВИЧ. Возможно, что эти нарушения частично обусловлены избыточной активацией моноцитов и макрофагов в результате действия цитокинов или связывания этих клеток с вирусным гликопротеидом gp120 (см. выше).

Нарушение функций дендритных клеток

Данные о восприимчивости дендритных клеток крови к заражению ВИЧ, а также о снижении числа и нарушении функций этих клеток при ВИЧ-инфекции до сих пор противоречивы. Лишь в некоторых исследованиях сообщается, что ВИЧ способен заражать эти клетки и вызывать нарушение их функций (в частности, представление антигена Т-хелперам), тогда как другие исследования этого не подтверждают. Возможно, это объясняется наличием в крови разных субпопуляций дендритных клеток, а также отсутствием стандартных методов их выделения и культивирования. Более убедительны данные о заражении ВИЧ клеток Лангерганса, присутствующих в коже и слизистых. Полагают, что эти клетки играют важнейшую роль в заражении ВИЧ через слизистые и распространении вируса по организму на начальных стадиях ВИЧ-инфекции.

Нарушение функций НК-лимфоцитов

Предполагается, что НК-лимфоциты уничтожают клетки, зараженные вирусами, а также аллогенные и некоторые типы опухолевых клеток (гл. 305). Нарушение функций НК-лимфоцитов отмечается уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и становится все более выраженным по мере ее прогрессирования. По данным большинства исследований, экспрессия мембранных молекул на НК-лимфоцитах при ВИЧ-инфекции не нарушена, однако число этих клеток (особенно тех, которые экспрессируют и CD16, и CD56) в крови снижено. Естественная цитотоксичность (гл. 305) при ВИЧ-инфекции снижена, что, по-видимому, обусловлено нарушением связывания НК-лимфоцитов с клетками-мишенями. При этом антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредованная НК-лимфоцитами, не нарушена. Добавление к НК-лимфоцитам ИЛ-2 или ИЛ-12 приводит к повышению цитотоксической активности этих клеток. Причины снижения цитотоксической активности НК-лимфоцитов *in vivo* неизвестны; возможно, это обусловлено нарушением регуляторной функции лимфоцитов CD4.



Генетические факторы

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что патогенез ВИЧ-инфекции и характер ее течения зависят и от генетических факторов, в частности от генотипа HLA. Обнаружена связь между определенными аллелями HLA и риском возникновения некоторых проявлений ВИЧ-инфекции (например, персистирующей генерализованной лимфаденопатии и саркомы Капоши), а также скоростью ее прогрессирования (табл. 308.8). В основе этой связи могут лежать разные механизмы. Возможно, некоторые антигены HLA связывают и представляют лимфоцитам CD4 и лимфоцитам CD8 наиболее иммуногенные детерминанты антигенов ВИЧ, что вызывает эффективный иммунный ответ и замедляет прогрессирование ВИЧ-инфекции. Наличие других антигенов HLA предрасполагает к иммунному повреждению собственных клеток (например, макрофагов и дендритных клеток), тканей и органов (например, ЦНС и легких). Не исключено также, что некоторые редкие антигены HLA способствуют быстрому распознаванию и уничтожению зараженных аллогенных клеток (например, попавших в организм при половом контакте с ВИЧ-инфицированным партнером), в то время как остальные, более распространенные антигены HLA не обладают этим свойством. Наконец, выявлена связь между определенными аллелями генов транспортирующих белков TAP (гл. 306), а также комбинациями этих генов, расположенных в области HLA, и определенными аллелями HLA со скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции и устойчивостью к вирусу.

Наиболее убедительные данные о роли генетических факторов в патогенезе ВИЧ-инфекции были получены в 1996 г., когда удалось установить причину устойчивости некоторых людей к заражению ВИЧ. При обследовании двух лиц, имевших неоднократные и сопряженные с высоким риском заражения половые контакты с ВИЧ-инфицированными, оказалось, что лимфоциты и моноциты, выделенные из их крови, устойчивы к заражению штаммами ВИЧ, тропными к макрофагам, однако восприимчивы к заражению штаммами вируса, тропными к Т-лимфоцитам. Молекулярно-генетические исследования показали, что оба обследованных гомозиготны по мутации гена рецептора хемокинов CCR5 (корректора штаммов ВИЧ, тропных к макрофагам). Дефект этого гена обусловлен делецией 32 оснований в участке, кодирующем второй внеклеточный домен CCR5. Продуктом дефектного гена является функционально неполноценный сильно укороченный рецептор CCR5, не способный связывать штаммы ВИЧ, тропные к макрофагам. Проведенные в том же году популяционные исследования показали, что около 1% белых гомозиготны и около 20% гетерозиготны по этой мутации. В то же время в исследовании, проведенном среди 1400 белых ВИЧ-инфицированных, не было обнаружено ни одного гомозиготного носителя данной мутации. Результаты этих исследований подтверждают, что гомозиготное носительство мутантного гена CCR5 — одна из причин устойчивости к заражению ВИЧ. Кроме того, эти данные еще раз показывают, что главную роль в передаче ВИЧ-инфекции играют штаммы вируса, тропные к макрофагам. Среди негров из Западной и Экваториальной Африки, а также среди японцев носители мутантного гена CCR5 встречаются крайне редко или вовсе отсутствуют. В частности, при исследовании сотен образцов ДНК, полученной у этих лиц, не было обнаружено ни одного, несущего эту мутацию. Показательно, что среди больных с замедленным прогрессированием ВИЧ-инфекции коли-

Таблица 308.8. Генетические факторы в патогенезе ВИЧ-инфекции и ее осложнений

Гены/гаплотипы	Связь с патогенезом
HLA	
<i>B35, C4, DR1, DQ1</i>	Высокий риск саркомы Капоши
<i>DR1</i>	Высокий риск саркомы Капоши
<i>DR2, DR5</i>	Высокий риск саркомы Капоши
<i>DR5</i>	Высокий риск саркомы Капоши
<i>Aw23, Bw49</i>	Высокий риск саркомы Капоши
<i>B62</i>	Высокий риск лихорадки и сыпи в течение острой лихорадочной фазы
<i>Aw19</i>	Высокий риск заражения при контакте с ВИЧ
<i>A1, A24, C7, B8, DR3</i>	Высокий риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции
<i>DR4, DQB1*0302</i>	Высокий риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции
<i>DR3, DQ1</i>	Высокий риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции
<i>B35</i>	Высокий риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции
<i>TAP2.1</i>	Высокий риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции
<i>DR5</i>	Высокий риск тромбоцитопении и персистирующей генерализованной лимфаденопатии
<i>DR5, DR6</i>	Высокий риск синдрома диффузной лимфоцитарной инфильтрации
<i>Bw4</i>	Медленное снижение числа лимфоцитов CD4
<i>B13, B27, B51, B57, DQB1*0302, 0303</i>	Замедленное прогрессирование ВИЧ-инфекции
<i>A26, B38, TAP1.4, TAP2.3</i>	Способность к полному уничтожению ВИЧ; антитела к ВИЧ не появляются
<i>A28, Bw70, Aw69, B18</i>	Устойчивость к ВИЧ
<i>A32, B4, C2</i>	Длительное выживание
<i>A11, A32, B13, C2, DQA1*0301, DQB1*0302, DRB1*0400, DRB4*0101</i>	Длительное выживание
Другие гены	
Ген — супрессор опухолевого роста <i>TP53</i>	Регуляция репродукции ВИЧ и его перехода из латентного состояния в активное
Ген <i>CCR5</i>	Гомозиготное носительство дефектного гена связано с устойчивостью к ВИЧ, гетерозиготное — с замедленным прогрессированием ВИЧ-инфекции

Haynes B. F. et al., 1996; Liu R. et al., 1996; Samson M. et al., 1996.

чество гетерозигот по данной мутации больше, чем среди больных с быстрым прогрессированием болезни.

Патогенез неврологических нарушений

Неврологические нарушения, характерные для ВИЧ-инфекции, могут быть обусловлены как прямым действием вируса на ЦНС, так и оппортунистическими инфекциями и злокачественными новообразованиями. Вирус выявляется в головном мозге и СМЖ ВИЧ-инфицированных даже в отсутствие неврологических нарушений. В головном мозге ВИЧ-инфицированных обнаруживаются преимущественно штаммы ВИЧ, тропные к макрофагам, а среди зараженных клеток преобладают моноциты, мигрирующие из крови, и осед-



лые макрофаги, в частности клетки микроглии. Скорее всего, вирус попадает в головной мозг с зараженными клетками, которые мигрируют туда благодаря наличию молекул адгезии на эндотелии сосудов мозга и клетках микроглии. Так, зараженные и активированные макрофаги стимулируют экспрессию молекул адгезии E-селектина и VCAM-1 на эндотелии сосудов мозга, а вирусный гликопротеид gp120 — молекул адгезии ICAM-1 на клетках микроглии, способствуя образованию синцития из этих клеток. Имеются немногочисленные сообщения о выявлении зараженных вирусом астроцитов и нервных клеток у ВИЧ-инфицированных, однако убедительных данных о способности ВИЧ заражать *in vivo* клетки головного мозга, не относящиеся к моноцитарно-макрофагальному ряду, до сих пор нет. Тем не менее показано, что галактозилцерамид, находящийся на поверхности нервных клеток, может связывать вирусный гликопротеид gp120 и служить, таким образом, рецептором ВИЧ. Доставка к культуре нервных клеток антител к галактозилцерамиду предотвращает заражение этих клеток ВИЧ.

ВИЧ-инфекция приводит как к повреждению белого вещества, так и к гибели нервных клеток. Поскольку, согласно большинству исследований, нервные клетки невосприимчивы к заражению ВИЧ *in vivo* и *in vitro*, гибель этих клеток при ВИЧ-инфекции скорее всего обусловлена не их заражением, а цитопатическим действием гликопротеида gp120 и нейротоксических веществ, продуцируемых клетками микроглии, астроцитами и мигрирующими из крови моноцитами. Показано, что гибель нервных клеток под действием нейротоксинов, продуцируемых активированными или зараженными ВИЧ моноцитами, опосредована активацией глутаматных NMDA-рецепторов. Кроме того, зараженные моноциты служат источником вирусного гликопротеида gp120, нейротоксическое действие которого объясняют следующими причинами: он является антагонистом ВИП, повышает внутриклеточную концентрацию кальция и снижает продукцию фактора роста нервов в коре головного мозга. Уменьшение неврологической симптоматики у ВИЧ-инфицированных (особенно у детей) под действием антиретровирусного лечения подтверждает непосредственное участие ВИЧ и его белков (в частности, gp120) в поражении ЦНС. Секретируемые моноцитами цитокины (ФНО, ИЛ-1, трансформирующий фактор роста, фактор активации тромбоцитов) и эндотелин также обладают прямым или опосредованным нейротоксическим действием. При активации и заражении моноцитов и макрофагов повышается их способность к продукции эйкозаноидов, окиси азота и хинолиновой кислоты, которые тоже могут оказывать нейротоксическое действие. Роль астроцитов в патогенезе поражения ЦНС двояка. С одной стороны, пролиферация астроцитов под действием ИЛ-6 и ФНО приводит к глиозу, часто наблюдаемому при ВИЧ-инфекции. Сами астроциты также способны к продукции ИЛ-6, который стимулирует экспрессию генов ВИЧ в зараженных клетках. С другой стороны, астроциты могут подавлять продукцию нейротоксических веществ макрофагами.

Патогенез саркомы Капоши

Саркома Капоши — одно из заболеваний, отнесенных к диагностическим критериям СПИДа. Однако в отличие от оппортунистических инфекций риск саркомы Капоши не так четко связан со снижением числа лимфоцитов CD4 (см. ниже). Саркома Капоши не обусловлена злокачественной трансформацией клеток и поэтому на самом деле не является ни саркомой, ни вообще злокачественным новообразованием. Гистологически саркома Капоши характеризуется усиленной пролиферацией веретенообразных клеток, имеющих ряд

общих признаков с эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. В развитии саркомы Капоши большую роль играют цитокины. Так, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, GM-CSF, основной фактор роста фибробластов и онкостатин М вызывают хемотаксис и поддерживают пролиферацию веретенообразных клеток, выделенных из ткани больных с саркомой Капоши. Кроме того, в исследовании на мышах показано, что вирусный белок Tat и основной фактор роста фибробластов, действуя синергично, вызывают поражение кожи, подобное тому, что наблюдается при саркоме Капоши. Определенную роль в патогенезе этого заболевания играют гормоны. Так, глюкокортикоиды усиливают рост опухоли, а ХГ, напротив, подавляет его. Представляется перспективным подход к лечению саркомы Капоши, основанный на изменении соотношения гормонов, обладающих разнонаправленным действием.

Частые случаи саркомы Капоши у гомосексуалистов, не зараженных ВИЧ, и более высокая ее распространенность среди ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов по сравнению с другими группами ВИЧ-инфицированных заставили предположить, что ее причиной служит другой возбудитель, передающийся половым путем. Этот возбудитель — *герпес-вирус человека типа 8* — впервые был обнаружен в 1994 г. при сравнении ДНК опухолевых и нормальных клеток методом репрезентативного дифференциального анализа. Он найден в опухолевой ткани более чем у 90% ВИЧ-инфицированных с саркомой Капоши. По строению ДНК этот вирус сходен с *Herpesvirus saimiri* (герпесвирусом беличьих обезьян типа 2) и вирусом Эпштейна—Барр. Другое название герпесвируса человека типа 8 — герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши. С помощью ПЦР было показано, что этот вирус присутствует также в клетках опухолевой ткани больных классической формой саркомы Капоши, в том числе у гомосексуалистов, не зараженных ВИЧ. ДНК герпесвируса человека типа 8 выявлена также в клетках первичной лимфомы серозных оболочек у больных СПИДом. При саркоме Капоши с поражением кожи вирус в 50% случаев обнаруживают и в крови. В то же время считается, что появление в крови герпесвируса человека типа 8 — показатель будущего развития саркомы Капоши. Внедрение в 1996 г. методов выращивания герпесвируса человека типа 8 в культуре клеток позволило проводить эпидемиологические исследования для выявления серопозитивных носителей этого вируса. Результаты этих исследований подтвердили предположение об этиологической роли герпесвируса человека типа 8 в патогенезе саркомы Капоши. Однако скорее всего к развитию этого заболевания приводят не только заражение данным вирусом, но и активация зараженных клеток и действие на них некоторых цитокинов.

Иммунный ответ на ВИЧ

Выраженный иммунный ответ на вирус, формирующийся во время острой лихорадочной фазы и приводящий к резкому снижению вирусемии (см. выше), служит важнейшим фактором, определяющим медленное, растягивающееся на годы (до 10 лет и более) прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на ВИЧ (табл. 308.9) направлен как на белки внешней оболочки вируса, так и на другие вирусные белки, синтезируемые в зараженных клетках. Скорее всего, клоны специфичных к вирусу лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции истощаются в первую очередь, поскольку в ходе иммунного ответа на ВИЧ именно они контактируют с зараженными антигенпредставляющими клетками. Таким образом, уже на



ранних стадиях ВИЧ-инфекции уничтожаются преимущественно те клоны лимфоцитов CD4, которые необходимы для формирования эффективного иммунного ответа на вирус.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенетической роли иммунного ответа на ВИЧ, до сих пор неизвестно, какие иммунные механизмы обуславливают замедление прогрессирования ВИЧ-инфекции и какие, напротив, способствуют поражению клеток и тканей организма.

Гуморальный иммунный ответ. Антитела к вирусу обычно появляются в течение 2 нед (практически у всех в течение 8 нед) после начала острой лихорадочной фазы (рис. 308.17). С помощью современных лабораторных методов (в частности, ПЦР) показано, что с момента заражения до появления этих антител проходит, за редким исключением, не более 3 мес, хотя раньше считалось, что этот период может быть более продолжительным. Определение антител к ВИЧ с помощью ИФА и иммуноблоттинга (см. ниже, «Лабораторная диагностика») лежит в основе диагностики ВИЧ-инфекции. Сначала в сыворотке ВИЧ-инфицированных появляются антитела, которые не препятствуют заражению клеток *in vitro*; нейтрализующие антитела обнаруживаются позднее — при снижении концентрации вирусов в крови и появлении специфичных к ВИЧ лимфоцитов CD8. Антитела, появляющиеся в сыворотке ВИЧ-инфицированных первыми, связываются со структурными белками p24, p17 и их предшественником — полипротеином p55 (Gag). Появление антител к белку p24 сопровождается снижением концентрации свободного антигена p24 в сыворотке. Затем появляются антитела к гликопротеидам внешней оболочки ВИЧ (gp160, gp120, p88 и gp41) и белкам, кодируемым геном *pol* (p31, p51 и p66). Иногда также обнаруживают антитела к низкомолекулярным регуляторным белкам, кодируемым вирусными генами *vpr*, *vpu*, *vif*, *rev*, *tat* и *nef*.

Хотя при ВИЧ-инфекции образуются антитела к многочисленным антигенам ВИЧ, роль многих из этих антител неясна. Лучше всего изучены антитела к белкам внешней оболочки ВИЧ. В ее состав, как уже говорилось, входят два гликопротеида — поверхностный gp120 и трансмембранный gp41, образующиеся при расщеплении их предшественника — гликопротеида gp160. Эти гликопротеиды имеют молекулярные массы соответственно 120 000, 41 000 и 160 000. Большинство антител связываются с участком между 579-м и 613-м аминокислотными остатками gp41 или с участком гипервариабельной области V3 молекулы gp120 между 303-м и 338-м аминокислотными остатками. Появление штаммов ВИЧ, устойчивых к действию иммунной системы, обусловлено в первую очередь генетической изменчивостью гипервариабельной области V3.

Антитела к белкам внешней оболочки ВИЧ обладают защитным действием. Некоторые антитела связываются с вирусом и предотвращают заражение клеток (*нейтрализующие антитела*), другие — связываются с зараженными клетками и вызывают их гибель, опосредованную антителозависимой клеточной цитотоксичностью. Нейтрализующие антитела (рис. 308.18, А) могут быть типоспецифическими или группоспецифическими. Типоспецифические антитела способны нейтрализовать какой-либо один штамм ВИЧ, поскольку распознают лишь область V3 со строго определенной аминокислотной последовательностью. В сыворотке большинства ВИЧ-инфицированных эти антитела присутствуют в низком титре. Группоспецифические антитела, напротив, нейтрализуют множество штаммов ВИЧ. Одни из этих

Таблица 308.9. Иммунный ответ на ВИЧ

Гуморальный
Нейтрализующие антитела
Группоспецифические
Типоспецифические
Антитела, опосредующие антителозависимую клеточную цитотоксичность
Протективные
Приводящие к гибели незараженных клеток (в том числе лимфоцитов CD4)
Антитела, способствующие заражению клеток ВИЧ
Другие антитела
Клеточный
Лимфоциты CD4
Лимфоциты CD8, опосредующие ограниченную по HLA класса I цитотоксичность
Лимфоциты CD8, подавляющие репродукцию ВИЧ
НК-лимфоциты (эффекторы антителозависимой и естественной клеточной цитотоксичности)

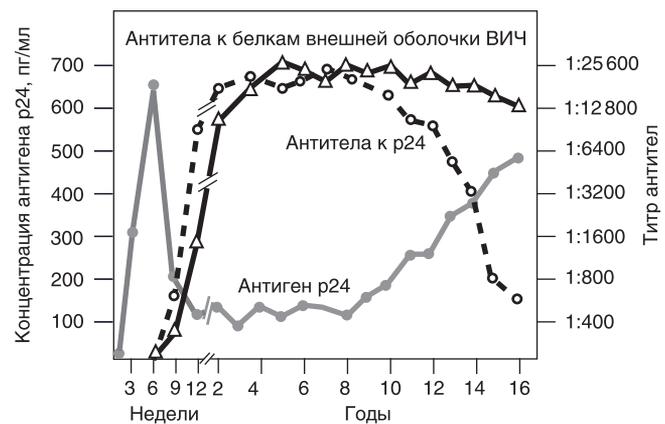


Рисунок 308.17. Зависимость между титром антител к ВИЧ и концентрацией вирусного антигена p24 в сыворотке. Антитела к ВИЧ обычно появляются спустя 6—12 нед после заражения и не позднее чем через 3—6 нед после развития вирусемии. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции титр антител снижается, чему обычно сопутствует увеличение концентрации антигена p24 в сыворотке.

антител связываются с участком между 423-м и 437-м аминокислотными остатками gp120, другие — с участком между 728-м и 745-м аминокислотными остатками gp41. Антитела, опосредующие *антителозависимую клеточную цитотоксичность* (рис. 308.18, Б), также связываются с гликопротеидами gp120 или gp41. Клетки — эффекторы этого вида цитотоксичности (НК-лимфоциты) несут на своей поверхности Fc-рецепторы (гл. 305) и поэтому способны уничтожать зараженные клетки, покрытые антителами к ВИЧ. Титр антител, опосредующих этот вид цитотоксичности, наиболее высок на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Однако антитела к ВИЧ могут обладать и патогенным действием. Одни и те же участки белков внешней оболочки ВИЧ стимулируют продукцию как антител, участвующих в антителозависимой клеточной цитотоксичности, так и антител, способствующих заражению клеток. Так, *in vitro* антитела к гликопротеиду gp41 в низком титре способствуют заражению клеток, прикрепляясь к ним через Fc-рецептор. Помимо этого, антитела к гликопротеиду gp120 могут вызы-

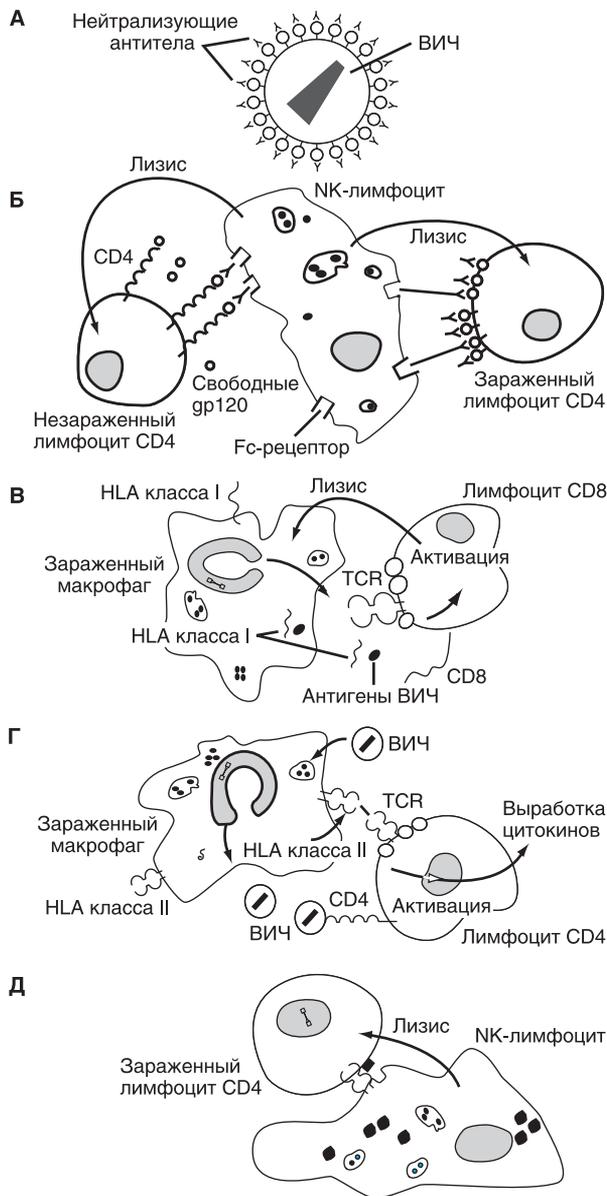


Рисунок 308.18. Предполагаемые механизмы иммунного ответа на ВИЧ. А. Нейтрализующие антитела. Б. Антителозависимая клеточная цитотоксичность. В. Цитотоксичность, ограниченная по HLA класса I. Г. Цитотоксичность, ограниченная по HLA класса II. Д. Естественная цитотоксичность. TCR — антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов.

вать гибель незараженных клеток, опосредованную антителозависимой клеточной цитотоксичностью, если эти клетки несут на своей поверхности свободные молекулы gp120 (рис. 308.18, Б).

Клеточный иммунный ответ. Главную роль в защите организма от вирусов, в том числе от ВИЧ, играет клеточный иммунный ответ (гл. 305), в формировании которого участвуют лимфоциты CD4 и лимфоциты CD8, выполняющие регуляторные и эффекторные функции.

Специфичных к вирусу лимфоцитов CD4 в крови ВИЧ-инфицированных очень мало, что может быть обусловлено истощением запаса этих клеток уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (см. выше). Однако в ряде исследований такие

лимфоциты обнаружить удалось. Для этого с помощью компьютерного моделирования в оболочке ВИЧ-1 были выявлены участки, аналогичные другим антигенным детерминантам, распознаваемым лимфоцитами CD4 (такие антигенные детерминанты содержат так называемые амфифильные спирали). Далее фрагменты белков из этих участков использовали для обнаружения специфичных лимфоцитов CD4 в крови ВИЧ-инфицированных. Однако такие лимфоциты обнаруживаются и в крови некоторых здоровых людей, не имеющих антител к вирусу.

Специфичные к ВИЧ лимфоциты CD8 (эффекторы *ограниченной по HLA класса I цитотоксичности*, рис. 308.18, В) появляются в крови ВИЧ-инфицированных уже через несколько недель после заражения. Эти лимфоциты с помощью антигенраспознающих рецепторов связываются с клетками организма, зараженными ВИЧ и несущими фрагменты вирусных белков (кодируемых генами *gag, env, pol, tat, rev* и *nef*) в комплексе с HLA класса I, и вызывают гибель этих клеток. В крови и лимфоузлах ВИЧ-инфицированных присутствуют как активированные лимфоциты CD8, так и их предшественники: первые вызывают спонтанный, а вторые — индуцированный митогенами (например, фитогемагглютинином или антителами к молекулам CD3) лизис зараженных клеток *in vitro*. От состава популяции специфичных к ВИЧ лимфоцитов CD8 во время острой лихорадочной фазы в значительной степени зависит характер течения последующих стадий ВИЧ-инфекции: при преобладании одного или нескольких клонов лимфоцитов CD8 прогноз хуже, чем при наличии множества небольших по численности клонов. Как показали проспективные исследования, цитотоксическая активность специфичных к ВИЧ лимфоцитов CD8 снижается параллельно со снижением числа лимфоцитов CD4, что еще раз подчеркивает важную роль лимфоцитов CD4 в формировании клеточного иммунного ответа. У ВИЧ-инфицированных, а также у вакцинированных вирусными белками здоровых людей обнаружены лимфоциты CD4, опосредующие *ограниченную по HLA класса II цитотоксичность* (рис. 308.18, Г). Роль этих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции пока неизвестна.

Лимфоциты CD8 не только являются эффекторами *ограниченной по HLA класса I цитотоксичности*, но и способны угнетать репродукцию ВИЧ в культуре клеток, не вызывая лизиса этих клеток. Угнетение репродукции ВИЧ в культуре лимфоцитов CD4 наблюдается даже при добавлении к ним несовместимых по HLA лимфоцитов CD8. В большинстве исследований продемонстрировано подавление репродукции ВИЧ в присутствии лимфоцитов CD8, полученных от ВИЧ-инфицированных, однако лимфоциты CD8 здоровых лиц иногда тоже обладают таким действием. Показано, что подавление репродукции ВИЧ обусловлено гуморальными факторами, секретируемыми лимфоцитами CD8. Эти лимфоциты (так же, как и моноциты, лимфоциты CD4 и В-лимфоциты) продуцируют α -хемокины — белки RANTES и макрофагальные воспалительные белки 1 и 1. Эти хемокины блокируют корцептор штаммов ВИЧ, тропных к макрофагам (CCR5), на поверхности лимфоцитов и моноцитов (см. выше). По-видимому, существуют и другие механизмы, посредством которых лимфоциты CD8 угнетают репродукцию ВИЧ. Показано, например, что эти лимфоциты вырабатывают неизвестные пока гуморальные факторы, подавляющие транскрипцию генов ВИЧ.

Как уже говорилось, NK-лимфоциты уничтожают клетки, зараженные ВИЧ, посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности. Помимо этого, NK-лимфоциты

опосредуют естественную цитотоксичность (рис. 308.18, Д), то есть они способны лизировать зараженные клетки в отсутствие антител к ВИЧ. Естественная цитотоксичность относится к неспецифическим механизмам противоопухолевой и противовирусной защиты и направлена на клетки-мишени, несущие измененные молекулы HLA класса I. Под действием ИЛ-2 усиливается как естественная, так и антителозависимая клеточная цитотоксичность.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

До того как был открыт ВИЧ, диагноз СПИДа ставили лишь на основании клинической картины. Открытие возбудителя в 1984 г. привело к быстрому развитию методов лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. В марте 1985 г. в США была введена обязательная проверка доноров крови на антитела к ВИЧ, а с июня 1996 г. службы переливания крови стали применять ловушечный ИФА на антиген р24, позволяющий выявить ВИЧ-инфекцию в период между заражением ВИЧ и появлением антител к вирусу. В настоящее время для диагностики ВИЧ-инфекции и контроля за течением заболевания используется множество лабораторных методов исследования.

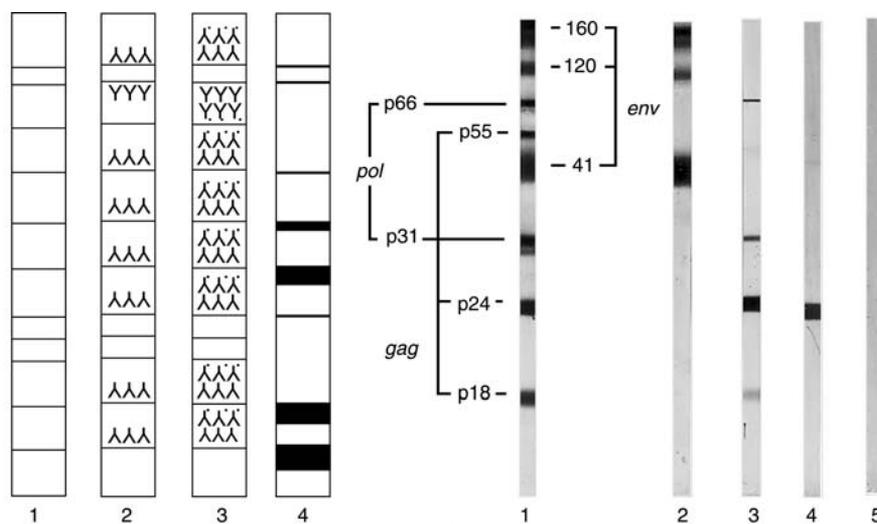
Диагностика ВИЧ-инфекции

Основные методы лабораторной диагностики ВИЧ-инфек-

ции включают выявление антител к вирусу, вирусных антигенов и выделение вируса в культуре клеток. Как уже говорилось, антитела к вирусу появляются в сыворотке большинства ВИЧ-инфицированных через 4–8 нед после заражения.

Стандартным методом диагностики ВИЧ-инфекции служит определение антител к ВИЧ с помощью ИФА. Этот метод очень надежен, его чувствительность составляет более 99,5%. В большинстве диагностических лабораторий для проведения этого анализа используются коммерческие наборы, позволяющие определять антитела как к ВИЧ-1, так и к ВИЧ-2, поскольку в состав наборов входят естественные или рекомбинантные антигены ВИЧ обоих типов. Набор антигенов в этих наборах постоянно обновляется, что позволяет повысить их чувствительность при определении антител к новым штаммам ВИЧ, например штаммам группы О (рис. 308.5). Результаты анализа обычно расценивают как положительные, отрицательные или сомнительные. Однако специфичность этого метода мала. Так, при обследовании лиц из группы низкого риска ВИЧ-инфекции (например, доноров крови) оказалось, что лишь 13% людей с положительными результатами ИФА были действительно инфицированы ВИЧ. Причинами ложноположительного результата могут быть наличие в сыворотке антител к HLA класса II и другим аутоантигенам, болезни печени или недавняя вакцинация против гриппа. Таким образом, все случаи положительного и сомнительного результатов ИФА должны быть проверены с помощью более специфичных методов.

Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции чаще всего используют иммуноблоттинг (рис. 308.19). Поскольку этот метод позволяет разделить антигены по молекулярной массе, то удается одновременно обнаружить антитела к нескольким антигенам ВИЧ. О наличии антител к определенному антигену судят по появлению окрашенной полосы на участке мембраны, где локализован данный антиген. При отрицательном результате иммуноблоттинга (отсутствии окрашенных полос) положительные и сомнительные результаты ИФА расцениваются как ложноположительные. Если на мембране обнаруживают три полосы, соответствующие продуктам разных генов (*gag*, *pol* и *env*), то результат иммуноблоттинга — заведомо положительный. Однако в большинстве лабораторий результаты иммуноблоттинга оценивают в соответствии с критериями, принятыми Ассоциацией руководителей медицинских лабораторий США и Центром по контролю заболеваемости: результат иммуноблоттинга считается положительным, если на мембране видны полосы, соответствующие любым двум из трех антигенов ВИЧ — p24, gp41 и gp120 (или gp160). Положительный результат иммуноблоттинга подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции. Если результат иммуноблоттинга нельзя расценить как поло-



- А**
1. Электрофоретическое разделение белков ВИЧ-1 по их молекулярной массе
 2. Перенос вирусных белков на мембрану и ее инкубация в присутствии исследуемой сыворотки
 3. Инкубация мембраны в присутствии антител к человеческим иммуноглобулинам, конъюгированным с ферментом
 4. Появление окрашенных полос на мембране после ее инкубации в присутствии субстрата фермента
- Б**
1. Положительный результат у ВИЧ-инфицированного, зараженного ВИЧ-1
 2. Результат у здорового человека, иммунизированного белками внешней оболочки ВИЧ-1
 3. Сомнительный результат у ВИЧ-инфицированного, зараженного ВИЧ-2
 4. Сомнительный результат при наличии в исследуемой сыворотке антител, перекрестно реагирующих с вирусным антигеном p24
 5. Отрицательный результат

Рисунок 308.19. Иммуноблоттинг. А. Принцип метода. Б. Результаты иммуноблоттинга. Для выявления антител к ВИЧ использовали антигены ВИЧ-1. В сыворотке здорового человека, иммунизированного белками внешней оболочки ВИЧ, присутствуют антитела только к этим вирусным белкам. В сыворотке ВИЧ-инфицированного, зараженного ВИЧ-2, присутствуют антитела, перекрестно реагирующие с продуктами генов *pol* и *gag* ВИЧ-1.



жительный или отрицательный, его считают сомнительным. Наиболее вероятная причина сомнительного результата — наличие в сыворотке здорового человека антигенов, перекрестно реагирующих с антителами к каким-либо антигенам ВИЧ, чаще всего с антителами к р24 и р55. Сомнительный результат иммуноблоттинга может быть получен и при обследовании ВИЧ-инфицированных, у которых гуморальный иммунный ответ на вирус находится на ранней стадии развития. В связи с этим при получении сомнительных результатов иммуноблоттинга его обязательно повторяют через месяц. Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции можно использовать также ловушечный ИФА на антиген р24 и методы выявления вирусной РНК (см. ниже). Иммуноблоттинг прекрасно подходит для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции, но не годится как предварительный метод диагностики: у 20–30% лиц с отрицательными результатами ИФА и ПЦР при иммуноблоттинге обнаруживается как минимум одна окрашенная полоса. Обычно эти полосы окрашены слабо. Они образуются в результате перекрестных реакций с антигенами, не связанными с ВИЧ. Тем не менее при получении таких результатов иммуноблоттинга необходимы дальнейшие исследования (ПЦР для выявления вирусной РНК или ДНК, метод разветвленной ДНК или ловушечный ИФА на антиген р24), поскольку они позволяют подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции на самых ранних стадиях.

Диагностический алгоритм при подозрении на ВИЧ-инфекцию приведен на рис. 308.19. В первую очередь проводят ИФА. Если результат исследования отрицателен и отсутствуют указания на возможность недавнего заражения (в течение 3 мес перед обследованием), диагноз ВИЧ-инфекции исключают. Исследование повторяют при подозрении на недавнее заражение, а также при положительном (или сомнительном) результате первого исследования. В последнем случае отрицательный результат двух последовательных исследований исключает диагноз ВИЧ-инфекции и свидетельствует о технических ошибках, допущенных при первом исследовании. Если результаты повторных ИФА положительны или сомнительны, проводят иммуноблоттинг. Положительный результат иммуноблоттинга служит подтверждением диагноза ВИЧ-инфекции. При отрицательном результате иммуноблоттинга результаты ИФА считают ложноположительными и исключают диагноз ВИЧ-инфекции. Если результат иммуноблоттинга сомнителен, то приблизительно через месяц это исследование повторяют. Кроме того, дополнительно можно провести исследования с помощью ло-

вушечного ИФА на антиген р24 или ПЦР для определения вирусной ДНК или РНК. Если результаты дополнительных исследований отрицательны, а окраска полос при повторном иммуноблоттинге не претерпела изменений, то диагноз ВИЧ-инфекции исключают. При усилении окраски полос или положительном результате хотя бы одного из дополнительных исследований ставят предположительный диагноз ВИЧ-инфекции и иммуноблоттинг проводят повторно через несколько месяцев. Положительный результат иммуноблоттинга подтверждает диагноз.

Существуют разнообразные методы прямого выявления ВИЧ и его компонентов (табл. 308.10). Как уже говорилось, эти методы используют для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции при сомнительных результатах иммуноблоттинга. Кроме того, некоторые из этих методов позволяют оценить эффективность антиретровирусного лечения. Наиболее простой из них — *ловушечный ИФА на антиген р24*. Это модификация ИФА, при которой антитела к вирусному белку р24 иммобилизируют на твердой подложке. При добавлении сыворотки больного происходит сорбция антигена (белка р24) на этих антителах. Свободный белок р24 выявлен приблизительно у 30% ВИЧ-инфицированных. Однако в крови белок р24 находится не только в свободной форме, но и в виде иммунных комплексов, поэтому обработка проб слабой кислотой с целью расщепления иммунных комплексов увеличивает этот показатель до 50%. В течение нескольких недель после заражения, до развития гуморального иммунного ответа на ВИЧ, концентрация белка р24 в сыворотке ВИЧ-инфицированных резко возрастает. При появлении в крови антител к белку р24 концентрация этого антигена снижается. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, сопровождающихся выраженной вирусемией, концентрация белка р24 (особенно в составе иммунных комплексов) в сыворотке вновь возрастает. Патогенетическая роль свободного белка р24 неизвестна, однако показано, что при его наличии в сыворотке во время бессимптомной фазы риск развития СПИДа в течение следующих 3 лет в среднем в три раза выше, чем в отсутствие этого антигена, несмотря на примерно одинаковое исходное число лимфоцитов CD4 у всех больных. Кроме того, в ходе клинических испытаний установлено, что антиретровирусное лечение приводит к снижению концентрации белка р24 в сыворотке ВИЧ-инфицированных. Однако целесообразность определения этого антигена для оценки эффективности антиретровирусного лечения не доказана —

Таблица 308.10. Методы прямого выявления ВИЧ

Метод	Принцип метода	Чувствительность	Стоимость анализа, доллары
Ловушечный ИФА на антиген р24	Модификация ИФА, позволяющая оценить концентрацию свободного и входящего в состав иммунных комплексов антигена р24 (для диссоциации комплексов используют слабую кислоту)	Результаты положительны у 50% ВИЧ-инфицированных, порог чувствительности метода — 15 пг/мл	1–2
Определение вирусной РНК методом ПЦР с обратной транскрипцией	Основан на амплификации кДНК, синтезированной на матрице вирусной РНК	Результаты положительны более чем у 98% ВИЧ-инфицированных, позволяет обнаружить 40 копий вирусной РНК в 1 мл	150
Определение вирусной РНК методом разветвленной ДНК	Основан на гибридизации РНК вируса с ДНК-зондом, фиксированным на твердой подложке, и последующей амплификации сигнала	Результаты положительны у 90% ВИЧ-инфицированных, позволяет обнаружить 500 копий вирусной РНК в 1 мл	150



существуют гораздо более чувствительные методы ПЦР и разветвленной ДНК (см. ниже). В настоящее время ловушечный ИФА на антиген р24 с успехом применяется для диагностики ВИЧ-инфекции во время острой лихорадочной фазы, когда концентрация этого антигена высока, а антител к белкам ВИЧ, наоборот, низка. Кроме того, в США этот метод используется вместе с ИФА для проверки донорской крови на ВИЧ.

Методы, основанные на ПЦР, получили широкое распространение в диагностике инфекционных заболеваний. Благодаря применению этих методов удалось достичь значительного прогресса в понимании патогенеза ВИЧ-инфекции. Несмотря на то что высокая чувствительность ПЦР часто служит причиной ложноположительных результатов, в настоящее время эти методы признаны эталонными для диагностики ВИЧ-инфекции, особенно у новорожденных из группы риска. Существуют два основных метода, позволяющие выявить соответственно провирусную ДНК и вирусную РНК. Первый метод заключается в следующем: 1) из предварительно лизированных лимфоцитов и моноцитов крови выделяют ДНК; 2) с помощью специально подобранных праймеров амплифицируют (синтезируют множество копий) консервативный участок провирусной ДНК, причем чаще всего используют пары праймеров, комплементарные последовательностям длинных концевых повторов и гена *gag*; 3) полученные копии выявляют с помощью гибридного анализа. Положительные и отрицательные контроли позволяют исключить ошибочные результаты ПЦР, обусловленные загрязнением исследуемой пробы и нарушением процесса амплификации ДНК. Метод позволяет обнаружить одну провирусную ДНК на 10 000–100 000 клеток и используется для диагностики ВИЧ-инфекции (особенно в первые 1–3 мес после заражения, пока антитела к ВИЧ отсутствуют), а также для анализа нуклеотидных последовательностей провирусной ДНК и выявления штаммов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным средствам. Второй метод заключается в следующем: 1) выделяют всю РНК, присутствующую в исследуемой сыворотке; 2) с помощью обратной транскриптазы получают смесь разных кДНК; 3) проводят ПЦР, добавляя к этой смеси праймеры, комплементарные участкам вирусной кДНК; 4) полученные копии выявляют с помощью гибридного анализа. Метод используют как для ранней диагностики ВИЧ-инфекции, так и для измерения концентрации вирусной РНК в сыворотке (см. ниже). Лабораторные методы, основанные на ПЦР, используют при положительных (или сомнительных) результатах ИФА и сомнительных результатах иммуноблоттинга, а также в тех случаях, когда серологическое исследование нецелесообразно (например, при диагностике ВИЧ-инфекции у больных с гипогаммаглобулинемией). Однако из-за высокой стоимости и большого количества ложноположительных результатов, обусловленных загрязнением исследуемых проб, эти методы применяют лишь в тех случаях, когда стандартное серологическое исследование не позволяет с уверенностью поставить или исключить диагноз ВИЧ-инфекции.

Контроль за течением ВИЧ-инфекции

Правильно оценить состояние больного можно только на основе совокупности клинических и лабораторных данных. Благодаря выявлению четкой зависимости между клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и числом лимфоцитов CD4 определение этого показателя стало неотъемлемой частью обследования ВИЧ-инфицированных. Если число лимфоцитов CD4 отражает текущее состояние иммунной

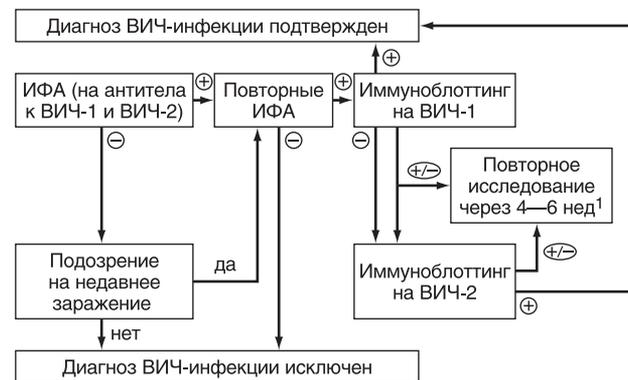


Рисунок 308.20. Диагностический алгоритм при подозрении на ВИЧ-инфекцию. Результаты: (+) — положительный; (–) — отрицательный; (+/–) — сомнительный.

¹ Если результат повторного иммуноблоттинга остается сомнительным, диагноз ВИЧ-инфекции маловероятен. Для окончательного исключения этого диагноза иммуноблоттинг повторяют еще два раза с интервалом в 3 мес (вместо иммуноблоттинга можно использовать методы определения антигена р24 или вирусной РНК).

системы ВИЧ-инфицированных, то по концентрации вирусной РНК в сыворотке или плазме судят о скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции. Одновременная оценка числа лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК позволяет с высокой точностью предсказать характер дальнейшего течения ВИЧ-инфекции и оценить эффективность антиретровирусного лечения. Ценную информацию несут и другие лабораторные показатели, например концентрации в сыворотке антигена р24 (см. выше), неоптерина и γ_2 -микроглобулина (см. ниже).

Выделение вируса в культуре клеток. Этот метод применяют во многих исследовательских лабораториях для анализа генетических изменений ВИЧ и выявления штаммов, устойчивых к антиретровирусным средствам. Для выделения вируса исследуемый биологический материал инкубируют (до 28 сут) с культурой клеток, способных поддерживать репродукцию ВИЧ, чаще всего — с культурой нормальных лимфоцитов и моноцитов крови, активированных фитогемагглютинином. Во время инкубации периодически проверяют культуру на наличие синцития или гигантских клеток и отбирают пробы культуральной среды для выявления антигена р24 или обратной транскриптазы ВИЧ. Для диагностики ВИЧ-инфекции и наблюдения за ВИЧ-инфицированными выделение ВИЧ в культуре клеток не применяют. Обычно этот метод используют для оценки эффективности лечения ВИЧ-инфекции и для индивидуального подбора антиретровирусных средств.

Определение числа лимфоцитов CD4. В большинстве лабораторий абсолютное число лимфоцитов CD4 рассчитывают, исходя из их процентного содержания (по данным проточной цитофлюориметрии) и общего числа лимфоцитов (определяют на основании общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы). При падении числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} резко возрастает риск пневмоцистной пневмонии, а когда это число становится ниже 100 мкл^{-1} , повышается также риск цитомегаловирусной инфекции и инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare* (рис. 308.21). После постановки диагноза ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 определяют каждые 6 мес, а если отмечается тенденция к снижению этого показателя, то чаще. Антиретровирусное лечение обычно назначают, когда число лимфоцитов CD4 опускается ниже 500 мкл^{-1} . Снижение этого пока-



зателя после начала лечения говорит о необходимости пересмотра схемы лечения (см. ниже). При числе лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} начинают профилактику пневмоцистной пневмонии. В результате эффективного антиретровирусного лечения повышаются (по крайней мере, временно) как абсолютное число лимфоцитов CD4, так и их процентное содержание.

Измерение концентрации вирусной РНК. Для прямого определения ВИЧ в сыворотке чаще всего используют методы, позволяющие с высокой точностью и чувствительностью измерить концентрацию вирусной РНК. Существуют два основных метода: метод ПЦР с обратной транскрипцией и метод разветвленной ДНК (табл. 308.10). Первый из них заключается в синтезе кДНК на матрице вирусной РНК и последующей амплификации кДНК (см. выше), второй — в гибридизации исходной РНК вируса с ДНК-зондом, фиксированным на твердой подложке, и последующей амплификации сигнала (гл. 121). Результаты измерения выражают в количестве копий РНК в 1 мл сыворотки. Метод ПЦР с обратной транскрипцией позволяет определить 40 копий вирусной РНК в 1 мл сыворотки, результаты этого исследования положительно более чем у 98% ВИЧ-инфицированных. Метод разветвленной ДНК менее чувствителен — с его помощью можно определить 500 копий вирусной РНК в 1 мл сыворотки, результаты исследования положительно более чем у 90% ВИЧ-инфицированных. Многократное измерение концентрации вирусной РНК позволило установить зависимость между выраженностью вiremии и прогрессированием ВИЧ-инфекции (рис. 308.22), между репродукцией ВИЧ и активацией клеток иммунной системы, а также установить появление штаммов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным средствам. Изменение числа вирусов в крови мгновенно отражается на концентрации вирусной РНК, тогда как изменения концентрации антигена р24 существенно

запаздывают. Измерение концентрации вирусной РНК в сыворотке ВИЧ-инфицированных проводят каждые 6 мес, а при изменении схемы антиретровирусного лечения — еще чаще. Многие рекомендуют начинать антиретровирусное лечение при повышении концентрации вирусной РНК в сыворотке более чем до $20\,000 \text{ мл}^{-1}$ независимо от уровня лимфоцитов CD4. Однако единого мнения о показаниях к началу антиретровирусного лечения пока нет. Эффективное лечение приводит к быстрому снижению концентрации вирусной РНК в сыворотке.

Концентрация β_2 -микроглобулина. Белок β_2 -микроглобулин (молекулярная масса 11 000) находится на поверхности большинства ядросодержащих клеток, где он образует гетеродимер с тяжелой цепью HLA класса I. Этот белок имеет высокую степень гомологии с константными участками иммуноглобулинов. Свободный β_2 -микроглобулин присутствует в сыворотке и моче. При заболеваниях, сопровождающихся активацией или гибелью лимфоцитов (лимфопролиферативных, аутоиммунных и вирусных заболеваниях, включая ВИЧ-инфекцию), а также при поражении почечных канальцев концентрация этого белка в сыворотке повышается. При ВИЧ-инфекции концентрация β_2 -микроглобулина в сыворотке минимальна во время бессимптомной фазы и значительно увеличивается на стадии СПИДа. Концентрация β_2 -микроглобулина, вместе с числом лимфоцитов CD4, имеет прогностическое значение и позволяет предсказать сроки развития СПИДа. По данным одного крупного исследования, концентрация этого белка является основным показателем скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции. Показано также, что при концентрации β_2 -микроглобулина более $3,8 \text{ мкг/мл}$ СПИД в течение 3 лет развивается у 34% больных, тогда как при концентрации β_2 -микроглобулина

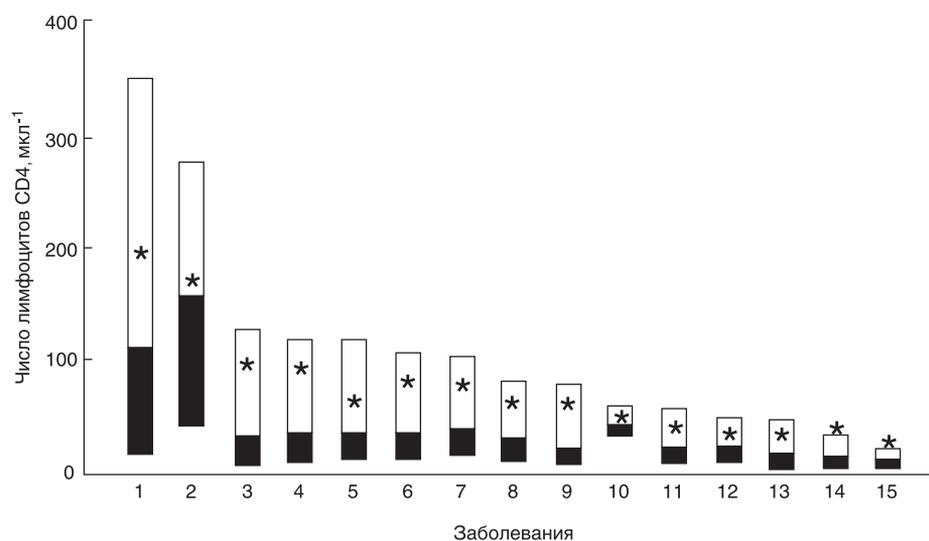


Рисунок 308.21. Зависимость между риском заболеваний, отнесенных к диагностическим критериям СПИДа, и числом лимфоцитов CD4. Линия между черной и белой частями каждого столбика — медиана числа лимфоцитов CD4, нижний край каждого столбика — 25-й перцентиль, верхний край каждого столбика — 75-й перцентиль, звездочка — среднее число лимфоцитов CD4 на момент постановки диагноза заболевания. 1 — герпес; 2 — опоясывающий лишай; 3 — криптоспоридиоз; 4 — саркома Капоши; 5 — криптококковый менингит; 6 — кандидозный эзофагит; 7 — впервые выявленная пневмоцистная пневмония; 8 — лимфома; 9 — СПИД-дементный синдром; 10 — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; 11 — ВИЧ-кахексия; 12 — повторная пневмоцистная пневмония; 13 — цитомегаловирусная инфекция; 14 — токсоплазменный энцефалит; 15 — диссеминированная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*. Moore R. D., Chaisson R. E., 1996.



менее 2,9 мкг/мл — лишь у 7% больных. При лечении зидовудином наблюдается дозозависимое снижение концентрации этого белка в сыворотке ВИЧ-инфицированных.

Концентрация неоптерина. Неоптерин (6-D-эритротригидроксипропилптеридин) — низкомолекулярный побочный продукт биосинтеза тетрагидробиоптерина из ГТФ. Неоптерин вырабатывается активированными моноцитами, его концентрация в сыворотке ВИЧ-инфицированных повышена. Повышение концентрации неоптерина отмечается и при других вирусных инфекциях, а также при аутоиммунных заболеваниях, некоторых формах фенилкетонурии типа III и лечении иммуностимуляторами. Концентрация неоптерина, как и γ -микроглобулина, растет по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и достигает максимума на стадии СПИДа. Высокая концентрация неоптерина (независимо от числа лимфоцитов CD4) во время бессимптомной фазы сопряжена с риском быстрого развития СПИДа. При активации клеток иммунной системы в крови повышается как концентрация неоптерина, так и концентрация γ -микроглобулина, поэтому обычно достаточно измерить один из показателей.

Для оценки скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции можно использовать и другие косвенные показатели: концентрацию свободных рецепторов ИЛ-2, IgA, интерферона γ , неустойчивого в кислой среде, и ФНО α . Поскольку прогностическое значение этих показателей изучено недостаточно, их оценка не играет большой роли в контроле за ВИЧ-инфекцией.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДО СТАДИИ СПИДА

Хотя симптомы ВИЧ-инфекции изменяются в зависимости от стадии заболевания (острая лихорадочная фаза, бессимптомная фаза, СПИД), однако все они — проявления единого заболевания. Как указывалось выше, активная репродукция вируса и поражение иммунной системы у большинства ВИЧ-инфицированных (за исключением редких случаев замедленного прогрессирования болезни) имеют место на всем протяжении заболевания, включая и бессимптомную фазу. Эмпирически ВИЧ-инфекцию разделяют на три стадии в зависимости от числа лимфоцитов CD4: раннюю (> 500 мкл⁻¹), промежуточную (200—500 мкл⁻¹) и позднюю (< 200 мкл⁻¹). Отнесенные к диагностическим критериям

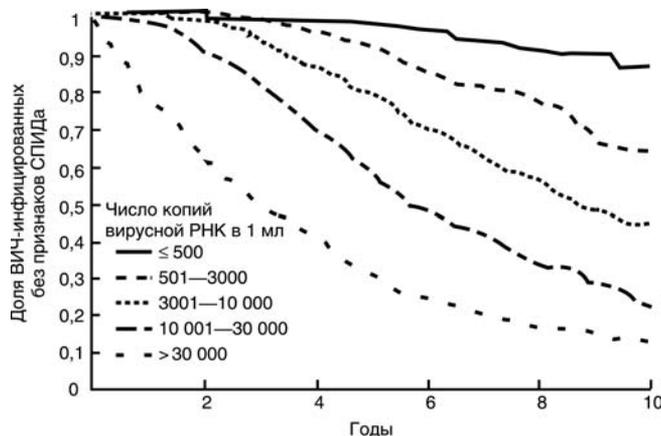


Рисунок 308.22. Зависимость между концентрацией вирусной РНК в сыворотке и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции. Показаны кривые Каплана—Мейера для нескольких групп больных с различной концентрацией вирусной РНК в сыворотке во время бессимптомной фазы.

Таблица 308.11. Классификация стадий ВИЧ-инфекции, разработанная Центром по контролю заболеваемости в 1987 г.

Группа I	Острая лихорадочная фаза
Группа II	Бессимптомная фаза
Группа III	Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
Группа IV	Вторичные заболевания
Подгруппа А	Общие проявления
Подгруппа Б	Неврологические проявления
Подгруппа В	Оппортунистические инфекции
Подгруппа Г	Злокачественные новообразования
Подгруппа Д	Прочие состояния

СПИДа оппортунистические инфекции и истинные злокачественные новообразования типичны для поздней стадии ВИЧ-инфекции, в то время как саркома Капоши и неврологические нарушения могут возникнуть и на более ранних стадиях заболевания, до развития выраженного иммунодефицита. Известны три основные системы классификации

Таблица 308.12. Классификация стадий ВИЧ-инфекции, применяемая в Системе госпиталей Уолтера Рида

Стадия	Антитела к ВИЧ	Увеличение лимфоузлов	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Результаты кожных проб на аллергические реакции замедленного типа	Кандидозный стоматит	Оппортунистические инфекции
WR0	—	—	> 400	Нормальные (положительны не менее чем с двумя антигенами)	—	—
WR1	+	—	> 400	Нормальные	—	—
WR2	+	+	> 400	Нормальные	—	—
WR3	+	+/-	< 400	Нормальные	—	—
WR4	+	+/-	< 400	Сниженные (положительны с одним антигеном)	—	—
WR5	+	+/-	< 400	Отрицательны со всеми антигенами или имеется кандидозный стоматит	—	—
WR6	+	+/-	< 400	Нормальные, сниженные или отрицательные	+/-	+

Абсолютные диагностические критерии стадий обведены рамкой.
Redfield R. R. et al., 1986.

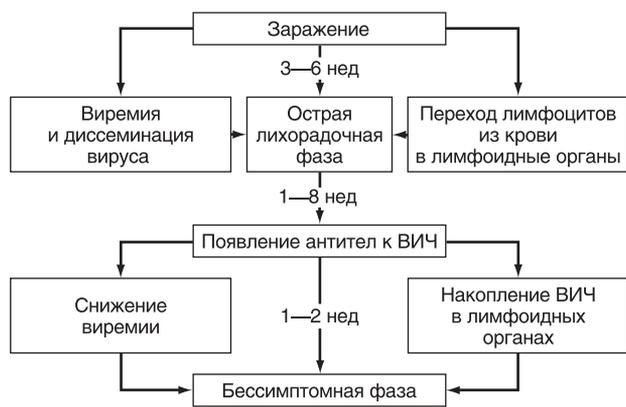


Рисунок 308.23. Ранние стадии ВИЧ-инфекции. Подробное описание — см. текст. Pantaleo G. et al., *N. Engl. J. Med.*, 328:327, 1993.

Таблица 308.13. Клинические проявления острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции

Общие симптомы	
Лихорадка	
Фарингит	
Увеличение лимфоузлов	
Головная боль, боль в глазах	
Артралгия, миалгия	
Сонливость, недомогание	
Потеря аппетита, похудание	
Тошнота, рвота, понос	
Неврологические нарушения	
Менингит	
Энцефалит	
Нейропатия	
Миелопатия	
Кожные проявления	
Кореподобная сыпь	
Язвы на коже и слизистых	

Tindall B., Cooper D. A., 1986.

стадий ВИЧ-инфекции: одна из них разработана Центром по контролю заболеваемости в 1987 г. (табл. 308.11); другая применяется в Системе госпиталей Уолтера Рида (табл. 308.12); третья, используемая преимущественно для проведения эпидемиологического надзора, введена Центром по контролю заболеваемости в 1993 г. (табл. 308.1). Каждая из этих классификаций имеет как преимущества, так и недостатки. Классификации Центра по контролю заболеваемости учитывают главным образом клинические проявления ВИЧ-инфекции, а классификация, применяемая в Системе госпиталей Уолтера Рида, — иммунологические показатели, например число лимфоцитов CD4 и результаты кожных проб на аллергические реакции замедленного типа.

Острая лихорадочная фаза

Примерно у 50–70% ВИЧ-инфицированных острая лихорадочная фаза протекает с более или менее выраженной симптоматикой, которая появляется через 3–6 нед после заражения (рис. 308.23). Существует предположение, что при наличии симптомов острой лихорадочной фазы риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции выше, чем в их

отсутствие. Появление этих симптомов по времени совпадает с резким повышением концентраций вирусной РНК и антигена р24 в сыворотке ВИЧ-инфицированных. По клиническим проявлениям (табл. 308.13) эта стадия ВИЧ-инфекции напоминает другие острые вирусные инфекции, больше всего — инфекционный мононуклеоз. Симптомы острой лихорадочной фазы обычно сохраняются в течение одной или нескольких недель и исчезают по мере развития иммунного ответа на ВИЧ и снижения числа вирусов в крови. Во время острой лихорадочной фазы вследствие иммунодефицита могут возникнуть оппортунистические инфекции. Иммунодефицит обусловлен снижением числа лимфоцитов CD4 и их функциональной недостаточностью в результате перекрестного связывания молекул CD4 вирусным гликопротеидом gp120 (см. выше). Изменение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов разных субпопуляций в течение острой лихорадочной фазы носит динамический характер. Вначале снижается как число лимфоцитов CD4, так и число лимфоцитов CD8. Позже число лимфоцитов CD8 быстро возрастает, вследствие чего соотношение лимфоцитов CD4 и CD8 снижается. Как уже отмечалось, в течение острой лихорадочной фазы может происходить пролиферация определенных клонов лимфоцитов CD8. В конце этой фазы ВИЧ-инфекции общее число лимфоцитов CD8 нормализуется или остается повышенным, а число лимфоцитов CD4 хотя и несколько увеличивается, но лишь у немногих ВИЧ-инфицированных достигает исходного уровня. В начале бессимптомной фазы число лимфоцитов CD4 на некоторое время стабилизируется, а затем постепенно еще больше снижается. Примерно у 70% ВИЧ-инфицированных в течение острой лихорадочной фазы наблюдается увеличение лимфоузлов, которое в большинстве случаев носит временный характер. У большинства ВИЧ-инфицированных за острой лихорадочной фазой (независимо от выраженности симптомов) следует продолжительная бессимптомная фаза. Однако примерно у 10% больных после острой лихорадочной фазы наблюдается молниеносное течение ВИЧ-инфекции с резким ухудшением клинических и иммунологических показателей.

Бессимптомная фаза

Продолжительность периода между острой лихорадочной фазой и развитием СПИДа колеблется в широких пределах, однако, как уже говорилось, у половины ВИЧ-инфицированных она составляет около 10 лет. При этом скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции находится в прямой зависимости от концентрации вирусной РНК в сыворотке в течение бессимптомной фазы (рис. 308.22). В редких случаях, при замедленном прогрессировании ВИЧ-инфекции (см. выше), концентрация вирусной РНК в течение длительного времени остается крайне низкой, а число лимфоцитов CD4 — нормальным или незначительно сниженным. У некоторых ВИЧ-инфицированных бессимптомная фаза протекает без каких-либо клинических проявлений, несмотря на выраженное снижение числа лимфоцитов CD4. Первым проявлением ВИЧ-инфекции в этих случаях могут быть оппортунистические инфекции. У других больных в эти сроки развивается персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Независимо от выраженности клинических проявлений число лимфоцитов CD4 в течение бессимптомной фазы ежегодно снижается (за редкими исключениями) примерно на 50 мкл^{-1} . Падение числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} приводит к выраженному иммунодефициту и свидетельствует о высоком риске оппортунистических инфекций и зло-



качественных новообразований, отнесенных к диагностическим критериям СПИДа.

Первые проявления развернутой стадии ВИЧ-инфекции

Репродукция ВИЧ, продолжающаяся в течение бессимптомной фазы, приводит к постепенному развитию иммунодефицита. При снижении числа лимфоцитов CD4 до 500 мкл^{-1} у ВИЧ-инфицированных начинают появляться симптомы заболевания (табл. 308.14). Многие клинические проявления на этой стадии связаны с нарушением функции иммунной системы, но не относятся к диагностическим критериям СПИДа. Ранее эту стадию называли пре-СПИДом или СПИД-ассоциированным комплексом. Несмотря на то что о степени ослабления иммунитета на этой стадии ВИЧ-инфекции можно судить по ее клиническим проявлениям, более точную информацию получают путем многократного подсчета числа лимфоцитов CD4.

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Под персистирующей генерализованной лимфаденопатией понимают увеличение лимфоузлов (более 1 см) двух или более групп (кроме паховых), сохраняющееся в течение 3 мес и более, обусловленное ВИЧ-инфекцией (в отсутствие других причин). Часто это состояние бывает первым проявлением ВИЧ-инфекции, возникающим после острой лихорадочной фазы. Причиной увеличения лимфоузлов при ВИЧ-инфекции служит гиперплазия лимфатических фолликулов, развивающаяся в ходе иммунного ответа на вирус. Увеличенные лимфоузлы обычно подвижны и не спаяны друг с другом и с окружающими тканями. Выраженность нарушений иммунитета при развитии персистирующей генерализованной лимфаденопатии может быть разной. Появление персистирующей генерализованной лимфаденопатии не служит неблагоприятным прогностическим признаком, в то время как обратное ее развитие указывает на повышенный риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции. На ранних и промежуточных стадиях ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл^{-1} , персистирующую генерализованную лимфаденопатию необходимо дифференцировать с саркомой Капоши, протекающей по лимфатическому типу, на более поздних — с лимфомами, лимфогранулематозом, микобактериальными инфекциями, токсоплазмозом, глубокими микозами и бактериальным ангиоматозом. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции биопсию лимфоузлов проводят только в тех случаях, когда персистирующая генерализованная лимфаденопатия сопровождается общими симптомами (лихорадкой, похуданием) или лимфоузлы продолжают увеличиваться, становятся плотными или спаянными друг с другом и с окружающими тканями.

Поражение слизистой рта. Для этой стадии ВИЧ-инфекции характерно поражение слизистой рта, особенно часто наблюдаются кандидозный стоматит, волосатая лейкоплакия рта (вызванная, как полагают, вирусом Эпштейна—Барр) и афтозный стоматит. Кандидозный стоматит и волосатая лейкоплакия рта обычно развиваются при числе лимфоцитов CD4 менее 300 мкл^{-1} и поэтому свидетельствуют о выраженном иммунодефиците. В одном из исследований показано, что у 59% ВИЧ-инфицированных между появлением кандидозного стоматита и развитием СПИДа проходит не более года. Кандидозный стоматит обычно протекает в виде молочницы — белого творожистого налета на слизистой рта, которая при этом нередко бывает гиперемированной (цв. рис. ПГ.42). Поражение локализуется на мягком небе, но первые его признаки часто появляются вдоль десневого края.

Таблица 308.14. Первые проявления развернутой стадии ВИЧ-инфекции

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
Кандидозный стоматит
Волосатая лейкоплакия рта
Опоясывающий лишай
Тромбоцитопения
Контагиозный моллюск
Рецидивы герпеса
Остроконечные кондиломы
Афтозный стоматит

Диагноз ставят при выявлении псевдомонелии в соскобе со слизистой рта. Посев обычно не проводят, поскольку у большинства ВИЧ-инфицированных грибы рода *Candida* обнаруживаются на слизистой рта и в отсутствие стоматита. Характерное проявление волосатой лейкоплакии рта — белые бляшки, покрытые бороздками, локализующиеся преимущественно на боковых поверхностях языка (цв. рис. ПГ.41). Обычно это заболевание не требует лечения, однако в тяжелых случаях назначают ацикловир. Этиология афтозного стоматита неизвестна. Афты чаще всего локализируются на задней стенке глотки, нередко бывают настолько болезненными, что затрудняют глотание. Местные анестетики быстро уменьшают боль, однако их действие длится недолго. При афтозном стоматите эффективен талидомид, что указывает на возможную патогенную роль цитокинов, вызывающих повреждение тканей.

Опоясывающий лишай. У 10—20% ВИЧ-инфицированных развивается опоясывающий лишай (цв. рис. ПГ.37). Реактивация вируса *varicella-zoster* указывает на умеренное ослабление иммунитета и часто бывает первым проявлением такого ослабления. По данным одного исследования, у ВИЧ-инфицированных опоясывающий лишай развивается в среднем через 5 лет после заражения. В когортном исследовании среди ВИЧ-инфицированных заболеваемость СПИДом составляла 1% в месяц с момента постановки диагноза опоясывающего лишая. Наиболее высок риск быстрого развития СПИДа при опоясывающем лишае, протекающем с выраженной болью, поражающем обширные участки кожи, шейные дерматомы или зоны иннервации черепных нервов. Если у больных развиваются и опоясывающий лишай, и поражение слизистой рта (кандидозный стоматит или волосатая лейкоплакия рта), то между первой и второй инфекцией обычно проходит год. Хотя появление опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных вызвано ослаблением иммунитета, он протекает легче, чем у больных с другими иммунодефицитами. При ВИЧ-инфекции опоясывающий лишай может захватывать несколько дерматомов или вызывать диссеминированное поражение кожи, однако внутренние органы обычно не поражаются. В отличие от больных с сохраненным иммунитетом у ВИЧ-инфицированных опоясывающий лишай часто рецидивирует (примерно в 20% случаев).

Тромбоцитопения. Одним из ранних проявлений ВИЧ-инфекции может быть тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $150\,000 \text{ мкл}^{-1}$), которая наблюдается примерно у 3% ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 выше 400 мкл^{-1} и у 10% — с числом лимфоцитов CD4 ниже 400 мкл^{-1} . Тяжелая тромбоцитопения наблюдается редко. В большинстве случаев число тромбоцитов не опускается ниже $50\,000 \text{ мкл}^{-1}$, и лечение не требуется. При ВИЧ-инфекции, как и при других заболеваниях, тромбоцитопения обычно проявляется кровоточивостью десен, петехиями на руках

Таблица 308.15. Неврологические нарушения при ВИЧ-инфекции

Прямое действие ВИЧ
Серозный менингит
СПИД-дементный синдром
ВИЧ-миелопатия
Вакуолярная миелопатия
Миелопатия, сопровождающаяся сенсорной атаксией
Миелопатия, сопровождающаяся парестезией и дизестезией
Нейропатия
Острая демиелинизирующая полинейропатия, протекающая по типу синдрома Гийена—Барре
Множественная мононейропатия
Дистальная симметричная полинейропатия
Опportunистические инфекции
Токсоплазмоз
Криптококкоз
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
Цитомегаловирусная инфекция
Сифилис
Туберкулез
Инфекция, вызванная Т-лимфотропным вирусом человека типа 1
Новообразования
Первичная лимфома ЦНС
Саркома Капоши

и ногам и кровоподтеками, но риск кровотечений резко возрастает лишь при числе тромбоцитов $10\ 000\ \text{мкл}^{-1}$ и менее. Для исключения тромбоцитопении, вызванной побочным действием лекарственных средств, лимфомами, грибковыми и микобактериальными инфекциями, проводят исследование костного мозга. В отличие от тромбоцитопении, вызванной этими причинами, при тромбоцитопении на фоне ВИЧ-инфекции, как и при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (гл. 117), содержание мегакариоцитов в костном мозге обычно нормальное или повышенное. Ряд данных указывает на иммунную природу тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции. Так, в сыворотке ВИЧ-инфицированных и на поверхности тромбоцитов обнаруживаются иммунные комплексы, состоящие из антител к вирусному гликопротеиду gp120 и антиидиотипических антител. Кроме того, сыворотка ВИЧ-инфицированных содержит антитела к поверхностному антигену тромбоцитов с молекулярной массой 25 000. Предположение об иммунной природе тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции лежит в основе назначения глюкокортикоидов и высоких доз нормального иммуноглобулина для в/в введения. Однако такое лечение приводит лишь к кратковременному повышению числа тромбоцитов. Более эффективными оказались антиретровирусные средства, что свидетельствует о прямом повреждающем действии ВИЧ на мегакариоциты. Лечение зидовудином эффективно у 70% ВИЧ-инфицированных с тромбоцитопенией. Показано, что даже в отсутствие тромбоцитопении зидовудин вызывает значительное повышение числа тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных. До того как стали широко использоваться комбинации антиретровирусных средств (см. ниже), зидовудин считался препаратом выбора для лечения тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных. В настоящее время его применяют в сочетании с другими антиретровирусными средствами. При снижении числа тромбоцитов до

$20\ 000\ \text{мкл}^{-1}$ и ниже назначают нормальный иммуноглобулин для в/в введения или глюкокортикоиды (для быстрого повышения числа тромбоцитов) одновременно с комбинацией антиретровирусных средств, оказывающей продолжительный эффект. При неэффективности лечения проводят спленэктомию, которая в большинстве случаев вызывает улучшение. У ВИЧ-инфицированных, особенно перенесших спленэктомию, резко снижена устойчивость к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, поэтому перед проведением операции все ВИЧ-инфицированные должны быть иммунизированы пневмококковой вакциной (а иногда и вакциной против *Haemophilus influenzae* типа В). После спленэктомии растет не только число тромбоцитов, но и общее число лимфоцитов, из-за чего абсолютное число лимфоцитов CD4 оказывается завышенным. В связи с этим для оценки риска оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных, перенесших спленэктомию, определяют не абсолютное, а относительное число лимфоцитов CD4. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 превышает $500\ \text{мкл}^{-1}$, причиной тромбоцитопении может быть тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (гл. 117). Это редкое осложнение ВИЧ-инфекции проявляется лихорадкой, тромбоцитопенией, гемолитической анемией, неврологическими нарушениями и поражением почек. Лечение основано на применении салицилатов и плазмафереза.

Другие заболевания. Первыми проявлениями развернутой стадии ВИЧ-инфекции часто являются контагиозный моллюск, базальноклеточный рак кожи, остроконечные кондиломы, герпес лица и полости рта, герпес половых органов. Многие больные жалуются на головную боль. Лихорадку, похудание и понос, ранее относимые к главным критериям СПИД-ассоциированного комплекса, сейчас рассматривают как проявления оппортунистических инфекций. И только в отсутствие других причин этих симптомов их рассценивают как диагностические критерии СПИДа (см. ниже).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Значительная часть клинических проявлений ВИЧ-инфекции обусловлена неврологическими нарушениями (табл. 308.15), которые могут быть обусловлены как прямым повреждающим действием вируса на ЦНС, так и оппортунистическими инфекциями (токсоплазмоз, криптококкоз, сифилис, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, туберкулез, инфекции, вызванные цитомегаловирусом или Т-лимфотропным вирусом человека типа 1) или новообразованиями (первичная лимфома ЦНС). Перечисленные заболевания развиваются примерно у трети больных СПИДом. Подобно другим лентивирусам (например, вирусу висны, поражающему овец) ВИЧ вызывает воспаление нервной ткани, демиелинизацию и дегенерацию нервных волокон. У большинства ВИЧ-инфицированных отмечают те или иные неврологические нарушения, однако к диагностическим критериям СПИДа относят лишь СПИД-дементный синдром. Как упоминалось выше («Патогенез неврологических нарушений»), патологические изменения в ЦНС могут быть обусловлены заражением глиальных клеток или действием нейротоксических веществ и цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и трансформирующего фактора роста. Признаки поражения ЦНС вирусом обнаружены у большинства ВИЧ-инфицированных, в частности СМЖ изменена примерно у 90% больных. Даже во время бессимптомной фазы в СМЖ у 89% ВИЧ-инфицированных имеются антитела к ВИЧ, у

50—65% — цитоз, примерно у 50% вирус можно выделить в культуре клеток, а у 35% повышена концентрация белка. Гистологические признаки поражения ЦНС (по данным аутопсии) обнаружены у 80—90% ВИЧ-инфицированных. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев ВИЧ-инфекция протекает с поражением ЦНС, нарушение когнитивных функций и развитие неврологической симптоматики наблюдаются далеко не у всех больных.

Серозный менингит. Это довольно частое проявление острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции. Типичные симптомы — головная боль и светобоязнь, но возможны и признаки энцефалита. В СМЖ обнаруживают лимфоцитоз и повышение концентрации белка при нормальной концентрации глюкозы. Иногда поражаются черепные нервы, обычно — VII, реже — V или VIII. В большинстве случаев серозный менингит через 2—4 нед проходит самостоятельно, однако иногда он приобретает хронический характер. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции вероятность развития серозного менингита снижается, и у больных СПИДом он практически не встречается. По-видимому, в патогенезе серозного менингита ведущую роль играют иммунные механизмы.

СПИД-дементный синдром. Данный синдром, который иногда называют ВИЧ-энцефалопатией, обусловлен поражением ЦНС и обычно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Как следует из названия, основное проявление СПИД-дементного синдрома — деменция, то есть прогрессирующее снижение интеллекта. Он может проявляться нарушением внимания и сосредоточения, ухудшением памяти, затруднениями при чтении и решении сложных задач. Ранние проявления СПИД-дементного синдрома могут быть такими же, как при депрессии или переутомлении. Помимо деменции наблюдаются двигательные (астазия, абазия, тремор, адиадохокинез) и поведенческие нарушения (апатия, абulia). При поражении спинного мозга (см. ниже) отмечаются повышение мышечного тонуса и усиление сухожильных рефлексов. На поздних стадиях СПИД-дементного синдрома может присоединиться недержание мочи и кала, в некоторых случаях развивается вегетативное состояние. У некоторых больных развивается психомоторное возбуждение или гипоманиакальное состояние. При СПИД-дементном синдроме в отличие от токсической или метаболической энцефалопатии сознание обычно не нарушено (по крайней мере, на ранних стадиях).

Как правило, синдром развивается уже на фоне СПИДа, и лишь в 3% случаев он служит первым проявлением СПИДа. Выраженный СПИД-дементный синдром отмечается примерно у 25% ВИЧ-инфицированных. Его риск и тяжесть повышаются по мере ослабления иммунитета. Существует несколько способов деления СПИД-дементного синдрома на стадии; наиболее распространенный из них приведен в табл. 308.16.

Точная причина СПИД-дементного синдрома пока не установлена. Полагают, что он обусловлен прямым повреждающим действием ВИЧ на ЦНС. Вирус обнаружен в головном мозге больных со СПИД-дементным синдромом с помощью методов гибридизации *in situ*, блоттинга по Саузерну, ПЦР и электронной микроскопии. Он присутствует преимущественно в многоядерных гигантских клетках, макрофагах и клетках микроглии. При гистологическом исследовании видно, что основные изменения происходят в подкорковых структурах. По своим проявлениям СПИД-дементный синдром отличается от болезни Альцгеймера (гл. 367), но имеет сходство с болезнями Паркинсона (гл. 368) и Гентингтона (гл. 367), для которых также характерно поражение

Таблица 308.16. Стадии СПИД-дементного синдрома

Стадия	Описание
Стадия 0	Двигательная активность и когнитивные функции не нарушены
Стадия 0,5	Проявления заболевания отсутствуют, минимальны или сомнительны, работоспособность и повседневная активность не снижены, могут наблюдаться хоботковый рефлекс, замедленное движение глаз и рук; походка и мышечный тонус без изменений
Стадия 1	Основные профессиональные навыки и способность к самообслуживанию сохранены, однако начинают появляться признаки нарушения двигательной активности и когнитивных функций (иногда обнаруживаемые только при психологическом тестировании), нарушение походки незначительное
Стадия 2	Основные навыки самообслуживания сохранены, хотя способность к выполнению более сложных бытовых задач и профессиональных обязанностей снижена; способность к самостоятельному передвижению не утрачена, но может потребоваться трость
Стадия 3	Тяжелое нарушение когнитивных функций (больной не способен следить за новостями и даже запоминать события, касающиеся его лично, не может поддерживать разговор, имеется выраженная заторможенность) и двигательной активности (больной не способен передвигаться без посторонней помощи, движения замедлены, нарушена координация движений рук)
Стадия 4	Состояние, близкое к вегетативному, полная утрата интеллектуальных способностей, распад личности, речь почти отсутствует, нижний парапарез или параплегия, недержание мочи и кала

Sidtis J. J., Price R. W., *Neurology*, 40:197, 1990.

подкорковых структур. Таким образом, при данном состоянии развивается типичная деменция подкоркового типа. Гистологические признаки поражения ЦНС включают демиелинизацию, глиоз, энцефалит с гигантскими многоядерными клетками. Часто СПИД-дементному синдрому сопутствует вакуолярная миелопатия. Изредка наблюдается диффузное или очаговое поражение белого вещества, приобретающего при этом губчатую структуру.

СПИД-дементный синдром не имеет патогномоничных признаков, и его необходимо дифференцировать с другими неврологическими нарушениями, характерными для ВИЧ-инфекции (табл. 308.17). Главный признак СПИД-дементного синдрома — постепенное нарушение когнитивных функций. Для выявления этого нарушения удобен экспресс-метод исследования психического статуса (табл. 26.4), при условии что имеются результаты предыдущего исследования. Поэтому всем ВИЧ-инфицированным следует проводить исследование исходного психического статуса. Среди инструментальных методов исследования используют КТ и МРТ, которые позволяют обнаружить атрофические изменения в головном мозге (рис. 308.24). При МРТ на T2-взвешенном изображении видны также мелкие очаги повышенной интенсивности сигнала.

Важная часть обследования ВИЧ-инфицированных с неврологической симптоматикой — анализ СМЖ. Правда, это исследование более информативно для диагностики оппортунистических инфекций. При СПИД-дементном синдроме в СМЖ могут быть повышены число клеток и концентрация белка. Поскольку эти изменения неспецифичны, необходимо исключить оппортунистические инфекции



и злокачественные новообразования. Из СМЖ этих больных часто удается выделить ВИЧ, однако связь между наличием ВИЧ в СМЖ и СПИД-дементным синдромом не выявлена. В СМЖ больных повышаются концентрации γ -микроглобулина, неоптерина, хинолиновой кислоты (метаболита триптофана, обладающего нейротоксическим действием) и провоспалительных цитокинов. Полагают, что эти вещества участвуют в патогенезе СПИД-дементного синдрома, однако доказательств пока нет.

Лечение СПИД-дементного синдрома пока не разработано, однако неоднократно сообщалось об эффективности антиретровирусных средств. Показано, что лечение зидовудином или диданозином приводит к улучшению неврологических показателей и психического статуса как у взрослых, так и у детей со СПИД-дементным синдромом. Быстрое улучшение когнитивных функций под действием антиретровирусного лечения свидетельствует, по крайней мере, о частичной обратимости деменции и об участии гуморальных факторов в патогенезе СПИД-дементного синдрома. Назначают также симптоматическое лечение, в том числе нейролептики. В последнем случае необходимо тщательное наблюдение на предмет развития лекарственных экстрапирамидных расстройств.

Эпилептические припадки. При ВИЧ-инфекции часто наблюдаются эпилептические припадки, которые могут быть

следствием оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований и СПИД-дементного синдрома (табл. 308.18). Порог судорожной готовности при ВИЧ-инфекции часто снижен вследствие электролитных нарушений. У ВИЧ-инфицированных эпилептические припадки встречаются при токсоплазменном энцефалите в 15–40% случаев, при первичной лимфоме ЦНС — в 15–35% случаев, при криптококковом менингите — в 8% случаев и при СПИД-дементном синдроме — в 7–50% случаев. Они могут также развиваться при туберкулезе ЦНС, серозном менингите и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, иногда они бывают основным проявлением ВИЧ-инфекции. При обследовании 100 ВИЧ-инфицированных с впервые возникшими эпилептическими припадками у 32 было обнаружено объемное образование мозга (у 28 оно было обусловлено токсоплазмозом, у 4 — лимфомой), у 24 — СПИД-дементный синдром, у 13 — криптококковый менингит, у 8 — другие причины, у 23 больных причину припадков установить не удалось, возможно, у них был вариант СПИД-дементного синдрома. Развитие повторных припадков у 16 из этих 23 больных говорит о необходимости применения противосудорожных средств во всех случаях, когда невозможно быстро устранить причину припадков. Средств

Таблица 308.17. Характеристика неврологических заболеваний, наиболее распространенных при ВИЧ-инфекции

Заболевание	Распространенность, %	Клиническая картина	Изменения в СМЖ	Данные инструментальных исследований
СПИД-дементный синдром	25	Изменения личности, деменция, атаксия, абазия, эпилептические припадки	Неспецифичны: увеличение числа клеток и концентрации белка	Атрофия коры, расширение желудочков, при МРТ на T2-взвешенных изображениях — мелкие очаги повышенной интенсивности сигнала
Токсоплазменный энцефалит	15	Лихорадка, головная боль, очаговая неврологическая симптоматика, эпилептические припадки, у 95% больных — антитела к токсоплазмам	Неспецифичны	При МРТ или КТ с контрастированием выявляются единичные или множественные очаги с кольцевидным усилением
Криптококковый менингит	6–12	Лихорадка, тошнота, рвота, оглушенность, головная боль	Повышение концентрации белка, снижение концентрации глюкозы, обнаружение криптококковых антигенов или самого возбудителя (в посевах)	Неспецифичны
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	4	Выраженная очаговая неврологическая симптоматика без нарушения сознания	Неспецифичны	При МРТ на T2-взвешенных изображениях обнаруживаются множественные очаги поражения белого вещества
Нейросифилис	1	Менингеальный синдром, ретинит, тугоухость, очаговая неврологическая симптоматика	Положительная реакция преципитации СМЖ с кардиолипновым антигеном, повышение концентрации белка, увеличение числа клеток	Неспецифичны
Лимфомы	1	Эпилептические припадки, очаговая неврологическая симптоматика, головная боль	При первичной лимфоме ЦНС неспецифичны, при диссеминированных лимфомах обнаруживаются опухолевые клетки	При МРТ или КТ с контрастированием выявляются один или несколько очагов с кольцевидным усилением
Туберкулезный менингит	1	Лихорадка, головная боль, оглушенность, менингеальный синдром, кашель	Повышение концентрации белка, снижение концентрации глюкозы, цитоз, выявление возбудителя в мазках (непосредственно или после посева), окрашенных по Цилю—Нильсену	Объемное образование мозга (у 50% больных), изменения на рентгенограммах грудной клетки



во выбора для лечения и профилактики эпилептических припадков — фенитоин. Однако у 10% больных СПИДом этот препарат вызывает аллергические реакции, таким больным назначают фенобарбитал или вальпроевую кислоту.

ВИЧ-миелопатия. Миелопатия развивается приблизительно у 20% больных СПИДом и часто сопутствует СПИД-дементному синдрому. Наличие СПИД-дементного синдрома у 90% ВИЧ-инфицированных с миелопатией свидетельствует о сходстве патогенеза этих осложнений ВИЧ-инфекции. У больных СПИДом чаще всего встречаются три формы миелопатии. Первая форма, вакуолярная миелопатия, сходна по своим проявлениям с фуникулярным миелозом, возникающим при болезни Аддисона—Бирмера. Хотя дефицит витамина В₁₂ у больных СПИДом встречается часто, он, по-видимому, не служит причиной миелопатии, о чем свидетельствует неэффективность парентерального введения цианкобаламина. Вакуолярная миелопатия характеризуется подострым течением и обычно проявляется нарушением походки — чаще всего абазией и спастичностью. Прогрессирование миелопатии может привести к недержанию мочи и кала. При неврологическом исследовании обнаруживают усиление сухожильных рефлексов и патологические разгибательные рефлексы. При другой форме миелопатии у больных наблюдается сенсорная атаксия вследствие поражения задних канатиков. И наконец, для третьей формы характерны парестезия и дизестезия в ногах. Лечение ВИЧ-миелопатии симптоматическое, антиретровирусные средства неэффективны. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции иногда развивается цитомегаловирусная полирадикулопатия. Она характеризуется острым началом и проявляется парестезией в ногах и в области крестца, нарушением походки, арефлексией, восходящей потерей чувствительности и задержкой мочи. В СМЖ обнаруживается большое количество нейтрофилов. Лечение ганцикловиром и фоскарнетом иногда приводит к быстрому улучшению. У больных СПИДом встречаются также миелопатии, обусловленные лимфомами (гл. 113), сифилисом (гл. 174), туберкулезом (гл. 171) и вирусными инфекциями, вызванными Т-лимфотропным вирусом человека типа 1 (гл. 192) и герпесвирусами — вирусом простого герпеса (гл. 184), вирусом varicella-zoster (гл. 185), цитомегаловирусом (гл. 187).

Нейропатия. Это — частое осложнение ВИЧ-инфекции, которое может возникнуть на любой ее стадии. По данным электрофизиологического исследования, нейропатия наблюдается примерно у 70% ВИЧ-инфицированных. Ее клинические проявления разнообразны. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции она может протекать подобно синдрому Гийена—Барре (гл. 381) и проявляться прогрессирующей мышечной слабостью, арефлексией и незначительными нарушениями чувствительности. При исследовании СМЖ обнаруживают цитоз, а при биопсии нервов — периваскулярные

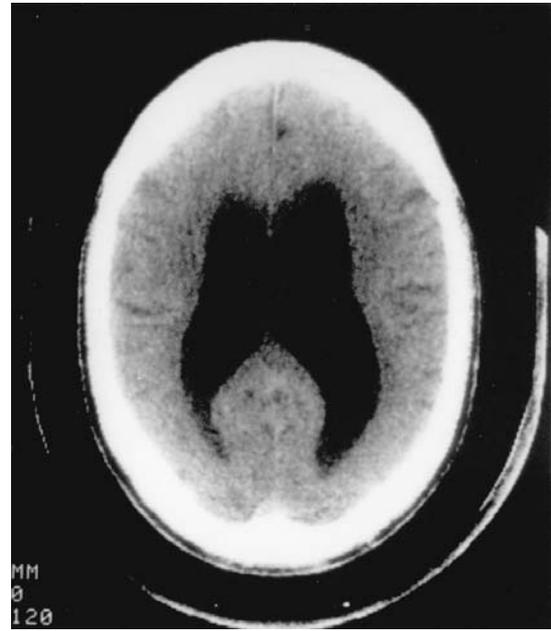


Рисунок 308.24. СПИД-дементный синдром. КТ головы, видны расширение желудочков и атрофия коры.

воспалительные инфильтраты, указывающие на аутоиммунную природу заболевания. Нейропатия, развивающаяся на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, обычно проходит самостоятельно. В тяжелых случаях применяют плазмаферез, нормальный иммуноглобулин для в/в введения или глюкокортикоиды, но лечение не всегда эффективно. Поскольку глюкокортикоиды вызывают иммуносупрессию, их назначают лишь в крайнем случае. На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции чаще встречается другая форма нейропатии — множественная мононейропатия (гл. 381), которая, по-видимому, также имеет аутоиммунную природу. Множественная мононейропатия обычно развивается на фоне умеренного иммунодефицита, в ее основе лежит некротический васкулит с поражением vasa nervorum. Лечение такое же, как при нейропатии на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Наиболее частая форма нейропатии, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, — дистальная симметричная полинейропатия, которая развивается у 30—40% ВИЧ-инфицированных. Полагают, что в ее основе лежит обусловленная ВИЧ дегенерация аксонов. Эта форма нейропатии обычно проявляется двусторонней жгучей болью в ногах. Антиретровирусные средства при дистальной симметричной полинейропатии неэффективны. Более того, иногда она возникает в результате побочного действия высоких доз нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы — дида-

Таблица 308.18. Причины эпилептических припадков у ВИЧ-инфицированных

Заболевание	Доля от общего числа впервые выявленных эпилептических припадков, %	Доля больных, у которых заболевание приводит к эпилептическим припадкам, %
СПИД-дементный синдром	24—47	7—50
Токсоплазменный энцефалит	28	15—40
Криптококковый менингит	13	8
Первичная лимфома ЦНС	4	15—30
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	1	—

Holtzman D. M. et al., 1989.



нозина, зальцитабина и ставудина, отмена которых обычно приводит к устранению симптомов (более подробно побочные действия антиретровирусных средств обсуждаются ниже). Необходимо также исключить другие причины нейропатии — сахарный диабет, авитаминоз В₁₂ и побочное действие метронидазола и дапсона. Если причина нейропатии не установлена и отмена антиретровирусных средств не приводит к улучшению, назначают симптоматическое лечение трициклическими антидепрессантами и анальгетиками. Проводятся исследования лечебного действия фактора роста нервов.

Поражения ЦНС при оппортунистических инфекциях (токсоплазмоз, криптококкоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия) и злокачественных новообразованиях (первичная лимфома ЦНС) описаны ниже.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Оппортунистические инфекции — поздние осложнения ВИЧ-инфекции — в большинстве случаев развиваются при числе лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹. К возбудителям оппортунистических инфекций принято относить не только условно-патогенные микроорганизмы (*Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, цитомегаловирус и др.), которые при нормальном иммунитете обычно не вызывают заболеваний, но и некоторых широко распространенных патогенных бактерий (например, *Mycobacterium tuberculosis*). Оппортунистические инфекции — главная причина клинических проявлений и смерти при ВИЧ-инфекции. Около 80% больных СПИДом умирают от оппортунистических инфекций, в основном бактериальных. Характер течения оппортунистических инфекций постепенно меняется, что обусловлено внедрением более совершенных методов их профилактики и лечения и увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных.

Протозойные инфекции

Токсоплазмоз (см. также гл. 219). Среди всех оппортунистических инфекций ЦНС, возникающих на фоне СПИДа, 38% приходится на долю токсоплазменного энцефалита (возбудитель — *Toxoplasma gondii*). Им обусловлены 50—60% объемных образований в ЦНС и 28% случаев впервые выявленных эпилептических припадков у ВИЧ-инфицированных. Распространенность токсоплазменного энцефалита среди больных СПИДом в среднем составляет 15%, причем она наиболее высока у выходцев из стран Карибского бассейна и Франции. В большинстве случаев заболевание возникает на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при числе лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹. В США у 2% ВИЧ-инфицированных токсоплазменный энцефалит служит первым проявлением СПИДа. Полагают, что его развитие обусловлено реактивацией латентной инфекции, поскольку при наличии в сыворотке антител к *Toxoplasma gondii* (свидетельство перенесенного токсоплазмоза) риск токсоплазменного энцефалита в 10 раз выше. Примерно у 30% всех ВИЧ-инфицированных, в сыворотке которых определяются антитела к *Toxoplasma gondii*, в будущем развивается токсоплазменный энцефалит. Исследование на IgG к *Toxoplasma gondii* входит в обязательную программу первичного обследования всех ВИЧ-инфицированных. Тем ВИЧ-инфицированным, у кого эти антитела не выявлены, рекомендуют для снижения риска заражения не употреблять полусырое мясо и тщательно мыть руки после контакта с почвой или фекалиями кошек. Однако серодиагностика не позволяет исключить диагноз токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных, поскольку отсутствие антител может быть обусловлено нарушением

ВИЧ-инфекция

2195

гуморального иммунитета. Приблизительно у 5% ВИЧ-инфицированных на момент постановки диагноза токсоплазмоза антитела к *Toxoplasma gondii* отсутствуют.

Заражение *Toxoplasma gondii* обычно происходит в детском возрасте. Как правило, первичная инфекция протекает бессимптомно, однако возможно развитие хориоретинита, как и при внутриутробном заражении; на фоне же ослабленного иммунитета может развиваться диссеминированная инфекция с поражением легких, сердца и головного мозга, приводящая к летальному исходу. При ВИЧ-инфекции, однако, такая форма встречается редко. У ВИЧ-инфицированных токсоплазмоз обычно сопровождается лихорадкой, головной болью или очаговой неврологической симптоматикой, которая наблюдается в 90% случаев и может проявляться эпилептическими припадками, гемипарезом или афазией. Возможны также спутанность сознания, деменция, огушенность, сопор и кома, обусловленные отеком мозга; в таких случаях для дифференциальной диагностики со СПИД-дементным синдромом важны КТ с двойной дозой контрастного вещества и МРТ (последняя существенно чувствительнее). На томограммах обычно обнаруживают несколько групп множественных очагов с кольцевидным усилением и перифокальным отеком, реже — единичный очаг (рис. 308.25). Для подтверждения диагноза токсоплазменного энцефалита может потребоваться биопсия головного мозга, при которой в пораженных участках выявляют воспаление с зоной некроза в центре. Однако из-за высокого риска тяжелых осложнений биопсию обычно проводят в тех случаях, когда данные КТ или наличие в сыворотке антител к *Toxoplasma gondii* указывают на токсоплазменный энцефалит, а его лечение в течение 2—4 нед неэффективно. Если у больного антитела к *Toxoplasma gondii* отсутствуют, то вероятность того, что объемные образования в головном мозге вызваны токсоплазменным энцефалитом, составляет менее 10%. В этих случаях биопсию следует провести как можно скорее.

Токсоплазменный энцефалит может протекать и подобно герпетическому энцефалиту — без объемных образований в головном мозге. Помимо энцефалита при токсоплазмозе иногда развиваются хориоретинит, пневмония, асцит-перитонит, поражение ЖКТ, цистит и орхит.

ЛЕЧЕНИЕ

Применяют пириметамин в комбинации с сульфадиазином (табл. 308.19). Хотя такое лечение эффективно в 90% случаев, у 50% больных заболевание рецидивирует в течение 6 мес. Для предотвращения нейтропении (основного побочного эффекта этих препаратов) назначают фолиат кальция. При одновременном применении других лекарственных средств, угнетающих кроветворение (например, зидовудина и ганцикловира), может потребоваться снижение их дозы. Возможны и другие побочные эффекты — лихорадка, сыпь, тромбоцитопения и ОПН, обусловленная выпадением в моче кристаллов сульфадиазина. При появлении кристаллурии, не прекращая лечения, назначают обильное питье и меры по ошелачиванию мочи. Побочные эффекты пириметамина и сульфадиазина отмечают у 45—70% больных; в 33% случаев лечение приходится менять. При непереносимости серосодержащих препаратов обычно назначают почти равную по эффективности комбинацию пириметамина с клиндамицином, а для поддерживающего лечения назначают только пириметамин. Монотерапия пириметамином менее эффективна, чем лечение ком-



бинацией лекарственных средств, но предупреждает рецидивы токсоплазмоза. При других схемах лечения назначают пириметамин и атоваквон или пириметамин в сочетании с азитромицином и рифабутином. Атоваквон обладает широким спектром антипротозойного действия и поэтому показан (в сочетании с пириметамином или отдельно) для лечения токсоплазмоза при неэффективности или непереносимости других лекарственных средств. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований на животных, эффективность макролидов кларитромицина и азитромицина при токсоплазмозе в клинических испытаниях пока не доказана. Имеются сообщения об успешном применении макролидов в комбинации с рифабутином и пириметамином. При токсоплазменном энцефалите, сопровождающемся отеком мозга, назначают глюкокортикоиды.

Профилактика. В связи с высокой распространенностью токсоплазмоза среди ВИЧ-инфицированных возникла необходимость в эффективных методах его профилактики. К сожалению, почти все лекарственные средства (за исключением атоваквона) и их комбинации, используемые для лечения токсоплазмоза, вызывают тяжелые побочные эффекты, что ограничивает возможность их применения для первичной профилактики этого заболевания. В то же время назначение триметоприма/сульфаметоксазола или дапсона с пириметамином для профилактики пневмоцистной пневмонии снизило заболеваемость токсоплазмозом, что еще раз подчеркивает важную профилактическую роль этих препаратов. Начаты испытания клиндамицина в сочетании с пириметамином (прием 2 раза в неделю) для первичной профилактики токсоплазмоза при непереносимости триметоприма/сульфаметоксазола.

Протозойные кишечные инфекции. Наиболее распространенными возбудителями протозойных кишечных инфекций у ВИЧ-инфицированных являются *Cryptosporidium* spp., *Micospogidia* spp. и *Isospora belli* (гл. 220). *Криптоспоридии* обычно вызывают кишечные инфекции у животных, но могут заражать и людей, вызывая понос, который при сохранном иммунитете проходит самостоятельно. Механизм передачи инфекций — фекально-оральный. Описаны вспышки больницы инфекций — фекально-оральный. Описаны вспышки больницы инфекций. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции криптоспоридиоз вызывает преходящий или периодически повторяющийся понос, но на фоне выраженного иммунодефицита иногда приводит к тяжелому поносу и смерти. Около 1% ВИЧ-инфицированных, у которых число лимфоцитов CD4 ниже 300 мкл^{-1} , ежегодно заболевают криптоспоридиозом. Обычно на протяжении нескольких месяцев периодически возникает понос, который впоследствии может стать постоянным, также сохраняясь месяцами. Характерен обильный водянистый стул (до нескольких литров в сутки), в 75% случаев отмечается схваткообразная боль в животе, в 25% — тошнота и рвота. Иногда присоединяются непереносимость лактозы и нарушения всасывания. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных криптоспоридиоз может приводить к поражению желчных путей, которое проявляется как холецистит, иногда в сочетании с холангитом. При рентгенологическом исследовании обнаруживают утолщение стенки желчного пузыря, расширение и стриктуры желчных протоков. Иногда возбудитель выявляется в моче, однако клиническое значение этого неизвестно. Для постановки диагноза проводят анализ кала: при криптоспоридиозе понос невоспалительный, а в мазках кала, окрашенных по Цилю—Нильсену, выявляют ооцисты. Чувствительность исследования можно повысить путем очистки и концентриро-

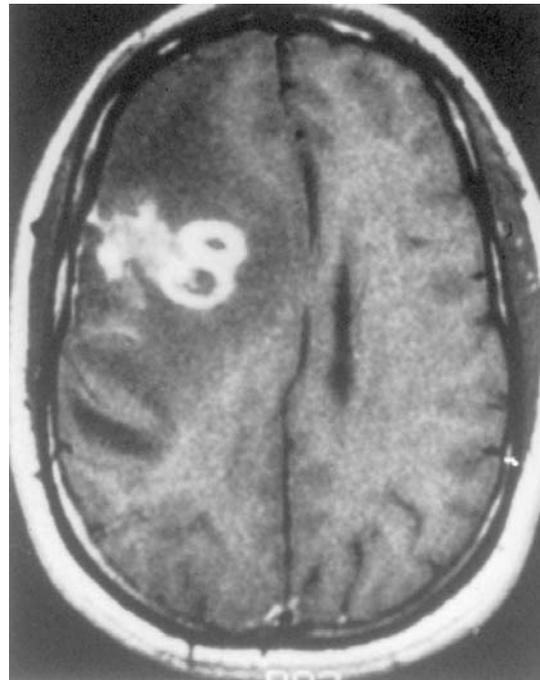


Рисунок 308.25. Токсоплазменный энцефалит. МРТ головы с контрастированием, видны несколько очагов с кольцевидным усилением в височно-теменной области.

вания ооцист методом флотации в растворе сахарозы. При электронной микроскопии биоптатов тонкой кишки удается выявить клетки возбудителя, прикрепившиеся к щеточной каемке эпителия. Лечение симптоматическое. Для снижения риска заражения больные должны избегать контакта с калом человека и животных и не употреблять неочищенную воду из водоемов.

Микроспоридии — облигатные внутриклеточные паразиты, живущие в цитоплазме клетки-хозяина (гл. 220). Основной вид, патогенный для человека, — *Enterocytozoon bieneusi*. По клиническим проявлениям (понос, боль в животе) микроспоридиоз подобен криптоспоридиозу. Малый размер возбудителей затрудняет диагностику микроспоридиоза, но специальное окрашивание хроматропом 2R позволяет выявить возбудителей в мазках кала с помощью световой микроскопии. Окончательный диагноз ставят по результатам электронно-микроскопического исследования кала, содержимого или биоптатов тонкой кишки. Микроспоридии поражают не только кишечник, но и другие органы (например, глаза, мышцы и печень), часто вызывая конъюнктивит и гепатит. Лечение, как и при криптоспоридиозе, симптоматическое.

Возбудителем *изоспориаза* — кишечной инфекции, наиболее распространенной в странах Африки и Карибского бассейна, — является *Isospora belli* (гл. 220). При микроскопическом исследовании мазков кала, окрашенных по Цилю—Нильсену, обнаруживают крупные ооцисты, отличающиеся от ооцист *Cryptosporidium* spp. по размеру и по числу спорозоитов. По клинической картине изоспориаз сходен с криптоспоридиозом, однако в отличие от последнего поддается лечению триметопримом/сульфаметоксазолом. Поскольку изоспориаз часто рецидивирует, для профилактики повторной инфекции назначают триметоприм/сульфаметоксазол, обычно по 160/800 мг внутрь 3 раза в неделю.

Entamoeba histolytica (гл. 215) и *Giardia lamblia* (гл. 220) го-

Таблица 308.19. Клинические проявления, лечение и профилактика оппортунистических инфекций

Возбудитель, клинические проявления	Схемы терапии	Побочные эффекты	Примечания
<i>Pneumocystis carinii</i>^a			
Профилактика	Триметоприм/сульфаметоксазол, 160/800 мг 1 раз в сутки ежедневно или 160/800 мг 3 раза в неделю, или ингаляции пентамидина, 300 мг 1 раз в месяц, или дапсон, 50 мг/сут внутрь, + пириметамин, 50 мг/нед внутрь, + фолинат кальция, 25 мг/нед внутрь	Сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, гепатит Бронхоспазм Метгемоглобинемия, анемия Нейтропения	Показания к проведению профилактики — пневмоцистная пневмония в анамнезе, снижение числа лимфоцитов CD4 до 200 мкл ⁻¹ или 15% общего числа лимфоцитов, лихорадка неясного происхождения, кандидозный стоматит Противопоказан при недостаточности Г-6-ФД Фолинат кальция предотвращает угнетение кроветворения
Пневмоцистная пневмония легкой и средней тяжести, P _a O ₂ < 70 мм рт. ст., P _(A-a) O ₂ > 35 мм рт. ст. ^б	Триметоприм/сульфаметоксазол, 15–20 мг/кг/сут внутрь (в пересчете на триметоприм), или триметоприм, 20 мг/кг внутрь 1 раз в сутки, + дапсон, 100 мг внутрь 1 раз в сутки, или клиндамицин, 600 мг внутрь каждые 6 ч, + примахин, 15 мг внутрь 1 раз в сутки, или пентамидин, 3–4 мг/кг/сут в/в, или атоваквон, 750 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 21 сут, или ингаляции пентамидина, 300 мг/сут	Сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, гепатит Метгемоглобинемия, анемия Псевдомембранозный колит Метгемоглобинемия Поражение почек, острый панкреатит, гипогликемия, гипергликемия Бронхоспазм	Противопоказан при недостаточности Г-6-ФД Противопоказан при недостаточности Г-6-ФД Не обладает системным действием. Для лечения не используется, за исключением легкой пневмонии у больных с аллергией к нескольким препаратам
Тяжелая пневмоцистная пневмония, P _a O ₂ < 70 мм рт. ст., P _(A-a) O ₂ > 35 мм рт. ст. ^б	Триметоприм/сульфаметоксазол, 15–20 мг/кг/сут в/в (в пересчете на триметоприм) в течение 14–21 сут, или пентамидин, 3–4 мг/кг/сут в/в в течение 14–21 сут, или клиндамицин, 900 мг в/в каждые 8 ч, затем 450 мг внутрь каждые 6 ч, + примахин, 30 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14–21 сут, или триметрексат, 45 мг/м ² в/в (вводят в течение 60–90 мин) 1 раз в сутки в течение 21 сут, + фолинат кальция, 20 мг/м ² в/в каждые 6 ч в течение 24 сут, или эфлорнитин, 100 мг/кг в/в каждые 6 ч в течение 14 сут, затем 75 мг/кг внутрь каждые 6 ч в течение 4–6 нед	Сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, поражение печени, почек, острый панкреатит, гипогликемия, гипергликемия, псевдомембранозный колит Метгемоглобинемия Сыпь, нейтропения Тромбоцитопения	Вместе с антимикробными препаратами немедленно (не позднее чем через 36 ч после постановки диагноза) назначают преднизон, 40 мг 2 раза в сутки в течение 2 сут, затем 40 мг/сут в течение 5 сут, затем 20 мг/сут до окончания курса антимикробной терапии (21 сут) Противопоказан при недостаточности Г-6-ФД Назначают при непереносимости других препаратов. По эффективности уступает триметоприму/сульфаметоксазолу. Фолинат кальция предотвращает угнетение кроветворения
Диссеминированная инфекция	Лечат по одной из перечисленных выше схем		

Таблица 308.19 (продолжение). Клинические проявления, лечение и профилактика оппортунистических инфекций

Возбудитель, клинические проявления	Схемы терапии	Побочные эффекты	Примечания
Toxoplasma gondii			
Профилактика	Триметоприм/сульфаметоксазол, 160/800 мг 1 раз в сутки	Сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, гепатит	При непереносимости назначают дапсон, 50 мг внутрь 1 раз в сутки, + пириметамин, 50 мг внутрь 1 раз в неделю, + фолинат кальция, 25 мг внутрь 1 раз в неделю
Энцефалит, абсцесс мозга, хориоретинит, миокардит	Сульфадиазин, 1—2 г внутрь каждые 6 ч, + пириметамин, 25—100 мг 1 раз в сутки, + фолинат кальция, 10—20 мг внутрь 1 раз в сутки, или	Кристаллурия, ОПН, сыпь, лихорадка, тромбоцитопения, нейтропения	Лечение пожизненное
	сначала клиндамицин, 200—400 мг в/в каждые 6 ч, + пириметамин, 25—100 мг 1 раз в сутки, +	Сыпь, лихорадка, нейтропения	Фолинат кальция предотвращает угнетение кроветворения
	фолинат кальция, 10—20 мг внутрь 1 раз в сутки, затем клиндамицин, 300—900 мг внутрь каждые 8 ч, +	Псевдомембранозный колит	Фолинат кальция предотвращает угнетение кроветворения
	пириметамин, 25—100 мг 1 раз в сутки, или атоваквон, 250 мг внутрь 3 раза в сутки, + пириметамин, 25—100 мг 1 раз в сутки, +	Сыпь, лихорадка, тромбоцитопения, нейтропения	
фолинат кальция, 10—20 мг 1 раз в сутки, или макролиды (кларитромицин или азитромицин) + пириметамин	Сыпь, лихорадка, тромбоцитопения, нейтропения	Фолинат кальция предотвращает угнетение кроветворения	В клинических испытаниях эффективность не продемонстрирована
Isospora belli			
Понос	Триметоприм/сульфаметоксазол, 160/800 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут, затем — 2 раза в сутки в течение 3 нед	Сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, гепатит	Поддерживающая доза триметоприма/сульфаметоксазола — 160/800 мг внутрь 3 раза в неделю
Cryptosporidium spp., Microsporidia spp.			
Понос	Специальное лечение отсутствует; показано парентеральное питание		Проводятся испытания нитазоксанида и коровьего молока
Mycobacterium avium-intracellulare			
Профилактика	Кларитромицин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки, или азитромицин, 1200 мг 1 раз в неделю, или рифабутин, 300 мг внутрь 1 раз в сутки		Профилактику начинают при снижении числа лимфоцитов CD4 до 100 мкл ⁻¹ . Лечение пожизненное. Сочетание макролидов с рифабутином более эффективно, но дает больше побочных эффектов
Диссеминированная инфекция с поражением легких, костного мозга, печени	Этамбутол, 15 мг/кг 1 раз в сутки, +	Поражение печени, нейропатия, ретробульбарный неврит зрительного нерва	
	рифабутин, 600 мг 1 раз в сутки, + кларитромицин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки		

Таблица 308.19 (продолжение). Клинические проявления, лечение и профилактика оппортунистических инфекций

Возбудитель, клинические проявления	Схемы терапии	Побочные эффекты	Примечания
Mycobacterium tuberculosis			
Бессимптомная инфекция, туберкулиновые пробы положительные	Изониазид, 15 мг/кг (но 900 мг) внутрь 2 раза в неделю или 300 мг внутрь ежедневно в течение 1 года, + пиридоксин, 50 мг/сут	Поражение печени	
Активный туберкулез	Изониазид, 300 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1 года, + рифампицин, 600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1 года, + пипразинамид, 30 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2 мес	Поражение печени Поражение печени Поражение печени	Три препарата используют в течение 2 мес. Если возбудитель чувствителен к рифампицину и изониазиду, то продолжают лечение этими двумя препаратами. Продолжительность лечения должна составлять 9 мес и 6 мес после третьего отрицательного посева
Активный туберкулез, вызванный устойчивыми штаммами <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Дополнительно этамбутол, 15–25 мг/кг/сут, и стрептомицин или амикацин	Нейропатия, ретробульбарный неврит зрительного нерва Поражение почек, тугоухость	В качестве пятого препарата иногда назначают один из фторхинолонов
Candida albicans			
Профилактика	Флуконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки (не обязательно)		Первичную профилактику обычно не проводят, при необходимости назначают лечение
Кандидозный стоматит или вагинит	Клотримазол, пастилки, или нистатин, или флуконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7–14 сут, или амфотерицин В, 0,25 мг/кг/сут в/в в течение 7–10 сут	Поражение печени Поражение почек, лихорадка, озноб	
Cryptococcus neoformans			
Профилактика	Флуконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки (не обязательно)		Профилактику начинают при высоком риске криптококкоза и снижении числа лимфоцитов CD4 до 100 мкл ⁻¹ . Из-за выраженной нейтропении фторцитозин в половине случаев приходится отменять. Тогда назначают только амфотерицин В, 0,8 мг/кг/сут
Менингит, абсцесс мозга, пневмония или диссеминированная инфекция	Амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут в/в, + фторцитозин, 150 мг/кг/сут внутрь в течение 6 нед, затем флуконазол, 100–200 мг внутрь 1 раз в сутки пожизненно	Поражение почек, лихорадка, озноб Угнетение кроветворения Поражение печени	
Histoplasma capsulatum			
Диссеминированная инфекция, пневмония	Амфотерицин В, 0,6–1 мг/кг/сут до общей дозы 1 г, затем итраконазол, 200 мг 1 раз в сутки пожизненно	Поражение почек, лихорадка, озноб	
Bartonella henselae, Bartonella quintana			
Бактериальный ангиоматоз (поражение кожи, пелиоз печени), окопная лихорадка	Эритромицин, 500 мг внутрь или в/в 4 раза в сутки в течение 2 мес		
Penicillium marneffeii			
Диссеминированная инфекция, папулы с пупковидным вдавлением	Амфотерицин В, 0,6–1 мг/кг/сут до общей дозы 1 г, затем итраконазол, 200 мг 1 раз в сутки пожизненно	Поражение почек, лихорадка, озноб, поражение печени	
Вирус varicella-zoster			
Поражение кожи (ограниченное или диссеминированное), острый ретинит с обширным некрозом сетчатки	Ацикловир, 800 мг внутрь 5 раз в сутки или 10 мг/кг в/в каждые 8 ч в течение 10–14 сут или дольше		При устойчивости к ацикловиру назначают фоскарнет, 60 мг/кг каждые 8 ч в течение 14 сут, или фамцикловир, 500 мг внутрь каждые 8 ч в течение 7 сут

Таблица 308.19 (окончание). Клинические проявления, лечение и профилактика оппортунистических инфекций

Возбудитель, клинические проявления	Схемы терапии	Побочные эффекты	Примечания
Цитомегаловирус			
Профилактика	Ганцикловир, 1 г внутрь 3 раза в сутки во время еды	Нейтропения	Высокая стоимость лечения при низкой эффективности. Для устранения нейтропении можно использовать колоние-стимулирующие факторы
Ретинит, эзофагит, колит, пневмония	Ганцикловир, 5 мг/кг в/в каждые 12 ч в течение 14 сут, затем 5 мг/кг в/в 1 раз в сутки пожизненно		Для лечения ретинита можно использовать капсулы для имплантации в стекловидное тело. При необходимости назначают поддерживающее лечение ганцикловиром, 1 г внутрь 3 раза в сутки во время еды
	Фоскарнет, 90 мг/кг в/в каждые 12 ч в течение 14 сут, затем 90—120 мг/кг в/в 1 раз в сутки пожизненно	Интерстициальный нефрит, эпилептические припадки, гипокалиемия	Для уменьшения нефротоксического действия перед введением препарата проводят инфузию физиологического раствора
Вирус простого герпеса			
Рецидивирующий герпес рта, половых органов и периаанальной области	Ацикловир, 200—400 мг внутрь 5 раз в сутки, принимают по мере необходимости		При устойчивости к ацикловиру назначают фоскарнет, 60 мг/кг каждые 8 ч в течение 14 сут
Эзофагит, острый ретинит с обширным некрозом сетчатки	Ацикловир, 5 мг/кг в/в каждые 8 ч в течение 10—14 сут		
<i>Treponema pallidum</i>			
Ранний сифилис	Бензатинбензилпенициллин, 2,4 млн ед в/м 1 раз в неделю в течение 3 нед		При рецидивах, частота которых составляет 20%, назначают повторное лечение. Из-за иммунологических нарушений серологическое исследование может быть неинформативным
Поздний сифилис, нейросифилис	Бензилпенициллин, 12—24 млн ед/сут в/в в течение 10—14 сут, или прокаинбензилпенициллин, 2,4 млн ед/сут в/м в течение 10—14 сут, + пробенецид, 500 мг внутрь 4 раза в сутки, или цефтриаксон, 1—2 г в/м или в/в 1 раз в сутки в течение 10—14 сут		

^a Информацию о клинических испытаниях препаратов можно найти в Интернете по адресу: www.actis.org.

^b Оптимальная продолжительность лечения пневмоцистной пневмонии — 21 сут (14 сут).

раздо чаще вызывают заболевания на фоне ВИЧ-инфекции, чем при сохранном иммунитете. При своевременном выявлении амебиаз и лямблиоз хорошо поддаются лечению, поэтому всех ВИЧ-инфицированных, у которых наблюдается длительный понос, тщательно обследуют на наличие этих инфекций. Среди ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов повышена распространенность инфекций, вызванных другими видами *Entamoeba*, а также *Blastocystis hominis*. Однако считается, что клиническое значение этих инфекций невелико.

Другие протозойные инфекции. С распространением эпидемии СПИДа во всем мире повышается и заболеваемость разнообразными протозойными инфекциями. Так, отмечается все больше случаев висцерального лейшманиоза у ВИЧ-инфицированных, заражающихся при посещении эндемических районов (гл. 217). Заболевание обычно проявляется лихорадкой, гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями, часто наблюдаются увеличение лимфоузлов и

другие общие симптомы. Наиболее точный способ диагностики — выделение лейшманий в культуре клеток костного мозга. Микроскопия окрашенных мазков костного мозга и определение титра антител к лейшманиям часто бывают неинформативны. Хотя стандартное лечение обычно позволяет добиться некоторого улучшения, полностью устранить инфекцию не удается (как и при лечении многих других оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных), и заболевание часто рецидивирует. У ВИЧ-инфицированных описаны также тяжелый, часто рецидивирующий бабезиоз (гл. 216), болезнь Чагаса (гл. 218), приводящая к объемным образованиям ЦНС, и менингоэнцефалит, вызванный *Acanthamoeba* spp. и *Naegleria* spp. (гл. 215). В отличие от этих инфекций течение малярии у ВИЧ-инфицированных не имеет каких-либо особенностей. У ВИЧ-инфицированных описаны также случаи заражения *Cyclospora* spp. Основным источником — вода, однако в 1996 г. была зарегистрирована вспышка инфекции, обусловленная употреблением загрязненных



Cyclospora spp. клубники и малины. Типичные проявления — длительный водянистый понос, тошнота, рвота, схваткообразная боль в животе и лихорадка. У ВИЧ-инфицированных эти симптомы бывают особенно выраженными и продолжительными.

Бактериальные инфекции

Это — главная причина смерти ВИЧ-инфицированных. Хотя появление бактериальных инфекций часто знаменует терминальную стадию СПИДа, на их долю приходится и значительная часть оппортунистических инфекций, возникающих на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции. В США оппортунистические бактериальные инфекции обычно вызывают микобактерии. По результатам прижизненной диагностики, инфекция, вызванная этими возбудителями, выявляется у 40%, а при аутопсии — у 80% ВИЧ-инфицированных. В качестве возбудителей описаны по меньшей мере 12 видов, в том числе *Mycobacterium bovis* и представители всех четырех групп атипичных микобактерий по классификации Раньона, особенно *Mycobacterium avium-intracellulare*. В США 95% случаев инфекции, вызванной атипичными микобактериями на фоне СПИДа, обусловлены *Mycobacterium avium-intracellulare*. В странах Африки инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, встречается редко. Возможно, высокое распространение туберкулеза в этих странах снижает риск последующего заражения *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Инфекции, вызываемые атипичными микобактериями (см. также гл. 173). *Mycobacterium avium-intracellulare* распространена повсеместно и содержится в почве и воде. Острое заболевание, вызванное *Mycobacterium avium-intracellulare*, обычно возникает у больных СПИДом при числе лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹. Полагают, что воротами инфекции служат слизистые ЖКТ и дыхательных путей. Благодаря широкой профилактике удалось отодвинуть срок начала этой инфекции — раньше у половины больных на момент постановки диагноза число лимфоцитов CD4 составляло 50 мкл⁻¹, сейчас же — всего 10 мкл⁻¹. После развития инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, половина больных СПИДом умирают в течение 6—10 мес — видимо, из-за того, что эта инфекция развивается при очень глубоком иммунодефиците. Клинические проявления разнообразны. У большинства больных наблюдаются лихорадка, похудание и потливость по ночам, вероятно, обусловленные диссеминацией инфекции. В 85% случаев микобактерии присутствуют в крови, огромное их количество часто обнаруживают в пунктатах костного мозга. *Mycobacterium avium-intracellulare* часто поражает печень, поэтому повышение активности ЩФ на фоне низкого числа лимфоцитов CD4 и лихорадки неясного происхождения может указывать на наличие инфекции, вызванной этим возбудителем. У 25% больных выявляются рентгенологические признаки поражения легких, чаще всего это множественные мелкоочаговые тени в нижних долях, свидетельствующие о гематогенной диссеминации инфекции. Иногда выявляются более крупные очаговые тени, увеличение лимфоузлов средостения и корней легких, поражение бронхов. Могут увеличиваться и другие лимфоузлы, возникать боль в животе и понос. Предварительный диагноз ставят при выявлении тонких, удлиненных микобактерий в окрашенных по Цилю—Нильсену мазках кала или препаратах, приготовленных из пунктата костного мозга, биоптатов лимфоузлов или печени. Для подтверждения диагноза проводят посев крови или материала, полученного при биопсии. Колонии *Mycobacterium avium-intracellulare* обычно появляются в течение 2 нед после посева. Выявление возбудителя в двух пробах мокроты с высокой вероятностью

указывает на поражение легких. Применявшаяся ранее схема лечения, основанная на назначении этамбутола в сочетании с клоfazимином и рифабутином (иногда еще назначали антибиотик из группы аминогликозидов), не приводит к выраженному снижению бактериемии и лишь незначительно повышает медиану выживаемости (с 6 до 8 мес). Появление новых макролидов (klarитромицина и азитромицина) позволило значительно повысить эффективность лечения этой инфекции у больных СПИДом. Многие предпочитают использовать комбинацию klarитромицина с этамбутолом, другие рекомендуют назначать третий препарат: рифабутин, рифампицин, клоfazимин, ципрофлоксацин или амикацин. Однако использование третьего препарата усложняет схему и повышает стоимость лечения, а убедительных данных об эффективности такого подхода пока нет. Для снижения риска этой инфекции (как и других инфекций, представляющих особую опасность для больных СПИДом) рекомендуется медикаментозная профилактика. По данным клинических испытаний, рифабутин (100 мг/сут) увеличивает продолжительность жизни и отодвигает сроки развития бактериемии, обусловленной *Mycobacterium avium-intracellulare*, в среднем на 6 мес. На основании этих данных рифабутин был одобрен к применению для первичной профилактики инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, у ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 ниже 75—100 мкл⁻¹. Впоследствии оказалось, что у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 75 мкл⁻¹ klarитромицин и азитромицин для профилактики более эффективны, чем рифабутин. Медиана выживаемости при профилактическом применении klarитромицина превышает 700 сут (при применении рифабутина — 573 сут). За время наблюдения при профилактическом лечении азитромицином умерли 10,5% больных, в то время как при лечении рифабутином — 31%. Интересно, что у ВИЧ-инфицированных с туберкулезом в анамнезе снижен риск инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*. Эти данные позволяют надеяться, что в будущем удастся создать вакцину для профилактики этой инфекции.

На фоне СПИДа развиваются и другие инфекции, вызванные атипичными микобактериями. Так, *Mycobacterium kansasii* обычно поражает легкие и в 20—30% случаев служит причиной диссеминированной инфекции. Типичные симптомы — лихорадка, кашель, потливость по ночам. При рентгенографии грудной клетки у половины больных в верхних долях легких обнаруживают каверны. В остальных случаях иногда выявляют множественные мелкоочаговые тени в нижних долях, свидетельствующие о гематогенном распространении инфекции. Выявить возбудителя в посевах мокроты обычно несложно. Более чем у 75% больных с положительными результатами посева наблюдаются клинические проявления инфекции. Поскольку инфекция, вызванная *Mycobacterium kansasii*, хорошо поддается лечению изониазидом в сочетании с рифампицином и этамбутолом, важен правильный диагноз. *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium scrofulaceum* и *Mycobacterium haemophilum* вызывают у ВИЧ-инфицированных поражения кожи. *Mycobacterium haemophilum* вызывает также диссеминированную инфекцию и артрит. Практически не поддаются лечению диссеминированные инфекции, вызванные *Mycobacterium gordonae* (обычно для человека непатогенна) и *Mycobacterium xenopi* (обитает в системе водоснабжения, вызывает большие инфекции). **Туберкулез** (см. также гл. 171). В течение 20 лет заболеваемость туберкулезом в США неуклонно снижалась, и каза-



лось, это заболевание исчезнет вовсе. Однако в 1986 г. его распространенность вновь стала расти, через несколько лет достигнув относительно стабильного уровня. Этот рост связывают с эпидемией ВИЧ-инфекции. Активный туберкулез наблюдается примерно у 5% больных СПИДом. Хотя доля лиц с положительными туберкулиновыми пробами среди ВИЧ-инфицированных и не зараженных ВИЧ примерно одинакова, риск активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в 15–30 раз выше. Реактивация *Mycobacterium tuberculosis* ежегодно наблюдается у 7–10% ВИЧ-инфицированных с положительными туберкулиновыми пробами. Туберкулез представляет серьезную опасность для ВИЧ-инфицированных, поскольку повышает скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции. Развитие активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных приводит к повышению концентрации вирусной РНК в крови, а его лечение — к снижению этого показателя до исходного уровня. Хотя у большинства ВИЧ-инфицированных развитие активного туберкулеза обусловлено реактивацией латентной инфекции, все чаще отмечаются случаи первичного и повторного туберкулеза, особенно вызванного полирезистентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Активным туберкулезом чаще заболевают в возрасте 25–44 лет. В США его распространенность наиболее высока в Нью-Йорке и Майами, чаще всего им болевают негры, латиноамериканцы и иммигранты из развивающихся стран. В этих группах населения 20–70% новых случаев активного туберкулеза приходится на долю ВИЧ-инфицированных. Поскольку туберкулез в отличие от ВИЧ-инфекции передается воздушно-пылевым, а иногда и контактным путем, он представляет наибольшую угрозу для лиц (в том числе медицинских работников), контактирующих с ВИЧ-инфицированными. В отличие от инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, активный туберкулез развивается на относительно ранних стадиях ВИЧ-инфекции и может быть одним из первых ее проявлений. По данным одного исследования, на момент постановки диагноза туберкулеза у половины ВИЧ-инфицированных число лимфоцитов CD4 превышает 326 мкл⁻¹. Клинические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных разнообразны и зависят от числа лимфоцитов CD4. У больных с относительно высоким числом лимфоцитов CD4 обычно наблюдается типичная картина туберкулеза легких, возникшего в результате реактивации латентной инфекции: лихорадка, кашель, одышка при физической нагрузке, потливость по ночам, а на рентгенограммах грудной клетки выявляются поражения верхних долей с образованием каверн. У больных с низким числом лимфоцитов CD4 чаще развивается диссеминированный туберкулез легких: при рентгенографии грудной клетки выявляются обширная или ограниченная нижними долями двусторонняя сетчато-узловка перестройка легочного рисунка, свидетельствующая о гематогенной диссеминации микобактерий, плевральный выпот и увеличение лимфоузлов средостения и корней легких. Возможно поражение других лимфоузлов (особенно шейных), костей, ЦНС, мозговых оболочек, ЖКТ; описаны абсцессы предстательной железы и печени. Примерно у 60–80% ВИЧ-инфицированных туберкулез протекает только с поражением легких, у 30–40% — с поражением других органов.

Чтобы предупредить вспышки больничной инфекции и ее распространение среди населения, всех больных с подозрением на туберкулез легких изолируют, помещая в специальные боксы с приточно-вытяжной вентиляцией, обеспечивающей отрицательное давление. Результаты посева крови на микобактерий положительны лишь у 15% больных,

поэтому диагноз ставят при выявлении возбудителя в посевах биоптата пораженного участка. Поскольку туберкулез, особенно вызванный полирезистентными штаммами микобактерий (см. ниже), требует раннего лечения, ставят предварительный диагноз с помощью окрашивания мазков по Цилю—Нильсену или ПЦР. При положительных результатах этих исследований и соответствующей клинической картине лечение назначают, не дожидаясь результатов посева на микобактерии. Для подтверждения диагноза и выявления больных, нуждающихся в профилактическом лечении изониазидом, всем ВИЧ-инфицированным проводят туберкулиновые пробы. Туберкулиновую пробу у этих больных считают положительной, если диаметр папулы не менее 5 мм. Однако отрицательный результат не исключает диагноза, поскольку у половины ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом реакция на туберкулин отсутствует. При отрицательных туберкулиновых пробах проводят кожные пробы на аллергические реакции замедленного типа с другими антигенами.

ЛЕЧЕНИЕ

Стандартная схема лечения туберкулеза обычно одинаково эффективна как в отсутствие ВИЧ-инфекции, так и при ее наличии. Даже на фоне ВИЧ-инфекции туберкулез полностью излечивается. Чтобы предотвратить появление полирезистентных штаммов микобактерий, лечение активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных обычно начинают с четырех противотуберкулезных препаратов, которые принимают в течение 2 мес. Затем как минимум на 4 мес назначают два, а при выявлении полирезистентных штаммов — четыре препарата. Общая продолжительность лечения должна составлять не менее 6 мес после третьего отрицательного результата посева. Поскольку ВИЧ-инфекция часто сопровождается поражением ЖКТ, при неэффективности противотуберкулезного лечения обязательно исключают синдром нарушенного всасывания. Добиться наилучших результатов лечения позволяет ежедневный контроль за выполнением всех назначений, осуществляемый медицинскими работниками.

Самая большая сложность при лечении туберкулеза — все большее распространение полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, то есть штаммов, устойчивых к двум и более противотуберкулезным препаратам первого ряда, обычно изониазиду и рифампицину (гл. 171). Среди первых 87 случаев полирезистентного туберкулеза 83 были описаны у ВИЧ-инфицированных. Из-за задержек с определением чувствительности возбудителя и неправильного эмпирического подбора лечения летальность при полирезистентном туберкулезе ранее составляла 72–89%. Распространенность этих форм туберкулеза достигала 20%. Благодаря активному лечению и ежедневному контролю за соблюдением всех врачебных предписаний распространенность полирезистентного туберкулеза снижается.

Профилактика. Залог успешной профилактики активного туберкулеза — своевременное выявление зараженных *Mycobacterium tuberculosis* лиц. Это требует обязательного проведения туберкулиновых проб у всех лиц из групп риска, в том числе у ВИЧ-инфицированных (см. выше). Всем ВИЧ-инфицированным с положительными результатами туберкулиновых проб и ВИЧ-инфицированным из группы риска, у которых эти пробы отрицательны, рекомендуется профилактически принимать изониазид в течение года. Профилактика туберкулеза не только снижает риск этого заболевания у ВИЧ-инфицированных, но и препятствует его распро-



странению среди населения. Больные туберкулезом в течение всего курса лечения должны находиться под наблюдением врача, поскольку строгий контроль за выполнением врачебных предписаний повышает эффективность лечения и снижает риск распространения этого заболевания.

Инфекции, вызываемые другими бактериями. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных вызывают не только микобактерии. Другие бактерии являются причиной значительной части осложнений и большей части летальных исходов при СПИДе. Бактерии чаще всего вызывают у ВИЧ-инфицированных поражение дыхательных путей, легких, а также сепсис и гастроэнтерит. Такие заболевания, как сифилис и бактериальный ангиоматоз, при ВИЧ-инфекции часто протекают атипично. Для ВИЧ-инфицированных характерно снижение устойчивости к инкапсулированным бактериям. Это может быть обусловлено нарушением гуморального иммунитета и функций нейтрофилов, вызванным ВИЧ или лекарственными средствами. Возбудителями бактериальных инфекций у этих больных чаще всего являются *Streptococcus pneumoniae* (гл. 141) и *Haemophilus influenzae* (гл. 152). Эти возбудители — ведущая причина бактериальных пневмоний и участвовавших случаев синусита у ВИЧ-инфицированных. Распространенность пневмонии и бактериемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, среди ВИЧ-инфицированных соответственно в 6 и 100 раз выше, чем среди населения в целом. В связи с высоким риском инфекции, вызванной этим возбудителем, всем ВИЧ-инфицированным показана иммунизация пневмококковой вакциной (а также, возможно, вакциной против *Haemophilus influenzae* типа В). Возбудителем бактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных часто служит *Staphylococcus aureus* (гл. 142), на долю которого приходится треть всех случаев бактериемии у этих больных. Доля носителей *Staphylococcus aureus* среди ВИЧ-инфицированных в два раза выше, чем среди населения в целом. Этот возбудитель часто служит причиной катетерного сепсиса, риск которого повышается по мере снижения числа лимфоцитов CD4. *Staphylococcus aureus* вызывает и другое частое осложнение у ВИЧ-инфицированных — гнойный миозит, который раньше в США встречался очень редко. Полагают, что развитию этого заболевания предшествует поражение мышц, поэтому миопатия, возникающая при ВИЧ-инфекции (см. ниже), является предрасполагающим фактором.

Кишечные инфекции, вызванные *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и *Campylobacter* spp., наиболее распространены среди гомосексуалистов. У ВИЧ-инфицированных они протекают особенно тяжело и часто рецидивируют. Риск заражения *Salmonella typhimurium* (гл. 158) у ВИЧ-инфицированных в 20 раз выше, чем среди населения в целом. Инфекция, вызванная *Salmonella typhimurium*, может сопровождаться общими симптомами: лихорадкой, потерей аппетита, слабостью, недомоганием, сохраняющимися в течение нескольких недель. Часто (но не всегда) наблюдается понос. Диагноз ставят при выделении возбудителя в посевах крови и кала. Сальмонеллезный гастроэнтерит, который в отсутствие ВИЧ-инфекции обычно проходит без лечения, у ВИЧ-инфицированных часто принимает затяжное течение и рецидивирует и поэтому требует длительного лечения. Для этого наиболее эффективен ципрофлоксацин внутрь. В районах, где распространен брюшной тиф (гл. 158), у ВИЧ-инфицированных он возникает чаще, чем среди остального населения.

Дизентерия (гл. 159) у ВИЧ-инфицированных протекает особенно тяжело, в 50% случаев развивается бактериемия (у лиц, не зараженных ВИЧ, она встречается редко). Возбудителем чаще всего является *Shigella flexneri*.

Среди ВИЧ-инфицированных повышена распространен-

ВИЧ-инфекция

2203

ность кампилобактериоза (гл. 160). Для человека патогенны многие виды *Campylobacter*, однако чаще всего возбудителями служат *Campylobacter fetus* и *Campylobacter jejuni*. Обычные проявления — схваткообразная боль в животе, лихорадка и понос с примесью крови; возможен проктит. В мазках кала обнаруживаются лейкоциты. Примерно в 10% случаев развивается бактериемия. Кампилобактериоз, как и другие кишечные инфекции, у ВИЧ-инфицированных часто принимает затяжное течение и рецидивирует и поэтому требует длительного лечения. Большинство штаммов *Campylobacter* spp. чувствительны к эритромицину, однако известны и устойчивые штаммы.

Сифилис (гл. 174) играет важную роль в распространении ВИЧ-инфекции. Изъязвление половых органов при сифилисе (как и при мягком шанкре) — основной предрасполагающий фактор заражения ВИЧ при гетеросексуальных половых контактах (см. выше). На фоне ВИЧ-инфекции сифилис в большинстве случаев протекает так же, как в ее отсутствие. Однако у ВИЧ-инфицированных чаще встречаются такие проявления сифилиса, как необъяснимая лихорадка, нейросифилис, сифилитический нефрит, приводящий к нефротическому синдрому, а также злокачественный сифилис с характерными эктимами вследствие некротического васкулита. Чаще всего сифилис у ВИЧ-инфицированных проявляется широкими кондиломами (форма вторичного сифилиса). Нейросифилис может протекать бессимптомно или проявляться острым менингитом, нейроретинитом, тугоухостью или инсультом. По данным одного исследования, 44% всех больных нейросифилисом составляют ВИЧ-инфицированные, заболеваемость нейросифилисом в этой группе достигает 1,5%. Особенно высок риск нейросифилиса среди ВИЧ-инфицированных, употребляющих крэк. Из-за многочисленных иммунологических нарушений серодиагностика сифилиса у ВИЧ-инфицированных может быть затруднена. Так, поликлональная активация В-лимфоцитов служит причиной частых ложноположительных результатов реакции преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном (например, VDRL). В то же время у многих ВИЧ-инфицированных, заболевших сифилисом, эта реакция становится положительной позднее, чем у больных, не зараженных ВИЧ. Наконец, на фоне иммунодефицита реакция иммунофлюоресценции-абсорбции может быть отрицательной. Поскольку серодиагностика ненадежна, при подозрении на сифилис у ВИЧ-инфицированных обязательно проводят микроскопию в темном поле для выявления бледных трепонем (даже при отрицательной реакции преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном). Диагностика нейросифилиса при ВИЧ-инфекции также затруднена, поэтому этот диагноз ставят всем ВИЧ-инфицированным с неврологической симптоматикой, изменениями в СМЖ и положительной реакцией преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном (даже при отрицательной реакции преципитации СМЖ с этим антигеном). Поскольку сифилис у ВИЧ-инфицированных не всегда поддается лечению и может рецидивировать, у многих больных лечение приходится проводить повторно. Кроме того, в таких случаях в первую очередь следует заподозрить нейросифилис и при высокой вероятности этого диагноза назначить бензилпенициллин в высоких дозах в/в.

Среди ВИЧ-инфицированных повышена распространенность инфекций, вызванных *Bartonella* spp. (гл. 165) — мелкими грамотрицательными бактериями, похожими на риккетсий. Они вызывают бактериальный ангиоматоз, фелиноз



и окопную лихорадку. Бактериальный ангиоматоз, возбудителем которого чаще всего служит *Bartonella henselae*, проявляется разрастанием сосудов с поражением кожи, напоминая саркому Капоши. При бактериальном ангиоматозе в отличие от саркомы Капоши часто наблюдаются общие симптомы, а пораженные участки кожи обычно болезненны и окрашены менее интенсивно. Могут вовлекаться лимфоузлы, печень (пелиоз печени), селезенка, кости, сердце, ЦНС, дыхательные пути и ЖКТ. Бактериальный ангиоматоз у ВИЧ-инфицированных обычно развивается на фоне выраженного иммунодефицита, когда число лимфоцитов CD4 в среднем составляет 60 мкл^{-1} . Начальным проявлением фелиноза служит образование папулы в месте внедрения возбудителя, спустя несколько недель появляется недомогание и увеличиваются регионарные лимфоузлы. *Bartonella quintana*, переносчиком которой служат вши, вызывает окопную лихорадку, а также эндокардит, лимфаденит и бактериальный ангиоматоз.

Грибковые инфекции

Пневмоцистоз (см. также гл. 211). Это одна из наиболее распространенных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных (возбудитель — *Pneumocystis carinii*). В последние годы с внедрением новых методов профилактики и лечения пневмоцистоза его распространенность и тяжесть стали постепенно снижаться. Самая частая форма пневмоцистоза — пневмоцистная пневмония. Она хотя бы однажды развивается примерно у 50% ВИЧ-инфицированных, а в 20% случаев служит первым клиническим проявлением СПИДа. Из-за распространения СПИДа *Pneumocystis carinii* все чаще становится причиной внебольничной пневмонии. Благодаря просвещению, внедрению новых методов диагностики и лечения летальность впервые возникшей пневмоцистной пневмонии за последние годы снизилась с 50 до 2%. Путь передачи инфекции неизвестен. Вероятно, к развитию заболевания приводит реактивация латентной инфекции. Однако нельзя исключить, что заболевание возникает в результате ослабления иммунитета к этому широко распространенному возбудителю. Случаи большого пневмоцистоза настолько редки, что стандартных рекомендаций по его предотвращению пока нет. Считается, однако, что лиц из группы риска пневмоцистной пневмонии (например, ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1}) не следует помещать в палату, где находятся больные, страдающие этим заболеванием. По мере снижения числа лимфоцитов CD4 риск пневмоцистной пневмонии увеличивается. Он особенно высок у ВИЧ-инфицированных, которые уже перенесли пневмоцистозную пневмонию, а также при числе лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} . В отсутствие профилактики пневмоцистная пневмония рецидивирует в течение 6 мес у 31% и в течение года — у 66% ВИЧ-инфицированных. Если число лимфоцитов CD4 выше 200 мкл^{-1} , риск рецидива пневмоцистной пневмонии в течение 6 мес составляет всего 0,5%, если ниже — повышается до 8% (в течение года — до 18%). В связи с высоким риском пневмоцистной пневмонии и ее рецидивов всем ВИЧ-инфицированным, перенесшим это заболевание, и всем больным с числом лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} (или менее 15% общего числа лимфоцитов) проводится профилактика (см. ниже). С внедрением профилактики среди ВИЧ-инфицированных заболеваемость пневмоцистной пневмонией существенно снизилась. В настоящее время половина случаев впервые возникшей пневмоцистной пневмонии регистрируется у ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4

менее 36 мкл^{-1} , а половина случаев ее рецидива — у ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 менее 10 мкл^{-1} .

Типичные симптомы пневмоцистной пневмонии — лихорадка и кашель, непродуктивный или с небольшим количеством белой мокроты. Возможна острая или жгучая боль за грудиной, усиливающаяся на вдохе. В тяжелых случаях наблюдаются одышка при физической нагрузке, слабость и похудание. У больных, не зараженных ВИЧ, часто встречается молниеносное течение — до постановки диагноза обычно проходит не более 5 сут. У ВИЧ-инфицированных, напротив, заболевание характеризуется вялым течением и слабовыраженной симптоматикой, часто диагноз удается поставить лишь спустя несколько недель после начала заболевания. Пневмоцистозную пневмонию следует заподозрить у всех ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} , у которых наблюдаются лихорадка, похудание и симптомы поражения легких. Физикальное исследование при пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции малоинформативно и не всегда позволяет обнаружить признаки, характерные для пневмонии. При аускультации иногда выявляется незначительное ослабление дыхательных шумов и выслушиваются сухие хрипы, которые чаще появляются при сочетании пневмоцистной пневмонии с другими легочными болезнями. Физикальные признаки уплотнения легочной ткани обычно отсутствуют. Рентгенологическая картина на ранних стадиях пневмоцистной пневмонии обычно без изменений, позднее у большинства больных в легких обнаруживают двустороннюю сетчатую перестройку легочного рисунка. Затемнения в области корней легких (характерные для пневмоцистной пневмонии у лиц, не инфицированных ВИЧ) обычно отсутствуют. Если пневмоцистная пневмония возникает у лиц, получающих профилактические ингаляции пентамидина, то иногда наблюдается образование каверн в верхних долях легких, как при туберкулезе. Изредка обнаруживаются затемнение, захватывающее долю легкого, и плевральный выпот.

Примерно в 2% случаев пневмоцистная пневмония осложняется пневмотораксом. Это осложнение более характерно для рецидивов пневмонии, а также если заболевание возникло на фоне профилактических ингаляций пентамидина, поскольку в этих случаях повышен риск образования каверн в верхних долях легких. Летальность пневмоцистной пневмонии, осложненной пневмотораксом, довольно высока — около 10%. Для лечения пневмоторакса могут потребоваться склеротерапия или операция.

Лабораторные признаки неспецифичны. Часто обнаруживается незначительный лейкоцитоз. При этом следует учитывать, что для ВИЧ-инфицированных характерно снижение числа лейкоцитов до $1500\text{—}3000 \text{ мкл}^{-1}$, поэтому его повышение до $4000\text{—}6000 \text{ мкл}^{-1}$ можно расценивать как лейкоцитоз. При биохимическом анализе крови часто выявляют повышение активности ЛДГ, при исследовании газов крови — снижение P_aO_2 и увеличение $P_{(A-a)O_2}$. Последнее исследование проводят не только для постановки диагноза пневмоцистной пневмонии, но и для оценки ее тяжести и выбора тактики лечения (см. ниже и гл. 211).

Окончательный диагноз ставят при выявлении цист или трофозоитов возбудителя в мокроте, полученной с помощью стимуляции, или в материале, полученном при бронхоальвеолярном лаваже, трансбронхиальной или открытой биопсии легкого (гл. 211). На фоне профилактических ингаляций пентамидина содержание возбудителя в исследуемых пробах снижается, и вероятность его выявления уменьшается с 92 до 64% при исследовании мокроты и с 95 до 89% при исследовании жидкости, полученной с помощью бронхоальвеолярного лаважа. В последнее время для выявления

**Таблица 308.20.** Проявления внелегочного пневмоцистоза

Отит
Хориоидит
Обызвествленные кистозные образования внутренних органов
Некротический васкулит
Кишечная непроходимость
Увеличение лимфоузлов
Гипоплазия костного мозга
Асцит
Тиреоидит

ДНК *Pneumocystis carinii* в исследуемом материале стали применять ПЦР. Этот метод более чувствителен, чем микроскопия окрашенных препаратов. Пневмоцистозную пневмонию необходимо дифференцировать с цитомегаловирусной пневмонией, неспецифической интерстициальной пневмонией, туберкулезом легких и саркомой Капоши (см. ниже).

У ВИЧ-инфицированных наблюдается и внелегочный пневмоцистоз (табл. 308.20), часто на фоне профилактических ингаляций пентамидина. Поскольку для профилактики внелегочного пневмоцистоза такой путь введения пентамидина неэффективен, сейчас пентамидин обычно назначают в/в или в/м. Внелегочный пневмоцистоз встречается у 2,5—5% ВИЧ-инфицированных. Он может быть обусловлен как гематогенной диссеминацией возбудителя, так и первичной инфекцией. Самый частый вариант последней — отит. Обычно он проявляется полиповидными образованиями в наружном слуховом проходе с одной стороны. Иногда поражение распространяется на среднее ухо и сосцевидный отросток, проявляясь характерными изменениями на обзорных рентгенограммах черепа. Больные обычно жалуются на боль в ухе и снижение слуха. Средний отит более чем в половине случаев сопровождается перфорацией барабанной перепонки. Большинство других форм внелегочного пневмоцистоза возникают не как первичная инфекция, а при наличии пневмоцистной пневмонии в анамнезе. Самая распространенная из них — хориоидит. Обычно его выявляют случайно при плановом офтальмологическом обследовании или при обследовании больных с цитомегаловирусным ретиinitом. На сосудистой оболочке глаз обнаруживаются множественные выпуклые бляшки желтоватого цвета, размер которых составляет 0,5—2 диаметра зрительного диска. Их часто путают с ватобразными экссудатами на глазном дне, характерными для ВИЧ-инфекции. Течение хориоидита, как правило, бессимптомное. Пневмоцистоз может затрагивать и другие органы: лимфоузлы, селезенку, печень, почки, поджелудочную железу, сердце, щитовидную железу, надпочечники. Поражение печени, почек и селезенки может протекать бессимптомно и приводить к появлению обызвествленных кистозных образований, обнаруживаемых с помощью КТ или УЗИ. Имеются сообщения о гипоплазии костного мозга, кишечной непроходимости и некротическом васкулите, напоминающем облитерирующий тромбангиит.

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор лекарственных средств, используемых для лечения пневмоцистной пневмонии и других проявлений пневмоцистоза, довольно широк (табл. 308.19 и гл. 211). Однако лучшим из них признан триметоприм/сульфаметоксазол (в/в или внутрь), эффективность которого достигает 90%. Основной недостаток этого препарата — частые побочные эффекты: в отсутствие ВИЧ-инфекции они отмечаются у

10% больных, а на ее фоне — у 50—65%. Наиболее распространенные из них — сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения и гепатит. Хотя они не служат показанием к отмене триметоприма/сульфаметоксазола, при лечении необходимо соблюдать осторожность, поскольку не исключены более серьезные осложнения, например синдром Стивенса—Джонсона. При выраженной нейтропении может потребоваться отмена других препаратов, угнетающих кроветворение, например зидовудина или ганцикловира. При легких формах пневмоцистоза побочные эффекты триметоприма/сульфаметоксазола можно уменьшить, слегка снизив дозу. Оптимальная продолжительность лечения триметопримом/сульфаметоксазолом (и другими лекарственными средствами, приведенными ниже) составляет 21 сут. В отличие от большинства других инфекций, лечение которых обычно приводит к улучшению или стабилизации состояния уже через 24—48 ч, при пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции улучшение наступает лишь к концу первой недели лечения. В первые 5 сут после начала лечения состояние может даже ухудшиться, особенно при среднетяжелой и тяжелой пневмонии, что обусловлено воспалительной реакцией на массовую гибель возбудителя. Для ее подавления дополнительно назначают глюкокортикоиды. Кроме того, глюкокортикоиды показаны всем ВИЧ-инфицированным с тяжелой формой пневмоцистной пневмонии, при которой P_aO_2 ниже 70 мм рт. ст. или $P_{(A-a)O_2}$ выше 35 мм рт. ст. Клинические испытания показали, что применение глюкокортикоидов вдвое снижает летальность (с 40 до 20%) и потребность в ИВЛ у таких больных. При этом из выраженных побочных эффектов глюкокортикоидов отмечается лишь кандидозный стоматит. При тяжелых формах пневмоцистной пневмонии лечение глюкокортикоидами рекомендуется начинать как можно раньше, не позднее чем через 36—72 ч после постановки диагноза. Лечение, начатое в более поздние сроки, неэффективно и повышает риск других оппортунистических инфекций. Рекомендуемая продолжительность лечения глюкокортикоидами — 21 сут (табл. 308.19), хотя некоторые предпочитают прекращать его за 48—72 ч до завершения антимикробной терапии, чтобы оценить состояние больного на фоне только антимикробной терапии.

При непереносимости триметоприма/сульфаметоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии и внелегочных проявлений пневмоцистоза чаще всего используют пентамидин. Этот препарат предназначен только для парентерального применения. Его лучше вводить в/в, поскольку при в/м введении высок риск асептического абсцесса. При легком течении пневмоцистной пневмонии иногда назначают ингаляции пентамидина. При внелегочном пневмоцистозе они неэффективны, поэтому их следует назначать лишь для профилактики пневмоцистной пневмонии в редких случаях непереносимости пентамидина для системного применения (см. ниже). Во избежание сердечно-сосудистых осложнений пентамидин в/в вводят медленно. По эффективности он сопоставим с триметопримом/сульфаметоксазолом, но вызывает более тяжелые побочные эффекты: поражение почек (требует снижения дозы на 20—50%), острый панкреатит (требует отмены препарата), тромбоцитопению, нарушения обмена глюкозы (гипер- или гипогликемию). У некоторых больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет, у других возникает тяжелая гипогликемия. Поскольку гипогликемия может развиться даже спустя 2 нед после окончания лечения пентамидином, необходимо длительное наблюдение. Нарушения обмена



глюкозы отмечаются у 14% больных и, видимо, обусловлены поражением поджелудочной железы. Чаще всего они наблюдаются на фоне поражения почек, обычно на поздних сроках лечения, особенно в тех случаях, когда общая доза пентамидина превышает 4 г или в прошлом уже проводилось лечение этим препаратом.

Для лечения пневмоцистной пневмонии используют также триметоприм (внутри) плюс дапсон (внутри); клиндамицин (внутри или в/в) плюс примахин (внутри); атоваквон (внутри); триметрексат (в/в инфузия) плюс фолинат кальция (внутри или в/в); эфлорнитин (в/в инфузия). Комбинация триметоприм плюс дапсон по эффективности сопоставима с триметопримом/сульфаметоксазолом, но обладает менее выраженным побочным действием, поэтому некоторые врачи для лечения легких форм пневмоцистоза в первую очередь назначают именно ее. Основной побочный эффект дапсона — метгемоглобинемия. Противопоказание к его применению — недостаточность Г-6-ФД. Монотерапия дапсоном, клиндамицином или примахином неэффективна. Эффективность комбинации клиндамицина и примахина составляет 86%, основное побочное действие — метгемоглобинемия. Атоваквон (аналог убихинона) подавляет перенос электронов в дыхательной цепи и нарушает синтез АТФ и пириимидиновых оснований у чувствительных к нему простейших. Клинические испытания показали, что этот препарат активен против *Pneumocystis carinii*. Хотя атоваквон вызывает побочные эффекты реже, чем триметоприм/сульфаметоксазол, по эффективности он уступает последнему. Кроме того, после лечения атоваквоном чаще наблюдаются рецидивы пневмоцистоза. В связи с этим атоваквон используют как препарат резерва. Триметрексат — ингибитор дигидрофолатредуктазы — в комбинации с фолинатом кальция эффективен у 70% больных пневмоцистной пневмонией. Фолинат кальция уменьшает токсическое действие триметрексата на костный мозг. Триметрексат плюс фолинат кальция назначают лишь при непереносимости или неэффективности других лекарственных средств. Эфлорнитин необратимо ингибирует орнитиндекарбоксилазу, нарушая таким образом синтез полиаминов простейшими. Основное побочное действие — тромбоцитопения. Эфлорнитин, как и триметрексат плюс фолинат кальция, менее эффективен, чем триметоприм/сульфаметоксазол, поэтому его используют только как препарат резерва.

Сразу после постановки диагноза или при подозрении на пневмоцистоз начинают лечение по одной из приведенных выше схем. При среднетяжелой и тяжелой формах пневмоцистной пневмонии наряду с парентеральным введением антимикробных средств назначают глюкокортикоиды (см. выше). Обычно через 7–14 сут после начала лечения наступает заметное улучшение. Если этого не происходит, тактику лечения пересматривают, предпочитая при этом менять его режим, а не назначать дополнительные лекарственные средства. В случае ухудшения для исключения другой инфекции может потребоваться повторная бронхоскопия. При развитии дыхательной недостаточности ИВЛ в сочетании с медикаментозным лечением часто позволяет добиться улучшения.

Профилактика. Профилактика пневмоцистоза — важнейшая часть ведения ВИЧ-инфицированных. Показаниями служат пневмоцистная пневмония в анамнезе, падение числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹ или 15% общего числа лимфоцитов, лихорадка неясного происхождения (температура

тела превышает 37,8°C), сохраняющаяся не менее 2 нед, или кандидозный стоматит. Как и для лечения, чаще используют триметоприм/сульфаметоксазол по 160/800 мг внутри: минимальная доза — 3 раза в неделю, максимальная — 2 раза в сутки. Обычно назначают по 160/800 мг внутри 1 раз в сутки. Сообщалось, что за два года наблюдения в группе из 30 ВИЧ-инфицированных, принимавших триметоприм/сульфаметоксазол по 160/800 мг 2 раза в сутки, ни один человек не заболел пневмоцистной пневмонией, тогда как в контрольной группе отмечено 16 случаев этого заболевания. Медиана выживаемости составила в первой группе 22,9 мес, а во второй — лишь 12,6 мес. По данным другого исследования, проведенного среди ВИЧ-инфицированных с пневмоцистной пневмонией в анамнезе, частота ее рецидивов в течение года и полутора лет при профилактическом назначении триметоприма/сульфаметоксазола (по 160/800 мг 1 раз в сутки) составила соответственно 4,5 и 11,4%, а при назначении ингаляций пентамидина (300 мг 1 раз в месяц) — соответственно 18,5 и 27,6%. Таким образом, для профилактики пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных триметоприм/сульфаметоксазол эффективнее ингаляций пентамидина. Кроме того, ингаляции пентамидина увеличивают риск пневмоторакса и диссеминированного пневмоцистоза. Больные, не переносящие триметоприм/сульфаметоксазол, нуждаются в альтернативных схемах профилактики. По данным клинических испытаний, число летальных исходов, обусловленных бактериальными инфекциями, при профилактическом применении дапсона значительно выше по сравнению с триметопримом/сульфаметоксазолом. Вероятно, это обусловлено тем, что спектр антибактериального действия дапсона уже и он оказывает угнетающее действие на нейтрофилы. При непереносимости триметоприма/сульфаметоксазола некоторые рекомендуют применять дапсон в сочетании с пириметамином и фолинатом кальция. Такая профилактика снижает риск как пневмоцистоза, так и токсоплазмоза, но не большинства бактериальных инфекций. Используют также клиндамицин плюс примахин. При непереносимости лекарственных средств для системного применения средством выбора остаются ингаляции пентамидина (300 мг 1 раз в месяц).

Кандидоз (см. также гл. 207). Это самая частая грибковая инфекция у ВИЧ-инфицированных, возникающая в той или иной форме почти у всех этих больных. Кандидоз часто появляется на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и может быть первым проявлением иммунодефицита. Обычно кандидоз поражает только слизистые и хорошо поддается лечению. Кандидозный сепсис развивается крайне редко и обычно бывает обусловлен ятрогенными причинами: установкой постоянного катетера, лечением антибиотиками широкого спектра действия и лекарственными средствами, вызывающими нейтропению.

Поверхностное поражение слизистой рта обычно выглядит как белый творожистый налет (ив. рис. ПГ.42) на небе, языке, щеках и глотке (молочница). Начальным проявлением молочницы может быть поражение десневого края. Налет легко удаляется. В нативном препарате, приготовленном из соскоба со слизистой рта и обработанном гидроксидом калия, легко обнаружить нити псевдомонии. У ВИЧ-инфицированных женщин ранним проявлением иммунодефицита служит кандидозный вагинит.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, обычно при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл⁻¹, возможен глубокий кандидоз с поражением пищевода, трахеи, бронхов и легких. Его относят к диагностическим критериям СПИДа (табл. 308.2), поскольку он свидетельствует о выраженной недостаточности клеточного иммунитета. Чаще все-



Рисунок 308.26. Кандидозный эзофагит. Рентгенография пищевода с барием, видна грубая неровность контура пищевода.

го глубокий кандидоз проявляется эзофагитом. Хотя кандидозный эзофагит относится к поздним осложнениям ВИЧ-инфекции, он изредка возникает и в острой лихорадочной фазе. К типичным проявлениям относятся боль при глотании, жжение или боль за грудиной. Кандидозному эзофагиту часто сопутствует стоматит, однако у больных, применявших противогрибковые средства местно, его может не быть. Характерная клиническая картина и обнаружение грубой неровности контура пищевода при рентгенографии с барием (рис. 308.26) позволяют поставить предварительный диагноз и назначить эмпирическое лечение противогрибковыми средствами. Если через 4–6 сут после начала лечения улучшение не наступает, для исключения других причин поражения пищевода (цитомегаловирусной инфекции, герпеса, саркомы Капоши, лимфомы) проводят эзофагогастродуоденоскопию. Окончательный диагноз ставят при обнаружении на слизистой пищевода белых бляшек и выявлении в них псевдомонии.

ЛЕЧЕНИЕ

При кандидозном вагините или стоматите назначают нистатин или клотримазол местно. Режим применения препаратов зависит от тяжести заболевания. В тяжелых случаях многие рекомендуют назначать кетоконазол или флуконазол внутрь, эффективные у большинства больных. Флуконазол дороже, но более эффективен, возможно, из-за плохого всасывания кетоконазола при сниженной кислотности желудочного сока. В особо тяжелых случаях назначают короткий курс амфотерицина В в/в, после чего переходят на флуконазол внутрь.

Криптококкоз (см. также гл. 206). Это ведущая причина менингита у больных СПИДом. Возбудитель криптококкоза *Cryptococcus neoformans* — повсеместно распространенный дрожжевой грибок, имеющий полисахаридную капсулу. Тяжелая, угрожающая жизни инфекция, вызванная этим возбудителем, развивается у 6–12% больных СПИДом, обычно при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл^{-1} . В 2% случаев криптококкоз служит первым проявлением СПИДа. Медиана выживаемости ВИЧ-инфицированных после постановки диагноза криптококкоза составляет 9 мес. Начало эпидемии ВИЧ-инфекции в странах Африки ознаменовалось ростом заболеваемости криптококкозом. Сейчас распространенность криптококкоза среди больных СПИДом в Африке выше, чем в других районах мира, и достигает 20%. Хотя воротами инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, служат дыхательные пути, чаще всего (в 67–85% случаев) возбудитель поражает головной мозг и мозговые оболочки. На момент постановки диагноза криптококкоза у большинства больных имеется подострый менингоэнцефалит. У некоторых больных при МРТ головы обнаруживают воспалительные инфильтраты — криптококковые гранулемы. Они выглядят как очаги пониженной плотности с кольцевидным усилением. Диагноз часто удается поставить лишь спустя несколько недель или даже месяцев после появления первых симптомов. Для раннего выявления криптококкоза (как и большинства других оппортунистических инфекций) у больных СПИДом необходимо тщательное и целенаправленное обследование. Типичные проявления криптококкового поражения ЦНС — лихорадка (у 100% больных), тошнота и рвота (у 40%), нарушение сознания, головная боль и симптомы раздражения мозговых оболочек (у 25%). Эпилептические припадки и очаговая неврологическая симптоматика возникают редко. У 40% больных криптококкоз протекает с поражением легких, которому в 90% случаев сопутствует поражение ЦНС. Легочный криптококкоз обычно проявляется лихорадкой, кашлем и одышкой, в некоторых случаях — кровохарканьем. При рентгенографии у 90% больных обнаруживают очаговые тени или сетчатую перестройку легочного рисунка. Поражение может захватывать целую долю легкого, иногда выявляются каверны, плевральный выпот и увеличение лимфоузлов средостения и корней легких. Более чем у половины больных развивается фунгемия, для которой характерны лихорадка, недомогание и слабость. Поражение легких служит единственным проявлением криптококкоза в 4–10% случаев, а фунгемия — в 4–8% случаев. К редким проявлениям криптококкоза относятся: поражение кожи, напоминающее контактный моллюск; увеличение лимфоузлов; изъязвление слизистой языка и неба; артрит; гастроэнтерит; миокардит и простатит, причем в предстательной железе может сформироваться очаг латентной инфекции.

Предположительный диагноз ставят при обнаружении возбудителя в мазках СМЖ, контрастированных тушью, в биоптатах пораженных органов или при выявлении криптококковых антигенов в крови или СМЖ. Окончательный диагноз можно поставить лишь при выявлении криптококков в посевах СМЖ, крови, костного мозга, мокроты или биоптата органа. При положительном результате посева, независимо от источника исследуемого материала, назначают лечение. Криптококковые антигены присутствуют в СМЖ почти у всех больных криптококковым менингитом, причем у 15% из них другие изменения СМЖ отсутствуют. Меньше чем у половины больных число лейкоцитов в СМЖ превышает 20 мкл^{-1} , у 35–70% повышена концентрация белка



и у 50% снижена концентрация глюкозы. У больных с криптококковыми гранулемами результаты посева и исследования СМЖ на криптококковые антигены могут быть отрицательными. В этих случаях может потребоваться биопсия головного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ

При положительных результатах посева или выявлении криптококковых антигенов немедленно начинают лечение. У ВИЧ-инфицированных обычно используют амфотерицин В (0,3–0,5 мг/кг/сут) в сочетании с фторцитозин (150 мг/кг/сут) в течение 6 нед. Примерно у 50% больных фторцитозин вызывает нейтропению, из-за которой препарат приходится отменять. После стандартного курса лечения более чем у половины больных криптококкоз рецидивирует, поэтому им рекомендуется пожизненно принимать флуконазол в дозе 100–200 мг/сут. Хотя официальных рекомендаций по первичной профилактике криптококкоза и кандидоза нет, многие рекомендуют назначать флуконазол в дозе 100–200 мг/сут всем ВИЧ-инфицированным с числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹. В настоящее время проводятся клинические испытания вакцины против *Cryptococcus neoformans*.

Гистоплазмоз (см. также гл. 203). Заболевание чаще всего возникает у ВИЧ-инфицированных, живущих в долинах рек Миссисипи и Огайо, в Пуэрто-Рико, Доминиканской Республике и Южной Америке, где широко распространен возбудитель этой оппортунистической инфекции — *Histoplasma capsulatum*. В США гистоплазмозом страдают лишь 0,5% больных СПИДом, однако в районах с широким распространением возбудителя эта оппортунистическая инфекция встречается гораздо чаще. Грибу *Histoplasma capsulatum* присущ диморфизм: в почве он развивается в виде мицелия, а при температуре 37°C — в виде мелких почкующихся клеток. Почва, содержащая помет птиц и летучих мышей, особенно богата *Histoplasma capsulatum*. У ВИЧ-инфицированных гистоплазмоз обычно развивается на стадии СПИДа и может служить первым его проявлением. По данным одного исследования, на момент постановки диагноза гистоплазмоза медиана числа лимфоцитов CD4 составляет 33 мкл⁻¹. Возможен первичный гистоплазмоз с изолированным поражением легких, однако для больных СПИДом характерна диссеминированная форма заболевания, обусловленная, по видимому, реактивацией латентной инфекции. При этой форме наблюдаются лихорадка и похудание, сохраняющиеся 4–8 нед. Другие симптомы заболевания — гепатоспленомегалия (у 25% больных), увеличение лимфоузлов (у 25%), менингит или объемные образования мозга (у 15%), поражение костного мозга с развитием тромбоцитопении, нейтропении и анемии (у 33%), появление пятнисто-папулезной сыпи на коже и изъязвления кожи и слизистой рта (у 7%). Поражение легких при диссеминированном гистоплазмозе может протекать бессимптомно, лишь у 10–30% больных оно сопровождается кашлем и одышкой. Однако при рентгенографии грудной клетки примерно у 50% больных обнаруживают сетчатую перестройку легочного рисунка или множественные мелкоочаговые тени. Диагноз ставят при выявлении возбудителя в посевах крови, костного мозга или биоптата пораженного органа. В крови больных обнаруживаются полисахаридные антигены возбудителя; по изменению их концентрации можно оценить эффективность лечения. К сожалению, это исследование доступно далеко не все-

де. Для лечения используют амфотерицин В, 0,6 мг/кг/сут в/в. Когда общая доза достигнет 1 г, назначают поддерживающую дозу — 1 мг/кг 1 раз в 2 нед или переходят на итраконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки. Больные СПИДом должны принимать препарат пожизненно.

Инфекция, вызванная *Penicillium marneffei*. В Юго-Восточной Азии у ВИЧ-инфицированных часто развивается диссеминированная инфекция, вызванная *Penicillium marneffei* и проявляющаяся лихорадкой, генерализованным увеличением лимфоузлов, гепатоспленомегалией, анемией, тромбоцитопенией и поражением кожи (папулы с углублением в центре). Для лечения инфекции сначала назначают амфотерицин В, затем переходят на итраконазол.

Кокцидиоидоз (см. также гл. 204). Возбудитель кокцидиоидоза, *Coccidioides immitis*, обитает в почве, где он образует пушистый мицелий. Кокцидиоидоз встречается как у ВИЧ-инфицированных, так и у лиц с сохранным иммунитетом. Распространение кокцидиоидоза, как и гистоплазмоза, ограничено отдельными территориями, к которым, в частности, относятся юго-западные районы США. В эндемических районах заболеваемость кокцидиоидозом составляет 3%. Полагают, что развитие кокцидиоидоза у ВИЧ-инфицированных обусловлено реактивацией латентной инфекции. Кокцидиоидоз у ВИЧ-инфицированных обычно развивается при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 250 мкл⁻¹, однако он может возникнуть и на более ранних стадиях. Типичные симптомы — лихорадка, похудание и кашель. На рентгенограммах грудной клетки обнаруживают выраженные изменения: чаще всего это сетчато-узелковая перестройка легочного рисунка, возможны также появление очаговых теней, каверн, плеврального выпота и увеличение прикорневых лимфоузлов. В 70% случаев кокцидиоидоз проявляется поражением легких, в 12% — менингитом, в 9% — увеличением лимфоузлов (внелегочных), в 9% — поражением печени, в 5% — поражением кожи, описаны также случаи перитонита и инфекции брюшной полости. Диагноз ставят по результатам посева. Серологическое исследование, информативное у больных с сохранным иммунитетом, у ВИЧ-инфицированных в 25% случаев дает ложноотрицательные результаты. Для лечения назначают амфотерицин В, 1 мг/кг/сут. Когда общая доза достигнет 1 г, переходят на длительное поддерживающее лечение флуконазолом или итраконазолом.

Аспергиллез (см. также гл. 208). Инвазивный легочный аспергиллез не относят к диагностическим критериям СПИДа, и встречается он нечасто, однако нейтропения и лечение глюкокортикоидами повышают риск этой инфекции у больных СПИДом. На фоне СПИДа аспергиллез имеет необычное течение и часто проявляется некротическим трахеобронхитом с появлением псевдомембран на слизистой трахеи и бронхов. Для лечения аспергиллеза применяют амфотерицин В.

Вирусные инфекции

Герпесвирусы. Эти возбудители не только вызывают оппортунистические инфекции на всех стадиях ВИЧ-инфекции, но и способствуют усилению репродукции ВИЧ. Герпетические инфекции у ВИЧ-инфицированных обычно возникают в результате реактивации вирусов. Среди герпесвирусов наибольшее значение при ВИЧ-инфекции имеют цитомегаловирус, вирус простого герпеса (гл. 184), вирус varicella-zoster (гл. 185), вирус Эпштейна—Барр (гл. 186) и герпесвирус человека типа 8.

Цитомегаловирус (см. также гл. 187). Первичная цитомегаловирусная инфекция обычно возникает в детском возрасте, после чего вирус сохраняется в организме в латентной



форме. При ВИЧ-инфекции антитела к цитомегаловирусу обнаружены в сыворотке более чем у 95% больных, а признаки реактивации цитомегаловируса выявлены на аутопсии примерно у 90% умерших. Клинически выраженная цитомегаловирусная инфекция обычно развивается при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 50 мкл^{-1} . Однако репродукция цитомегаловируса, о которой свидетельствует его обнаружение в моче и смывах из носоглотки, может происходить и на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции. У больных СПИДом цитомегаловирусная инфекция чаще всего проявляется ретинитом, эзофагитом и колитом.

Наиболее тяжелое и частое проявление цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных — ретинит, который развивается у 25—30% больных и сопровождается прогрессирующим снижением остроты зрения. Ретинит протекает безболезненно; больные часто жалуются на плавающие пятна перед глазами. При офтальмоскопии на сетчатке видны экссудаты и периваскулярные кровоизлияния (ив. рис. III.1). Поражение обычно двустороннее, но один глаз страдает сильнее. Потеря зрения необратима, поскольку она происходит в результате воспаления и некроза сетчатки. Кроме того, возможна регматогенная отслойка сетчатки вследствие ее атрофии в участках воспаления. Опытный офтальмолог способен поставить диагноз на основании осмотра глазного дна.

При цитомегаловирусном эзофагите глотание становится болезненным, появляется боль за грудиной. Диагноз обычно ставят с помощью эндоскопии: в типичном случае выявляют обширную поверхностную язву на слизистой дистального отдела пищевода. При биопсии видны внутриядерные и цитоплазматические включения. Поражение может захватывать и другие отделы ЖКТ, например желудок или тонкую кишку, но чаще всего возникает колит (у 5—10% больных СПИДом). При цитомегаловирусном колите наблюдаются понос (обычно без примеси крови), боль в животе, похудание и потеря аппетита. Диагноз ставят при выявлении с помощью эндоскопии множественных язв на слизистой толстой кишки, а также с помощью биопсии. Ирригоскопия неинформативна. Цитомегаловирусный колит чреват таким тяжелым осложнением, как перфорация кишки. Поражение ЖКТ, обусловленное цитомегаловирусной инфекцией, может привести к кахексии.

Другие клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у больных СПИДом наблюдаются редко. Так, при гистологическом исследовании печени у 33—50% больных с цитомегаловирусной инфекцией обнаруживают гепатит, однако чаще всего он протекает бессимптомно. Исключение составляют случаи первичной цитомегаловирусной инфекции, которая обычно встречается у детей. По данным анализа биохимических показателей функции печени, примерно у 33% больных наблюдается поражение желчных путей, которое может проявляться стенозом фатерова соска или первичным склерозирующим холангитом. Стеноз фатерова соска обычно приводит к расширению общего желчного протока, что можно обнаружить с помощью УЗИ.

Хотя цитомегаловирус часто обнаруживают в мокроте, вызванные им заболевания легких встречаются довольно редко. Цитомегаловирусная пневмония в отличие от других форм инфекции с трудом поддается лечению как у ВИЧ-инфицированных, так и у больных, не зараженных ВИЧ.

Среди других проявлений цитомегаловирусной инфекции можно отметить восходящий миелит и полинейропатию (или полирадикулопатию) с подострым течением, которые довольно хорошо поддаются лечению. Возможны также аденалит, эпидидимит, цервицит и острый панкреатит.

Поставить диагноз даже клинически выраженной цито-

мегаловирусной инфекции иногда нелегко. Выделение цитомегаловируса в культуре клеток неинформативно, поскольку он присутствует в смывах из носоглотки, в моче, крови и биоптатах у большинства больных СПИДом. Для подтверждения диагноза необходимо выявить цитоплазматические и крупные внутриядерные включения в клетках пораженных органов. Только диагноз цитомегаловирусного ретинита ставят на основании клинической картины.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения цитомегаловирусной инфекции утверждены ганцикловир, фоскарнет и цидофовир для системного применения, а также ганцикловир в виде капсул для имплантации в стекловидное тело и цидофовир для инъекций в стекловидное тело. Эффективность ганцикловира и фоскарнета при цитомегаловирусном ретините достигает 80—90%, однако это заболевание часто рецидивирует, поэтому необходимо длительное поддерживающее лечение. На начальном этапе лечения цитомегаловирусного ретинита лучше использовать ганцикловир в виде непродолжительных в/в инфузий 2 раза в сутки в течение 14 сут. Поскольку ганцикловир вызывает угнетение кроветворения, его нельзя использовать в сочетании с зидовудином или триметопримом/сульфаметоксазолом. Фоскарнет менее удобен, поскольку на начальном этапе лечения его приходится применять путем двухчасовых в/в инфузий 3 раза в сутки в течение 14 сут. Фоскарнет обладает нефротоксическим действием и часто вызывает электролитные нарушения. Для продолжительного поддерживающего лечения ганцикловир или фоскарнет вводят путем в/в инфузий 1 раз в сутки. По данным контролируемых испытаний, эффективность ганцикловира и фоскарнета примерно одинакова, однако средняя продолжительность жизни при лечении фоскарнетом больных без почечной недостаточности несколько выше. С чем связано такое действие фоскарнета, пока неизвестно, однако полагают, что он активен в отношении ВИЧ. Многие рекомендуют начинать с ганцикловира, а для поддерживающего лечения назначать фоскарнет. Для лечения ретинита, вызванного устойчивыми к ганцикловиру штаммами цитомегаловируса, используют фоскарнет или цидофовир. Последний стали применять при цитомегаловирусном ретините у больных СПИДом относительно недавно. Основанием для этого послужили результаты двух клинических испытаний, проведенных в общей сложности на 148 больных. В одном из этих испытаний показано, что цидофовир замедляет прогрессирование цитомегаловирусного ретинита, в другом — продемонстрирована эффективность цидофира для лечения рецидивов заболевания у больных, получавших ранее другие препараты. Хотя по эффективности цидофовир уступает ганцикловиру и фоскарнету, он более удобен в применении: цидофовир назначают 1 раз в неделю в течение 2 нед, после чего — 1 раз в 2 нед. Основные побочные эффекты цидофира — лейкопения, слабость, тошнота, понос и снижение внутриглазного давления. Другой способ лечения цитомегаловирусного ретинита основан на имплантации капсул, обеспечивающих медленное высвобождение ганцикловира в стекловидное тело. Хотя этот способ позволяет избежать в/в инфузий, он сопряжен с высоким риском отслойки сетчатки. Исследования, проведенные в ряде крупных медицинских центров, показали, что прием ганцикловира внутрь отодвигает сроки развития цитомегаловирусной инфекции, на основании чего этот препарат был одобрен к



применению для ее профилактики. Однако более широкие клинические испытания не подтвердили эффективности профилактического назначения ганцикловира. У незначительной части ВИЧ-инфицированных антитела к цитомегаловирусу отсутствуют. Во избежание заражения таких больных при переливании крови и ее компонентов желательно использовать только донорскую кровь, не содержащую эти антитела.

Вирус простого герпеса (см. также гл. 184). Для ВИЧ-инфицированных характерны частые рецидивы герпеса лица и полости рта, половых органов и перианальной области. По мере снижения числа лимфоцитов CD4 частота и тяжесть рецидивов возрастают. У ВИЧ-инфицированных пораженные герпесом участки обычно крайне болезненны, имеют ярко-красный цвет, особенно часто они локализируются глубоко в межъягодичной складке (рис. 308.27). Поражение перианальной области часто приводит к проктиту и образованию трещин заднего прохода. При долго не заживающих, болезненных язвах в перианальной области у ВИЧ-инфицированных герпес исключают в первую очередь. Возможен герпетический эзофагит, которому часто сопутствует герпес лица и полости рта. В отличие от цитомегаловирусного эзофагита, при котором на слизистой пищевода появляется единичная крупная язва, для герпетического эзофагита характерны множественные мелкие язвы. У многих ВИЧ-инфицированных отмечают частые рецидивы герпетического панариция, который протекает более тяжело, чем у лиц с нормальным иммунитетом, и проявляется болезненным поражением кожи с появлением везикул или обширных эрозий. Вирус простого герпеса, как и вирус *varicella-zoster* (см. ниже), изредка вызывает двусторонний острый ретинит с обширным некрозом сетчатки. Для ретинита, вызванного этими вирусами (в отличие от цитомегаловирусного), характерна боль в глазах, поскольку он сопровождается иритом и кератитом. Ретиниту часто сопутствует герпес лица и полости рта или опоясывающий лишай с поражением тройничного нерва. При офтальмоскопии обнаруживают обширные очаги поражения, имеющие сероватый цвет и расположенные по периферии сетчатки. Заболевание часто осложняется отслойкой сетчатки. Герпетический энцефалит при ВИЧ-инфекции развивается гораздо реже, чем при других иммунодефицитах.

ЛЕЧЕНИЕ

Средство выбора для лечения герпеса — ацикловир. Обычно его назначают в дозе 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 10—14 сут. В тяжелых случаях препарат назначают в более высокой дозе в/в. При необходимости замены препарата чаще всего используют фамцикловир, 500 мг внутрь каждые 8 ч в течение 7 сут. Валацикловир одобрен к применению при рецидивирующем герпесе у лиц с нормальным иммунитетом. Однако использовать этот препарат у больных с иммунодефицитами, в том числе у ВИЧ-инфицированных, не рекомендуется, поскольку он может вызвать угрожающую жизни тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Распространение устойчивых к ацикловиру штаммов вируса простого герпеса представляет серьезную трудность при лечении герпеса у ВИЧ-инфицированных. Если лечение ацикловиром неэффективно, следует заподозрить устойчивость вируса к этому препарату, что обусловлено снижением активности вирусной тимидинкиназы и обычно сочетается с устойчивостью к ганцикловиру. В таких случаях используют фоскарнет.



Рисунок 308.27. Герпес перианальной области у больного СПИДом.

Вирус *varicella-zoster* (см. также гл. 185). Заражение вирусом *varicella-zoster* приводит к развитию ветряной оспы. После стихания инфекции вирус переходит в латентное состояние, сохраняясь в черепно-спинномозговых ганглиях. Реактивация латентной инфекции приводит к развитию опоясывающего лишая. При появлении этого заболевания у лиц моложе 50 лет необходимо обследование на иммунодефицит, особенно на ВИЧ-инфекцию. Опоясывающий лишай — одно из ранних проявлений иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных. В одном исследовании, проведенном в Африке, показано, что 91% больных опоясывающим лишаем инфицированы ВИЧ. Опоясывающий лишай у большинства ВИЧ-инфицированных проявляется выраженной болью и поражением кожи, часто обширным и затрагивающим несколько дерматомов (цв. рис. ПГ.37). Сообщалось, что рецидивы опоясывающего лишая возникают у 23% ВИЧ-инфицированных. У больных СПИДом опоясывающий лишай может протекать с диссеминированным поражением кожи, напоминающим легкую форму ветряной оспы. Как уже упоминалось, опоясывающий лишай изредка протекает в виде острого ретинита с обширным некрозом сетчатки, обычно в сочетании с поражением тройничного нерва. Опоясывающий лишай с поражением внутренних органов при ВИЧ-инфекции (в отличие от других тяжелых иммунодефицитов) отмечается крайне редко, поэтому больные обычно не нуждаются в госпитализации или строгой изоляции. Ветряная оспа у ВИЧ-инфицированных, напротив, может привести к летальному исходу и поэтому требует интенсивного лечения ацикловиром и иммуноглобулином против вируса *varicella-zoster*. Своевременно начатое лечение опоясывающего лишая приводит к более быстрому выздоровлению. Обычно назначают ацикловир в высоких дозах в/в или внутрь или



фамцикловир внутрь. При опоясывающем лишае, вызванном устойчивыми к ацикловиру штаммами вируса, на пораженных участках кожи появляются роговые наслоения; в этих случаях назначают фоскарнет.

Вирус Эпштейна—Барр (см. также гл. 186). Этот вирус, известный как возбудитель инфекционного мононуклеоза, очень часто реактивируется у ВИЧ-инфицированных. У многих больных он активно выделяется во внешнюю среду на всем протяжении ВИЧ-инфекции. Считается, что эта инфекция может приводить к развитию лимфом (см. ниже) и волосатой лейкоплакии рта. Последняя проявляется белесыми шероховатыми бляшками, расположенными обычно на боковых поверхностях языка, реже — на слизистой щек (цв. рис. ПГ.41). Волосатую лейкоплакию рта иногда путают с молочницей, однако в большинстве случаев дифференцировать эти заболевания несложно: при волосатой лейкоплакии рта (в отличие от молочницы) соскоблить бляшки не удастся. Выявление ДНК вируса в пораженных участках с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* и эффективность лечения высокими дозами ацикловира внутрь подтверждают этиологическую роль вируса Эпштейна—Барр в развитии данного заболевания. Хотя волосатая лейкоплакия рта свидетельствует об иммунодефиците, сама по себе она неопасна и в 25—50% случаев проходит самостоятельно, поэтому ацикловир обычно не назначают.

Другие герпесвирусы. Герпесвирус человека типа 8 впервые был обнаружен в участках пораженной кожи у больных саркомой Капоши. Полагают также, что этот вирус вызывает первичную лимфому серозных оболочек у ВИЧ-инфицированных. Лечение инфекции, вызванной этим вирусом, нет. Подробнее см. выше, «Патогенез саркомы Капоши», и ниже, «Саркома Капоши».

Среди Т-лимфотропных герпесвирусов первым был открыт герпесвирус человека типа 6, вызывающий внезапную экзантему у детей. Поскольку в исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность этого вируса усиливать репродукцию ВИЧ, полагают, что герпесвирус человека типа 6 ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции. Антитела к этому герпесвирусу присутствуют в сыворотке у 80—100% лиц независимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции. Однако у ВИЧ-инфицированных репродукция герпесвируса (о которой судят по наличию в сыворотке вирусной ДНК) обнаруживается гораздо чаще — в 21% случаев по сравнению с 3% в контрольной группе. Примерно у 50% ВИЧ-инфицированных герпесвирус человека типа 6 обнаружен в сетчатке, что может играть определенную роль в развитии цитомегаловирусного ретинита.

Вирус JC. Вирус JC вызывает *прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию* (гл. 379) — оппортунистическую инфекцию, отнесенную к диагностическим критериям СПИДа. Антитела к этому вирусу (признак предшествующей инфекции) присутствуют в сыворотке 70% взрослых, однако лишь у 10% здоровых взрослых обнаруживаются признаки репродукции вируса. У 33% ВИЧ-инфицированных отмечается репродукция вируса JC, однако прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия развивается на стадии СПИДа лишь у 4% ВИЧ-инфицированных. Это заболевание проявляется образованием мелких, впоследствии сливающихся очагов демиелинизации подкоркового белого вещества. Могут одновременно поражаться большие полушария, ствол мозга и мозжечок. При гистологическом исследовании пораженных участков обнаруживаются набухшие олигодендроциты с внутриядерными включениями, которые представляют собой нуклеокапсиды вируса JC. Гибель олигодендроцитов приводит к демиелинизации белого вещества без воспаления. Заболевание проявляется атак-

сией, гемипарезом, дефектами полей зрения, афазией, нарушением чувствительности, но без изменения психического статуса. Смерть обычно наступает через 3—6 мес после появления первых симптомов. Диагноз ставят по данным МРТ: на Т2-взвешенных изображениях обнаруживают множественные очаги поражения белого вещества. Однако выраженность этих изменений обычно не соответствует тяжести заболевания. Лечение нет; в некоторых случаях к улучшению приводит интратекальное введение цитарабина.

Вирус папилломы человека. По данным одного исследования, распространенность среди ВИЧ-инфицированных вызванной этим вирусом инфекции составляет 81%, что почти в два раза выше, чем среди населения в целом. Этот вирус вызывает дисплазию и рак шейки матки и заднепроходного канала. За счет увеличения средней продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных по мере совершенствования антиретровирусного лечения ожидается рост распространенности этих заболеваний.

Вирусы гепатитов. Более 95% ВИЧ-инфицированных заражены вирусом гепатита В, причем многие из этих больных являются одновременно носителями вирусов гепатитов С и D. ВИЧ-инфекция оказывает значительное влияние на течение вирусного гепатита. Так, заражение вирусом гепатита В на фоне ВИЧ-инфекции втрое чаще приводит к длительному носительству HBsAg, но активный гепатит у таких больных, наоборот, развивается реже, что, вероятно, обусловлено действием ВИЧ на иммунную систему. Вирус гепатита D — это дефектный РНК-содержащий вирус, способный к экспрессии и репродукции только в присутствии вируса гепатита В. Повышенная распространенность гепатита D среди ВИЧ-инфицированных обусловлена высокой скоростью репликации вируса гепатита В. У этих больных гепатит D имеет более тяжелое течение и сопровождается более выраженным повышением активности печеночных аминотрансфераз. У ВИЧ-инфицированных гепатит В хуже поддается лечению интерфероном, чем у больных, не зараженных ВИЧ.

НОВООБРАЗОВАНИЯ

Распространенность саркомы Капоши, лимфом, дисплазии и рака заднепроходного канала и шейки матки среди ВИЧ-инфицированных повышена. При ВИЧ-инфекции на долю новообразований приходится значительная часть летальных исходов. С внедрением новых способов лечения и изменением демографического состава ВИЧ-инфицированных меняется клиническая и эпидемиологическая картина этих заболеваний.

Саркома Капоши

Саркома Капоши — это многоочаговая сосудистая опухоль, поражающая кожу, слизистые и внутренние органы. Течение заболевания может быть разным: от вялого, с незначительным поражением кожи и лимфоузлов, до молниеносного, с обширным поражением кожи и внутренних органов. С начала эпидемии ВИЧ-инфекции распространенность саркомы Капоши среди впервые выявляемых ВИЧ-инфицированных лиц постоянно снижается: в 1981 г. это заболевание было обнаружено у 79%, в 1989 г. — у 25% и в 1992 г. — лишь у 9%. Эпидемическая форма саркомы Капоши в отличие от эндемической и классической форм встречается только у ВИЧ-инфицированных и в 96% случаев поражает гомосексуалистов. Поэтому с увеличением относительного числа ВИЧ-инфицированных из других групп риска (кроме гомо-



сексуалистов) распространенность саркомы Капоши должна снижаться. Данные многочисленных эпидемиологических и вирусологических исследований показывают, что в развитии саркомы Капоши важную роль играет инфекция, передающаяся половым путем, — герпесвирус человека типа 8 (см. выше, «Патогенез саркомы Капоши»). В частности, известно, что: 1) среди женщин, имевших половой контакт с мужчинами бисексуальной ориентации, распространенность саркомы Капоши в 4 раза выше, чем среди остальных женщин; 2) саркома Капоши встречается среди гомосексуалистов, не зараженных ВИЧ; 3) в Нью-Йорке и Лос-Анджелесе распространенность саркомы Капоши среди гомосексуалистов выше, чем в центральных районах США. Все более широкое использование презервативов (особенно среди гомосексуалистов) препятствует передаче герпесвируса человека типа 8 и снижает риск саркомы Капоши. Иногда саркома Капоши возникает на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (даже на фоне нормального числа лимфоцитов CD4), поэтому заболеваемость ею зависит не только от общего числа ВИЧ-инфицированных, но и от заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Действительно, с уменьшением числа новых случаев ВИЧ-инфекции среди гомосексуалистов снизилась и заболеваемость саркомой Капоши. Однако в последнее время саркома Капоши все чаще развивается у больных СПИДом, что связано с успешным лечением оппортунистических инфекций и ростом средней продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных. Течение саркомы Капоши у этих больных может быть разным — от легкого до тяжелого, однако в целом она редко бывает непосредственной причиной смерти.

Полагают, что в патогенезе саркомы Капоши ведущую роль играет нарушение продукции цитокинов, контролирующей клеточную пролиферацию, а не злокачественное перерождение клеток (см. выше). Инвазивный рост для этой опухоли нехарактерен.

Клинические проявления саркомы Капоши отличаются большим разнообразием. На начальных стадиях заболевание может проявляться небольшими возвышающимися красно-лиловыми узлами на коже (цв. рис. 1Б.22), изменением цвета слизистой рта и увеличением одного из лимфоузлов. Поражение часто локализуется на участках кожи, наиболее подверженных действию солнечного света, особенно на кончике носа, и в месте травмы (феномен Кебнера). Поскольку опухоль состоит из разросшихся сосудов, внутри и вне которых находится множество эритроцитов, элементы сыпи имеют красный, лиловый или коричневый цвет, вокруг них могут появляться мелкие темные пятна и желтоватый ободок, из-за чего они иногда напоминают синяки. Элементы сыпи могут располагаться отдельно или сливаться друг с другом, их диаметр колеблется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Среди элементов сыпи чаще наблюдаются бляшки, однако могут преобладать папулы, особенно у больных с высоким числом лимфоцитов CD4. Разрастание опухоли может приводить к лимфатическому отеку окружающих тканей. Крупные очаги поражения, расположенные на лице, обезображивают человека, а расположенные на ногах или в области суставов — ограничивают физическую активность. Чаще всего саркома Капоши поражает кожу, лимфоузлы, ЖКТ и легкие, но иногда наблюдается поражение и других органов, включая сердце и ЦНС. В отличие от большинства злокачественных новообразований, при которых поражение лимфоузлов служит признаком метастазирования и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, при сароме Капоши оно часто наблюдается на ранних стадиях заболевания и не имеет про-



Рисунок 308.28. Рентгенограмма грудной клетки больного саркомой Капоши, протекающей с поражением легких: двусторонние затемнения в нижних долях легких, сливающиеся с границами средостения, и плевральный выпот.

гностического значения. Напротив, изолированное поражение лимфоузлов бывает у больных без выраженного иммунодефицита, поэтому и прогноз более благоприятен. Первым признаком поражения легких при сароме Капоши обычно бывает одышка. В 80% случаев поражению легких сопутствует поражение кожи. На рентгенограммах грудной клетки выявляют двусторонние затемнения в нижних долях легких, сливающиеся с границами средостения и контуром диафрагмы (рис. 308.28). У 70% больных обнаруживается плевральный выпот — симптом, помогающий в дифференциальной диагностике. У половины больных наблюдается одна из двух форм поражения органов ЖКТ: поражение слизистой ЖКТ в тяжелых случаях приводит к кишечной непроходимости и кровотечениям, а поражение желчного пузыря или желчных путей приводит к механической желтухе и по клинической картине напоминает первичный склерозирующий холангит.

Поскольку саркома Капоши не является истинным злокачественным новообразованием, стандартные классификации стадий опухолевого роста к ней неприменимы. В настоящее время существует несколько классификаций стадий саркомы Капоши. Лучшая из них, разработанная Отделом по клиническим исследованиям СПИДа Национального института аллергических и инфекционных заболеваний (США), учитывает объем поражения, иммунологические показатели и наличие системных проявлений (табл. 308.21).

Диагноз саркомы Капоши подтверждается, если при биопсии пораженных участков выявляют пролиферацию веретенообразных и эндотелиальных клеток, диапедез эритроцитов, содержащие гемосидерин макрофаги, воспалительные инфильтраты (на ранних стадиях). Саркому Капоши необходимо дифференцировать с лимфомами (при поражении слизистой рта), бактериальным ангиоматозом и микобактериальной инфекцией, протекающей с поражением кожи.

ЛЕЧЕНИЕ

Стандартной схемы лечения саркомы Капоши не существует, поэтому лечение назначают только после консультации специалиста (табл. 308.22). Поскольку большая часть летальных исходов у больных СПИДом с саркомой Капоши обусловлена оппортунистическими инфекциями (опу-



холь служит непосредственной причиной смерти менее чем у 10% больных), по возможности избегают лечения, угнетающего иммунитет и повышающего риск таких инфекций. Следует также помнить, что лечение саркомы Капоши во всех случаях паллиативное — оно не увеличивает среднюю продолжительность жизни больных.

При единичных опухолях, не сопряженных с косметическим дефектом или дискомфортом и не угрожающих жизни, обычно достаточно наблюдения. Лечение назначают в трех случаях. Первый — это немногочисленные опухоли, сопровождающиеся тяжелым косметическим дефектом (например, обширное поражение кожи лица) или вызывающие выраженный дискомфорт (например, при локализации над суставами или в ротоглотке). При этом назначают лучевую терапию (саркома Капоши радиочувствительна) очагов поражения, инъекции в них винбластин или криодеструкцию. Необходимо учитывать, что побочные эффекты лучевой терапии, особенно воспаление слизистых, у ВИЧ-инфицированных выражены сильнее. Поэтому следует тщательно подбирать дозу, особенно при облучении головы и шеи. Второй случай — это множественные, но не угрожающие жизни опухоли. Назначают монохимиотерапию этопозидом, винбластином, доксорубицином, блеомицином или интерфероном. В зависимости от числа лимфоцитов CD4 эффективность такого лечения составляет 26—80%. Однако при легких формах заболевания, когда химиотерапия наиболее эффективна, ее не применяют во избежание иммуносупрессии. Зависимость между эффективностью лечения и числом лимфоцитов CD4 наиболее четко прослеживается при лечении интерфероном: при числе лимфоцитов CD4 выше 600 мкл⁻¹ оно эффективно в 80% случаев, ниже 150 мкл⁻¹ — в 10%. Преимущество интерферона перед другими противоопухолевыми средствами заключается в антиретровирусном действии, что делает этот препарат средством выбора на ранних стадиях диссеминированных форм заболевания. Наконец, третий случай — это угрожающие жизни формы (в частности, поражение легких). В таких случаях наиболее эффективна полихимиотерапия. Так, лечение низкими дозами доксорубицина, блеомицина и винбластина в 90% случаев приводит к улучшению. Новый препарат, липосомный доксорубин, активно поглощается опухолевыми клетками и поэтому вызывает меньше системных побочных эффектов. Может потребоваться лучевая терапия.

Лимфомы

Первичная и вторичная (в том числе при ВИЧ-инфекции)

недостаточность клеточного иммунитета повышает риск лимфом (гл. 307). Распространенность лимфом среди ВИЧ-инфицированных составляет 6%, что в 120 раз выше, чем среди населения в целом. Риск лимфом повышен во всех группах ВИЧ-инфицированных, однако у больных гемофилией он наиболее высок. Реже всего лимфомы возникают у ВИЧ-инфицированных, проживающих в странах Африки и Карибского бассейна и заразившихся путем гетеросексуальных контактов. Лимфомы относятся к поздним проявлениям ВИЧ-инфекции и обычно появляются при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции риск лимфом повышается. В отличие от саркомы Капоши, заболеваемость которой на всех стадиях ВИЧ-инфекции примерно одинакова — 2,4% в год, заболеваемость лимфомами резко возрастает на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Так, через три года после заражения риск лимфом составляет 0,8%, а через восемь лет — уже 2,6%. С повышением эффективности лечения и увеличением средней продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных ожидается рост заболеваемости лимфомами.

При ВИЧ-инфекции чаще всего встречаются диффузные В-крупноклеточные лимфомы, лимфома Беркитта и первичная лимфома ЦНС (гл. 113). Примерно 90% этих лимфом — В-клеточные, в половине случаев в них обнаруживается ДНК вируса Эпштейна—Барр. Лимфомы могут иметь как моноклональное, так и поликлональное происхождение. Возможно, развитию В-клеточных лимфом у ВИЧ-инфицированных способствует поликлональная активация В-лимфоцитов (см. выше, «Патогенез»). Герпесвирус человека типа 8, по-видимому, играет роль в патогенезе первичной лимфомы серозных оболочек.

Среди всех лимфом, выявляемых у ВИЧ-инфицированных, 60% составляют *диффузные В-крупноклеточные лимфомы*, отличающиеся высокой степенью злокачественности. В других гистологических классификациях эти опухоли назывались иммунобластными и диффузными гистиоцитарными лимфомами. С возрастом ВИЧ-инфицированных риск этих лимфом растет: от 0% у детей грудного возраста до 3% у больных старше 50 лет.

На долю *лимфомы Беркитта* приходится 20% случаев лимфом у ВИЧ-инфицированных. Чаще всего она развивается в возрасте 10—19 лет. В большинстве случаев развитие опухоли обусловлено транслокацией гена *MYC* с 8-й на 14-ю или 22-ю хромосому. У ВИЧ-инфицированных распространенность лимфомы Беркитта в 1000 раз выше, чем среди на-

Таблица 308.21. Классификация стадий саркомы Капоши по системе TIS, разработанная Национальным институтом аллергических и инфекционных заболеваний

Оцениваемые параметры	Прогноз благоприятный (стадия 0) при выполнении всех условий	Прогноз неблагоприятный (стадия 1) при выполнении хотя бы одного условия
Опухоль (T — tumor)	Поражает только кожу или захватывает лимфоузлы и ограниченные участки слизистой рта	Сопровождается отеком и изъязвлением. Обширное поражение слизистой рта. Поражение ЖКТ. Поражение других внутренних органов
Иммунная система (I — immune system)	Число лимфоцитов CD4 ≥ 200 мкл ⁻¹	Число лимфоцитов CD4 < 200 мкл ⁻¹
Системные заболевания (S — systemic illness)	Общие симптомы ^a отсутствуют. Оценка по шкале Карновского Опportunистические инфекции, неврологические заболевания, лимфомы, кандидоз в анамнезе отсутствуют	Общие симптомы ^a имеются. Оценка по шкале Карновского < 70%. Опportunистические инфекции, неврологические заболевания, лимфомы, кандидоз в анамнезе

^a Лихорадка неясной этиологии, потливость по ночам, потеря > 10% веса, понос, продолжающийся > 2 нед.



селения в целом; напротив, при других иммунодефицитах ее риск не повышен. В отличие от эндемической формы лимфомы Беркитта (распространенной в Экваториальной Африке), при которой в 97% случаев выявляется ДНК вируса Эпштейна—Барр, при лимфоме Беркитта, возникающей на фоне ВИЧ-инфекции, ДНК этого вируса выявляется лишь у 50% больных.

Первичная лимфома ЦНС составляет около 20% всех случаев лимфом у ВИЧ-инфицированных. Ее риск не зависит от возраста. У подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных (по данным одного исследования, у 100%), страдающих первичной лимфомой ЦНС, в опухолевых клетках обнаруживается ДНК вируса Эпштейна—Барр. У половины ВИЧ-инфицированных на момент выявления лимфомы число лимфоцитов CD4 составляет менее 40 мкл⁻¹. По сравнению с другими лимфомами первичная лимфома ЦНС возникает на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции и, возможно, поэтому имеет особенно неблагоприятный прогноз (см. ниже).

Клинические проявления лимфом у ВИЧ-инфицированных разнообразны: это могут быть и парциальные эпилептические припадки, и быстро растущие объемные образования слизистой рта (рис. 308.29), и длительно сохраняющаяся лихорадка. В 80% случаев лимфомы локализируются вне лимфоузлов и сопровождаются общими симптомами: лихорадкой, потливостью по ночам и похуданием. Помимо лимфоузлов лимфомы могут поражать любые органы, чаще всего — ЦНС. Поражение ЦНС наблюдается у трети ВИЧ-инфицированных, страдающих лимфомами, примерно в 60% случаев оно обусловлено первичной лимфомой ЦНС. Чаще всего она проявляется очаговыми неврологическими нарушениями (в том числе признаками поражения черепных нервов), головной болью и эпилептическими припадками. С помощью КТ или МРТ обычно выявляют 1—3 очага любой локализации диаметром 3—5 см, часто с кольцевидным усилением. Первичную лимфому ЦНС в первую очередь дифференцируют с токсоплазменным энцефалитом, однако сходная клиническая картина иногда наблюдается и при болезни Чагаса. Прогноз при первичной лимфоме ЦНС неблагоприятный, половина больных умирают в течение 2—3 мес после постановки диагноза.

К поражению ЦНС могут приводить и другие лимфомы, возникающие на фоне ВИЧ-инфекции. Поскольку в 20% случаев вовлекаются мягкая и паутинная мозговые оболочки, в обследовании больных с этими лимфомами обязательно включают исследование СМЖ.

Лимфомы ЖКТ занимают второе место по распространенности после лимфом ЦНС, составляя 25% всех случаев лимфом у ВИЧ-инфицированных. Поражаться может любой отдел ЖКТ. Часто больные жалуются на боль в животе и затруднение глотания. Диагноз лимфом ставят по результатам КТ и МРТ органов брюшной полости. В 20% случаев лимфома поражает костный мозг, что иногда приводит к панцитопении, и в 10% случаев — печень и легкие. При лимфомах легких в них обнаруживают круглую тень, множественные очаговые тени или сетчатую перестройку легочного рисунка.

ЛЕЧЕНИЕ

Предпринимаются попытки использовать как стандартные, так и модифицированные схемы химиотерапии при лимфомах на фоне ВИЧ-инфекции. К сожалению, стандартная химиотерапия недостаточно эффективна (приводит к

Таблица 308.22. Лечение саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных

Клинические проявления	Лечение
Единичные опухоли, не сопряженные с косметическим дефектом или дискомфортом и не угрожающие жизни	Наблюдение
Единичные опухоли, сопровождающиеся тяжелым косметическим дефектом или вызывающие выраженный дискомфорт	Лучевая терапия. Инъекции винбластина в очаги поражения. Криотерапия
Множественные, но не угрожающие жизни опухоли	Монохимиотерапия (этопозид, винбластин, доксорубин или блеомицин). Интерферон (если число лимфоцитов CD4 > 150 мкл ⁻¹)
Угрожающие жизни опухоли	Полихимиотерапия (доксорубин, блеомицин и винбластин в низких дозах). Лучевая терапия

улучшению лишь в 20—30% случаев) и значительно повышает риск тяжелых оппортунистических инфекций. Медиана выживаемости при таком лечении составляет 4—6 мес. Возможно, неэффективность лечения обусловлена тем, что его проводили на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне низкого числа лимфоцитов CD4. Стандартная химиотерапия лимфом на фоне относительно высокого числа лимфоцитов CD4 приводит к улучшению в 72% случаев, а период ремиссии иногда продолжается более 15 мес. В настоящее время проводится оценка сравнительной эффективности стандартной и модифицированной (с использованием низких доз противоопухолевых средств) химиотерапии. Медиана выживаемости ВИЧ-инфицированных, страдающих лимфомами (за исключением первичной лимфомы ЦНС), составляет 10 мес. Лечение первичной лимфомы ЦНС в подавляющем большинстве случаев неэффективно. Паллиативные меры, такие, как лучевая терапия и лечение глюкокортикоидами, позволяют лишь уменьшить объем опухоли и устранить отек окружающих тканей. Прогноз при этой лимфоме почти всегда неблагоприятный (см. выше).

Дисплазия шейки матки и заднепроходного канала

Среди больных СПИДом все чаще отмечаются случаи дисплазии шейки матки и заднепроходного канала, вызванной вирусом папилломы человека. Эти заболевания сопряжены с высоким риском бовеноидного папулеза и рака. В двух независимых исследованиях показано, что распространенность дисплазии заднепроходного канала среди ВИЧ-инфицированных мужчин без внешних признаков поражения аноректальной области составляет 40%. Диагноз ставили по данным цитологического исследования мазков, окрашенных по Папаниколау. Дисплазия сохранялась в течение всего периода наблюдения (1 год). При цитологическом исследовании мазков с шейки матки изменения обнаружены у 60% ВИЧ-инфицированных женщин, тогда как в отсутствие ВИЧ-инфекции — у 5%. Хотя эти данные свидетельствуют о высоком риске рака заднепроходного канала и шейки матки у ВИЧ-инфицированных, распространенность этих заболе-



Рисунок 308.29. Диффузная В-крупноклеточная лимфома твердого неба у больного СПИДом.

ваний среди ВИЧ-инфицированных пока лишь немного выше, чем среди населения в целом. Однако ожидается, что с ростом средней продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных заболеваемость этими злокачественными новообразованиями будет повышаться. Для своевременного выявления дисплазии всем ВИЧ-инфицированным показано регулярное ректальное, а женщинам еще и гинекологическое обследование.

Другие злокачественные новообразования

Хотя другие злокачественные новообразования при ВИЧ-инфекции встречаются с той же частотой, что и в ее отсутствие, у ВИЧ-инфицированных они часто имеют более быстрое течение и хуже поддаются лечению. Например, у большинства больных, не зараженных ВИЧ, лимфогранулематоз полностью излечивается. На фоне же ВИЧ-инфекции это заболевание часто приводит к обширному поражению органов, которое по морфологической классификации обычно относят к смешанно-клеточному варианту и варианту с лимфоидным источником. Медиана выживаемости больных СПИДом, страдающих лимфогранулематозом, не превышает 12—15 мес. Предполагается, что с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции злокачественные новообразования все чаще будут осложнять ее течение.

ПОРАЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

При ВИЧ-инфекции могут поражаться практически все органы и системы — в результате как прямого действия ВИЧ, так и, главным образом, оппортунистических инфекций и новообразований. В ряде случаев причину поражений установить не удается.

Нервная система — см. выше, «Неврологические нарушения»

Дыхательная система

ВИЧ-инфекция почти всегда осложняется *болезнями легких*. Их диагностика составляет важнейшую часть обследования ВИЧ-инфицированных, поскольку успех лечения во многом зависит от раннего выявления. Наиболее распространенное легочное осложнение ВИЧ-инфекции — пневмония, которую чаще всего вызывают бактерии и *Pneumocystis carinii*. К другим частым причинам поражения легких при

ВИЧ-инфекции относятся неспецифическая интерстициальная пневмония, саркома Капоши, микобактериальные и грибковые инфекции. Хотя все эти заболевания отличаются друг от друга по клинической картине и рентгенологическим признакам (табл. 308.23), окончательный диагноз обычно ставят по данным гистологического или микробиологического исследований. Материалом для исследования могут служить мокрота, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, а также пробы ткани, полученные при трансбронхиальной, трансторакальной аспирационной или открытой биопсии легкого. Самый частый рентгенологический признак болезней легких, возникающих на фоне ВИЧ-инфекции, — двусторонняя сетчатая перестройка легочного рисунка, при грибковых и микобактериальных инфекциях возможно также увеличение лимфоузлов средостения и корней легких. Поражение легких при аспергиллезе на фоне ВИЧ-инфекции может проявляться некротическим трахеобронхитом. При саркоме Капоши на рентгенограммах грудной клетки видны затемнения, сливающиеся с границами средостения и контуром диафрагмы, часто обнаруживается плевральный выпот. Появление каверн в верхних долях легких свидетельствует о пневмоцистной пневмонии, возникшей на фоне ингаляций пентамидина, или о вторичном туберкулезе. Пневмоторакс более характерен для пневмоцистной пневмонии на фоне ингаляций пентамидина. Мокрота при всех заболеваниях легких у ВИЧ-инфицированных, за исключением бактериальной пневмонии, скудная. При криптококковой пневмонии, туберкулезе легких и поражении легких, обусловленном саркомой Капоши, может наблюдаться кровохарканье.

У ВИЧ-инфицированных описаны две формы *идиопатической интерстициальной пневмонии* — лимфоидная и неспецифическая. Лимфоидная интерстициальная пневмония часто встречается на фоне ВИЧ-инфекции у детей и лишь у 1% взрослых. Заболевание проявляется бессимптомной лимфоцитарной инфильтрацией легких. Его предполагаемая причина — поликлональная активация лимфоцитов под действием ВИЧ или цитомегаловируса. В половине случаев диагноз удается поставить с помощью трансбронхиальной биопсии, в остальных случаях — с помощью открытой биопсии легкого. Обычно заболевание проходит самостоятельно и не требует специального лечения. В тяжелых случаях назначают короткий курс лечения глюкокортикоидами. Неспецифическая интерстициальная пневмония развивается у половины взрослых больных СПИДом. По данным ряда исследований, это заболевание составляет треть всех болезней легких, возникающих при СПИДе. При гистологическом исследовании обнаруживаются периваскулярные и перибронхиальные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. Заболевание проявляется лихорадкой, непродуктивным кашлем, иногда — незначительной болью в груди. У половины больных на рентгенограммах грудной клетки какие-либо изменения отсутствуют, у остальных обнаруживают слабовыраженную сетчатую перестройку легочного рисунка. Это заболевание также проходит без лечения.

Синуситы часто возникают на любой стадии ВИЧ-инфекции, однако, чем меньше число лимфоцитов CD4, тем синуситы протекают тяжелее. Типичные проявления — лихорадка, заложенность носа и головная боль. Лучшие методы диагностики — КТ и МРТ. Чаще всего поражение захватывает верхнечелюстные пазухи, однако нередко распространяется на решетчатый лабиринт, клиновидную и лобные пазухи. Как на фоне антимикробной терапии, так и в ее отсутствие



субъективное улучшение со временем наступает в 80% случаев. Однако, по данным КТ и МРТ, применение антимикробных средств способствует более быстрому и полному устранению признаков синусита. Полагают, что распространенность синуситов у ВИЧ-инфицированных связана с высоким риском инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, однако это пока не доказано.

Пищеварительная система

ВИЧ-инфекция нередко осложняется болезнями ЖКТ, причинами которых чаще всего служат оппортунистические инфекции. *Поражение слизистой рта* может быть обусловлено кандидозным или афтозным стоматитом, волосатой лейкоплакией рта и саркомой Капоши. Для афтозного стоматита характерны крупные, неглубокие язвы, порой настолько болезненные, что затрудняют прием пищи. Причина заболевания неизвестна, однако в некоторых случаях оно возникает на фоне лечения нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. При длительно не заживающих афтах назначают короткие курсы талидомида. *Эзофагит* у ВИЧ-инфицированных вызывают *Candida* spp. (рис. 308.26), цитомегаловирус и вирус простого герпеса. Типичные проявления эзофагита — боль при глотании, жжение или боль за грудиной. К поражению пищевода могут также приводить саркома Капоши и лимфомы. Иногда на слизистой пищевода появляются крупные болезненные (вплоть до невозможности приема пищи) язвы неизвестной этиологии, подобные афтам на слизистой рта. Хотя по клинической картине это поражение напоминает цитомегаловирусный эзофагит, противовирусное лечение неэффективно. Иногда к улучшению приводит лечение талидомидом. *Болезни желудка* для ВИЧ-инфекции нехарактерны. Исключение составляет ахлоргидрия, возникающая у многих ВИЧ-инфицированных. Кроме того, поражение желудка при ВИЧ-инфекции может быть обусловлено саркомой Капоши и лимфомами. Одно из наиболее частых осложнений ВИЧ-инфекции — оппортунистические *кишечные инфекции*. Обычно они проявляются поносом и болью в животе, может отмечаться лихорадка, в тяжелых случаях возможно похудание. Иногда причину хронического поноса установить не удается. Полагают, что в этих случаях понос возникает в результате прямого повреждающего действия ВИЧ на слизистую ЖКТ, и такое состояние называют *ВИЧ-энтеропатией*. Клинически она проявляется как хронический гастроэнтерит с длительным (более 1 мес) поносом. Атрофия слизистой тонкой кишки (хотя и слабовыраженная) и уменьшение в ней числа митозов, обнаруживаемые при гистологическом исследовании, свидетельствуют о снижении способности эпителия слизистой к регенерации. У многих больных активность лактазы в энтероцитах тонкой кишки снижена или отсутствует, и развивается синдром нарушенного всасывания, приводящий к похуданию.

При первичном обследовании ВИЧ-инфицированных с желудочно-кишечными нарушениями проводят посев и исследование кала на простейших, гельминтов и их яйца, а также на токсин *Clostridium difficile*. Примерно в половине случаев в кале обнаруживают патогенных бактерий (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, атипичных микобактерий, *Clostridium difficile*) или простейших (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli*). Если возбудители не выявлены, проводят эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию с биопсией. Более чем в половине случаев эти исследования позволяют поставить диагноз энтерита, вызванного

Таблица 308.23. Заболевания легких при ВИЧ-инфекции

Заболевание	Мокрота	Рентгенография грудной клетки
Пневмоцистная пневмония	Скудная	Без изменений или сетчатая перестройка легочного рисунка
Пневмоцистная пневмония на фоне ингаляций пентамидина	Скудная	Каверны в верхних долях легких, пневмоторакс
Бактериальная пневмония	Нейтрофилы, бактерии	Ограниченные затемнения легочных полей
Пневмония, вызванная атипичными микобактериями	Скудная	Сетчатая перестройка легочного рисунка, увеличение прикорневых лимфоузлов
Вторичный туберкулез легких	Лейкоциты, микобактерии, иногда примесь крови	Мелкоочаговые тени и каверны в области верхушек легких или сетчатая перестройка легочного рисунка, увеличение прикорневых лимфоузлов
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Скудная	Без изменений или сетчатая перестройка легочного рисунка
Поражение легких при саркоме Капоши	Скудная, иногда с примесью крови	Двусторонние затемнения в нижних долях легких, плевральный выпот

Microsporidia spp. или *Mycobacterium* spp., либо цитомегаловирусного колита. В тех случаях, когда причину поноса, продолжающегося более 1 мес, обнаружить не удается, ставят предположительный диагноз ВИЧ-энтеропатии. Диагностический алгоритм при поносе на фоне ВИЧ-инфекции приведен на рис. 308.30.

У многих ВИЧ-инфицированных отмечается *поражение перианальной области*. Чаще всего оно обусловлено рецидивами герпеса (рис. 308.27), который у ВИЧ-инфицированных иногда протекает атипично, без везикул, и проявляется язвками и эрозиями. Заболевание хорошо поддается лечению ацикловиром. К другим частым причинам поражения перианальной области относятся остроконечные кондиломы, саркома Капоши и бовеноидный папулез.

Довольно часто возникают *заболевания печени и желчных путей*. Криптоспоридиоз, цитомегаловирусная инфекция и саркома Капоши вызывают склерозирующий холангит и стеноз фатерова соска. Паренхиматозное поражение печени может быть вызвано вирусами гепатитов, гранулематоз печени — микобактериальными и грибковыми инфекциями, а причиной объемных образований печени часто становятся туберкулез и пелиоз печени. Случаи жировой дистрофии печени, описанные у ВИЧ-инфицированных, могут быть обусловлены лечением нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. У некоторых ВИЧ-инфицированных на фоне лечения индинавиром возникает бессимптомная гипербилирубинемия.

Поражение поджелудочной железы у ВИЧ-инфицированных чаще всего обусловлено токсическим действием лекарственных средств, особенно пентамидина и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Биохимические изменения, характерные для панкреатита, обнаруживают у 50% ВИЧ-инфицированных. Кроме того, на аутопсии часто выявляют поражение поджелудочной железы, обусловленное цитомегаловирусом и *Mycobacterium avium-intracellula-*



Рисунок 308.30. Диагностический алгоритм при поносе на фоне ВИЧ-инфекции. Диагноз ВИЧ-энтеропатии ставят после исключения других, как правило, устранимых причин поноса.

ге. Однако клинические признаки панкреатита, вызванного оппортунистическими инфекциями, наблюдаются лишь у 5% ВИЧ-инфицированных.

Кровь

Гематологические нарушения наблюдаются на всех стадиях ВИЧ-инфекции и могут быть обусловлены прямым действием ВИЧ, оппортунистическими инфекциями, злокачественными новообразованиями и побочным действием лекарственных средств (табл. 308.24). Угнетение кроветворения часто бывает обусловлено микобактериальным или грибковым сепсисом и лимфомами. Установить причину гематологических нарушений во многих случаях удается лишь с помощью микроскопии мазков и посева костного мозга. У многих ВИЧ-инфицированных в костном мозге обнаруживаются лимфоцитарные агрегаты, значение которых пока не установлено.

Самое частое гематологическое нарушение у ВИЧ-инфицированных — анемия. Она наблюдается у 18% больных в бессимптомной фазе, у 50% больных в период первых проявлений развернутой стадии ВИЧ-инфекции и у 75% больных СПИДом. Обычно анемия легкая, лишь иногда развивается тяжелая анемия, требующая частого переливания эритроцитарной массы. Обратимая анемия возникает в результате побочного действия лекарственных средств, грибкового или микобактериального сепсиса, нарушений питания и инфекции, вызванной парвовирусом В19.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции самой частой причиной анемии служит лечение нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы зидовудином. Токсическое действие этого препарата на костный мозг в первую очередь проявляется угнетением эритропоэза. Характерен увеличенный средний эритроцитарный объем. Другой препарат, часто вызывающий анемию, — дапсон. У больных с недостаточностью Г-6-ФД дапсон вызывает тяжелый гемолиз. Кроме того, лечение этим препаратом вызывает метгемоглобинемию, которая, как и анемия, приводит к снижению кислородной емкости крови.

Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке ВИЧ-инфи-

цированных обычно нормальная, однако на стадии СПИДа у некоторых больных возникает дефицит витамина В₁₂, обусловленный, по-видимому, длительной ахлоргидрией и нарушением всасывания. Назначение цианокобаламина не устраняет такую анемию. Аутоиммунная гемолитическая анемия при ВИЧ-инфекции встречается редко, но у 20% ВИЧ-инфицированных прямая проба Кумбса положительна. Возможно, наличие аутоантител к эритроцитам обусловлено поликлональной активацией В-лимфоцитов.

Анемию могут вызывать не только возбудители распространенных оппортунистических инфекций, но и парвовирус В19. Поскольку парвовирусная инфекция хорошо поддается лечению нормальным иммуноглобулином для в/в введения, ее ранняя диагностика позволяет быстро устранить анемию.

Концентрация эритропоэтина у ВИЧ-инфицированных обычно снижена непропорционально тяжести анемии. Исключение составляет лишь анемия, вызванная зидовудином. При ней концентрация эритропоэтина может быть повышена; если же она снижена, назначают эпоэтин, 100 мкг/кг 3 раза в неделю. В некоторых случаях это позволяет повысить концентрацию гемоглобина. Эпоэтин неэффективен при высокой концентрации эритропоэтина и при анемии, не связанной с лечением зидовудином.

Примерно у половины ВИЧ-инфицированных развивается нейтропения. В большинстве случаев она незначительная, и лишь иногда наблюдается тяжелая нейтропения, повышающая риск бактериальных инфекций. К тяжелой нейтропении чаще приводит применение препаратов, угнетающих кроветворение, особенно зидовудина, ганцикловира, пириметамина и триметоприма/сульфаметоксазола. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции тяжесть нейтропении возрастает. При нейтропении, вызванной пириметамином, иногда бывает эффективен фолинат кальция. Изучается возможность применения колониестимулирующих факторов; так, Г-КСФ и ГМ-КСФ повышают число нейтрофилов у ВИЧ-инфицированных независимо от причины нейтропении. Теоретически Г-КСФ при ВИЧ-инфекции лучше, поскольку ГМ-КСФ стимулирует репродукцию ВИЧ in vitro. Однако для окончательных выводов нужны дальнейшие исследования.

Примерно 40% ВИЧ-инфицированных страдают тромбоцитопенией, которая в отличие от анемии и нейтропении

Таблица 308.24. Причины угнетения кроветворения при ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция
Туберкулез
Грибковые инфекции
Инфекция, вызванная парвовирусом В19
Лимфомы
Лекарственные средства
Ганцикловир
Дапсон
Зидовудин
Интерферон
Пириметамин
Триметоприм/сульфаметоксазол
Триметрексат
Фоскарнет
Фторцитозин



развивается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и часто служит первым ее проявлением. Тромбоцитопения, непосредственно обусловленная ВИЧ-инфекцией, напоминает идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (гл. 117), но поддается лечению не только обычными, но и антиретровирусными средствами. Тромбоцитопению могут вызывать и лекарственные средства, однако обычно она не требует снижения дозы препарата. Другой причиной тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных может быть поражение костного мозга, обусловленное лимфомами или микобактериальными и грибковыми инфекциями.

Увеличение лимфоузлов

У многих ВИЧ-инфицированных отмечается увеличение лимфоузлов, которое может носить характер персистирующей генерализованной лимфаденопатии (см. выше) или быть проявлением оппортунистических инфекций и новообразований. При увеличении лимфоузлов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции биопсия не требуется, за исключением тех случаев, когда при быстром увеличении лимфоузлов меняются их консистенция и подвижность. Причиной увеличения лимфоузлов может быть саркома Капоши, протекающая по лимфатическому типу, которая на ранних стадиях ВИЧ-инфекции обычно не требует лечения. Увеличение лимфоузлов при СПИДе (при числе лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹) может быть первым признаком оппортунистической инфекции или новообразования. В этом случае показана биопсия лимфоузлов. Среди оппортунистических инфекций к увеличению лимфоузлов чаще всего приводят бактериальный ангиоматоз, микобактериальные и грибковые инфекции, среди новообразований — саркома Капоши и лимфомы.

Мышцы

Причинами миопатии, наблюдаемой у некоторых ВИЧ-инфицированных, могут быть прямое действие вируса, побочный эффект зидовудина и ВИЧ-кахексия. В одних случаях миопатия протекает бессимптомно, в других — сопровождается подострым развитием слабости проксимальных мышц и миалгии. При бессимптомном течении единственное проявление миопатии — повышение активности КФК в сыворотке, особенно после физической нагрузки; клиническое значение этого наблюдения неясно. При более тяжелых формах миопатии обнаруживаются признаки воспалительного и невоспалительного поражения мышц: воспалительная инфильтрация и некроз мышечных волокон, наличие в них нитевидных включений, как при немалиновой миопатии, цитоплазматические включения, нарушение структуры митохондрий. Миопатия, обусловленная длительным применением зидовудина, проявляется резко выраженной мышечной слабостью, которая проходит после отмены препарата. Основное гистологическое проявление этой формы миопатии — рваные мышечные волокна. Полагают, что миопатия обусловлена ингибирующим действием зидовудина на митохондриальную ДНК-полимеразу.

Почки

Болезни почек при ВИЧ-инфекции (гл. 275 и 276) могут быть обусловлены как прямым действием ВИЧ (в 10% случаев), так и побочными эффектами лекарственных средств. Поражение почек, обусловленное ВИЧ, принято называть ВИЧ-нефропатией. Хотя инфекции, вызванные микобактериями и *Pneumocystis carinii*, могут стать причиной нефро-

кальциноза, в целом оппортунистические инфекции редко приводят к тяжелому поражению почек.

Из лекарственных средств поражение почек у ВИЧ-инфицированных чаще всего вызывают пентамидин, амфотерицин В и фоскарнет. Триметоприм/сульфаметоксазол конкурентно угнетает канальцевую секрецию креатинина, повышая его концентрацию в сыворотке. Выпадение кристаллов сульфадиазина может приводить к обратимой почечной недостаточности, а ингибитор протеаз индинавир вызывает мочекаменную болезнь.

Поскольку *ВИЧ-нефропатия* чаще наблюдается у инъекционных наркоманов и по клинической картине сходна с героиновой нефропатией, раньше ВИЧ-нефропатию считали вариантом героиновой нефропатии у ВИЧ-инфицированных. Сейчас ВИЧ-нефропатию расценивают как осложнение именно ВИЧ-инфекции. ВИЧ-нефропатия может развиваться на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и встречается у детей. Тяжесть поражения почек и риск развития терминальной стадии ХПН значительно выше у негров — возможно, эти расовые отличия для ВИЧ-нефропатии более выражены, чем для какого-либо другого осложнения ВИЧ-инфекции. Поскольку в большинстве исследований больных с ВИЧ-нефропатией инъекционные наркоманы составляли более 50%, ранее полагали, что различия в частоте этого осложнения объясняются большей распространенностью инъекционной наркомании среди негров. Однако впоследствии было показано, что среди негров-гомосексуалистов, не практикующих в/в введение наркотиков, распространенность тяжелой ВИЧ-нефропатии также повышена, что свидетельствует о действительной расовой предрасположенности.

В 80% случаев ВИЧ-нефропатия характеризуется фокально-сегментарным гломерулосклерозом. В остальных случаях выявляются незначительный гломерулосклероз и мезангиопролиферативный гломерулонефрит, который, возможно, предшествует фокально-сегментарному гломерулосклерозу. Типичное проявление — протеинурия без отеков и артериальной гипертензии. При УЗИ обнаруживают увеличение почек и повышение их эхогенности. Окончательный диагноз ставят на основании биопсии почек. Заболевание быстро прогрессирует и обычно в течение года приводит к терминальной стадии ХПН.

Лечения ВИЧ-нефропатии нет. По некоторым данным, зидовудин вызывает временное улучшение, однако в целом эффективность антиретровирусных средств низка. На ранних стадиях ВИЧ-нефропатии, когда она проявляется мезангиопролиферативным гломерулонефритом без выраженного гломерулосклероза, может быть эффективен короткий курс лечения глюкокортикоидами. Длительное их применение не рекомендуется, поскольку у ВИЧ-инфицированных они вызывают тяжелые осложнения.

Кожа

Для ВИЧ-инфекции характерны разнообразные кожные проявления (гл. 57): от кореподобной сыпи, появляющейся в острую лихорадочную фазу, до тяжелого поражения кожи при саркоме Капоши на поздних стадиях. Многие из кожных болезней, сопутствующих ВИЧ-инфекции, уже обсуждались в этой главе и в гл. 55, 56 и 58. Ниже описаны себорейный дерматит, эозинофильный фолликулит и некоторые другие кожные болезни, которые часто встречаются у ВИЧ-инфицированных.

Себорейный дерматит, распространенность которого среди населения в целом составляет лишь 3%, встречается у 50% ВИЧ-инфицированных. Это одно из самых частых инфекционных осложнений ВИЧ-инфекции, риск и тяжесть которого возрастают по мере снижения числа лимфо-



цитов CD4. У ВИЧ-инфицированных себорейный дерматит может осложняться инфекцией, вызванной дрожжевыми грибами рода *Pityosporum*. При упорном течении заболевания назначают противогрибковые средства для местного применения.

Среди ВИЧ-инфицированных выше распространенность редкого в целом *эозинофильного фолликулита*. Он напоминает папулезную крапивницу и проявляется множественными зудящими папулами, охватывающими волосяные фолликулы. Возможно слияние папул с образованием крупных бляшек. При биопсии кожи обнаруживаются перифолликулярные эозинофильные инфильтраты, которые иногда обусловлены наличием чесоточного клеща. Уровень IgE у больных обычно повышен. В некоторых случаях эффективны антипаразитарные средства для местного применения. У больных СПИДом описаны тяжелые формы норвежской чесотки, проявляющиеся обширным поражением кожи с гиперкератозом, напоминающим псориаз.

Хотя ВИЧ-инфекция не повышает риск псориаза и ихтиозов, течение этих заболеваний у ВИЧ-инфицированных может быть особенно тяжелым. После заражения ВИЧ псориаз становится более устойчивым к лечению, может приобрести форму каплевидного псориаза.

Как уже упоминалось, ряд оппортунистических инфекций сопровождается поражениями кожи. Так, вирус простого герпеса может вызывать обширные поражения кожи лица, половых органов и перианальной области (рис. 308.27) или приводить к герпетическому панарицию, а реактивация вируса *varicella-zoster* — к развитию опоясывающего лишая с локализованным или диссеминированным поражением кожи. Контагиозный моллюск и остроконечные кондиломы при ВИЧ-инфекции также протекают тяжелее. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями, *Mycobacterium* spp. и некоторыми грибами, у ВИЧ-инфицированных иногда приводят к поражению кожи с появлением на ней красных узлов. Среди внелегочных проявлений пневмоцистоза описаны случаи некротического васкулита.

Частой причиной поражения кожи у ВИЧ-инфицированных служит побочное действие лекарственных средств (гл. 56). Обычно поражение незначительно и не требует отмены препаратов, однако иногда лекарственные средства (чаще всего сульфаниламиды) вызывают тяжелые кожные осложнения, в том числе эритродермию и синдром Стивенса—Джонсона. На фоне ВИЧ-инфекции повышается чувствительность к облучению (лучевой терапии и солнечному свету), из-за чего даже незначительное облучение может вызывать ожог.

Косметические дефекты, возникающие на фоне ВИЧ-инфекции или ее лечения, часто не представляют никакой опасности для здоровья, однако причиняют больным дополнительные страдания. В качестве примеров можно привести пожелтение ногтей и выпрямление волос (особенно у негров), удлинение ресниц и посинение ногтей при лечении зидовудином (также преимущественно у негров) и окрашивание кожи в желто-оранжевый цвет при лечении клофазимином.

Сердечно-сосудистая система

Тяжелые заболевания сердца у ВИЧ-инфицированных отмечаются нечасто, хотя на аутопсии его поражение обнаруживается у 25—75% больных. Самое распространенное из тяжелых заболеваний сердца у ВИЧ-инфицированных — дилатационная кардиомиопатия (гл. 239), которая чаще всего развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и обычно приводит к сердечной недостаточности. Гистологически поражение сердца напоминает миокардит. Существует предположение, что непосредственной причиной заболевания

может служить ВИЧ, обнаруживаемый в миокарде. При развитии заболевания появляются типичные признаки сердечной недостаточности, включая отеки и одышку. Лечение сердечной недостаточности обычное, однако перед началом лечения следует убедиться, что поражение сердца не обусловлено побочным действием лекарственных средств, например интерферона или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Описаны случаи лекарственной кардиомиопатии, вызванной этими препаратами и проходящей после их отмены. Поражение сердца у ВИЧ-инфицированных может быть обусловлено также саркомой Капоши, криптококкозом или токсоплазмозом. По данным одного из исследований, причиной поддающегося лечению миокардита у ВИЧ-инфицированных чаще всего служит токсоплазмоз. Поскольку поражению сердца при токсоплазмозе обычно сопутствует поражение ЦНС, всем больным СПИДом, страдающим кардиомиопатией неизвестной этиологии, показано исследование мозга с помощью МРТ или КТ с двойной дозой контрастного вещества.

На фоне ВИЧ-инфекции могут развиваться и другие сердечно-сосудистые осложнения. Так, саркома Капоши, микобактериальные инфекции, криптококкоз и лимфомы могут приводить к поражению перикарда. Саркома Капоши может стать причиной кровотечения в полость перикарда и тампонады сердца с летальным исходом. ИБС при ВИЧ-инфекции наблюдается с той же частотой, что и в ее отсутствие, хотя у ВИЧ-инфицированных чаще отмечается атеросклероз коронарных артерий (по данным аутопсии) и гипертриглицеридемия. Описаны случаи марантического эндокардита на фоне ВИЧ-инфекции. Это заболевание следует исключать у всех ВИЧ-инфицированных с тромбозом артерий неясной этиологии. В качестве примера ятрогенных сердечно-сосудистых осложнений можно привести резкое снижение АД, обусловленное быстрым в/в введением пентамида.

Аллергические и ревматические болезни

Несмотря на то что ВИЧ-инфекция приводит к развитию иммунодефицита, ее течение часто осложняется аллергическими и ревматическими болезнями. Это могут быть аллергические реакции немедленного типа (гл. 310), реактивный артрит (гл. 317), так называемый синдром диффузной лимфоцитарной инфильтрации и другие заболевания. Ведущая причина аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных — лекарственные средства. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции риск лекарственной аллергии возрастает. Она возникает у 65% ВИЧ-инфицированных с пневмоцистной пневмонией, получающих триметоприм/сульфаметоксазол, — является зудящая кореподобная сыпь, элементы которой могут сливаться. Сыпь часто сопровождается лихорадкой. Появление этих симптомов не всегда требует отмены препарата, в трети случаев лечение им продолжают. Поскольку анафилактические реакции у ВИЧ-инфицированных возникают крайне редко, кожные проявления лекарственной аллергии обычно не расцениваются как противопоказание к назначению препарата в будущем. Патогенез лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных неизвестен, однако показано, что концентрация IgE при ВИЧ-инфекции повышается по мере снижения числа лимфоцитов CD4. У ВИЧ-инфицированных описаны случаи аллергии сразу к нескольким препаратам, свидетельствующие о сходстве патогенеза аллергических реакций на разные лекарственные средства. Эффективность десенсибилизации невысока. Ожидается, что с ростом потребности в одновременном применении не-



скольких антиретровирусных средств и препаратов для лечения и профилактики оппортунистических инфекций (особенно туберкулеза) случаи лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных будут отмечаться все чаще.

ВИЧ-инфекция сопровождается разнообразными аутоиммунными нарушениями, в том числе поликлональной активацией В-лимфоцитов, которая часто приводит к появлению антифосфолипидных антител (например, антител к кардиолипину, определяемых в реакции преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипидным антигеном, и волчаночного антикоагулянта). В сыворотке многих ВИЧ-инфицированных присутствуют также антинуклеарные антитела, характерные для некоторых аутоиммунных заболеваний, особенно для ревматоидного артрита и СКВ. Однако распространенность этих заболеваний среди ВИЧ-инфицированных не повышена. Более того, на фоне ВИЧ-инфекции тяжесть аутоиммунных заболеваний может снижаться, что свидетельствует о важной роли лимфоцитов CD4 в их патогенезе. Интересно, что и чрезмерная активация лимфоцитов CD4, по-видимому, может приводить к нарушению синтеза иммуноглобулинов, во всяком случае, сообщалось о нормализации концентрации сывороточных иммуноглобулинов на фоне ВИЧ-инфекции у нескольких больных общей вариабельной гипогаммаглобулинемией (гл. 307). Единственное аутоиммунное заболевание, которое при ВИЧ-инфекции встречается чаще, — *синдром диффузной лимфоцитарной инфильтрации*. По клиническим и гистологическим проявлениям это заболевание имеет много общего с первичным синдромом Шегрена (гл. 316): увеличение околушных желез, сухость глаз, сухость во рту, лимфоцитарная инфильтрация слюнных желез и легких. Однако при синдроме Шегрена инфильтраты состоят преимущественно из лимфоцитов CD4, а при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации — из лимфоцитов CD8. Кроме того, синдром Шегрена чаще встречается у женщин с HLA-DR3 и HLA-B8 и характеризуется появлением антител к ядерным антигенам Ro/SS-A и La/SS-B, в то время как синдром диффузной лимфоцитарной инфильтрации обычно развивается у ВИЧ-инфицированных мужчин-негров с HLA-DR5, причем антитела к Ro/SS-A и La/SS-B у них отсутствуют. На фоне лечения зидовудином проявления этого синдрома иногда становятся менее выраженными.

Примерно 33% ВИЧ-инфицированных страдают артралгией и 5—10% — реактивным артритом, синдромом Рейтера или серонегативным артритом. По мере прогрессирования иммунодефицита риск этих заболеваний у ВИЧ-инфицированных повышается, что может быть обусловлено развитием оппортунистических инфекций, которые служат пусковыми факторами артрита. Лечение обычное (гл. 317), однако метотрексат назначают с крайней осторожностью и лишь в тяжелых случаях, поскольку он повышает риск оппортунистических инфекций.

Описаны формы артрита, возникающие на фоне ВИЧ-инфекции в отсутствие других причин. Одна из этих форм, называемая *ВИЧ-артропатией*, характеризуется подострым началом (развивается в течение 1—6 нед) и клинической картиной олигоартрита, который длится 1,5—6 мес. Поражение обычно захватывает крупные суставы, преимущественно коленные и голеностопные, и сопровождается слабовыраженным воспалением, костные эрозии отсутствуют. Рентгенологическое исследование неинформативно. НПВС почти неэффективны, улучшение наблюдается лишь при внутрисуставном введении глюкокортикоидов. Другая форма артрита — *ВИЧ-артралгия* — встречается у 10% больных

СПИДом. Заболевание проявляется приступами резкой боли в суставах, чаще всего коленных, локтевых и плечевых, продолжающимися в течение 2—24 ч. Боль бывает настолько интенсивной, что устранить ее можно лишь с помощью наркотических анальгетиков. Причина неизвестна. Не исключено, что ВИЧ обладает прямым повреждающим действием на суставы, как и некоторые другие лентивирусы (например, вирус артрита-энцефалита коз).

На фоне ВИЧ-инфекции возникают и другие заболевания, протекающие подобно ревматическим болезням. Их непосредственной причиной могут служить собственно ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции или побочные эффекты лекарственных средств. В одной исследованной группе ВИЧ-инфицированных (около 55% из них составляли инъекционные наркоманы) примерно 11% больных страдали заболеванием, которое удовлетворяло диагностическим критериям фибромиалгии (гл. 326): разлитая боль в мышцах, длящаяся не менее 3 мес, и болезненность при пальпации 11 из 18 диагностических точек. Хотя распространенность выраженного артрита в этой группе была ниже, чем в других исследованных группах (состоявших преимущественно из гомосексуалистов), эти данные тоже свидетельствуют о развитии заболеваний опорно-двигательного аппарата в результате ВИЧ-инфекции. Описаны также случаи лейкокластического васкулита (гл. 319) на фоне лечения зидовудином, первичного невровакулита (гл. 319) и полимиозита (гл. 315). Несмотря на высокую распространенность стафилококковых и других бактериальных инфекций, протекающих с бактериемией, инфекционный артрит у ВИЧ-инфицированных развивается редко. Его причиной обычно служат *Mycobacterium haemophilum* или грибы *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*.

Глаза

Поражение глаз, возникающее обычно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, отмечается более чем у половины ВИЧ-инфицированных. Самое частое из обнаруживаемых при офтальмоскопии изменений — ватообразные экссудаты на глазном дне, которые выглядят как четкие белые пятна, обычно с неровными границами. Эти пятна представляют собой зоны ишемии, обусловленной поражением мелких сосудов сетчатки. Иногда рядом с пятнами обнаруживаются небольшие участки кровоизлияния, которые можно спутать с проявлениями цитомегаловирусного ретинита. Однако в отличие от последнего эти изменения не приводят к нарушению зрения, не склонны к прогрессированию и со временем могут даже стать менее выраженными.

Второе место по распространенности занимает цитомегаловирусный ретинит. В подавляющем большинстве случаев он возникает на стадии СПИДа, когда число лимфоцитов CD4 опускается ниже 50 мкл⁻¹. Заболевание приводит к прогрессирующему ухудшению зрения вследствие некроза сетчатки. При офтальмоскопии обнаруживают периваскулярные кровоизлияния и экссудат (цв. рис. III.1). После стихания острых проявлений ретинита возможна отслойка сетчатки в зонах ее рубцевания. Для лечения используют ганцикловир, фоскарнет или цидофовир (см. выше).

К поражению глаз могут приводить и другие герпетические инфекции, а также пневмоцистоз и токсоплазмоз. *Pneumocystis carinii* может вызывать тяжелый хориоидит (при этом пневмоцистная пневмония обычно отсутствует), проявляющийся слегка выпуклыми желтоватыми бляшками на сосудистой оболочке, которые иногда путают с ватообразным экссудатом. Хориоретинит, возникающий при токсоплазмозе, обычно сопутствует поражению ЦНС. Диффе-



ренцировать токсоплазменный хориоретинит и цитомегаловирусный ретинит не всегда просто, поэтому если лечение цитомегаловирусного ретинита неэффективно, то, возможно, был поставлен неверный диагноз. Наоборот, ретинит, вызванный вирусами простого герпеса или varicella-zoster, распознать несложно. Эти инфекции характеризуются острым началом, приводят к обширному некрозу сетчатки и обычно сопровождаются иритом и кератитом с выраженной болью в глазах. При офтальмоскопии обнаруживаются множественные, обычно двусторонние, бледно-серые очаги поражения. Заболеванию часто сопутствует герпес лица и полости рта или опоясывающий лишай с поражением тройничного нерва. Осложнением ретинита может быть отслойка сетчатки.

Железы внутренней секреции

Самое частое (у 30% больных) проявление эндокринных нарушений у ВИЧ-инфицированных — гипонатриемия. Она обычно возникает в результате накопления воды, обусловленного синдромом гиперсекреции АДГ (гл. 49). Чаще всего этот синдром развивается при поражении легких и ЦНС. Другой причиной гипонатриемии может быть надпочечниковая недостаточность, для которой характерно сочетание гипонатриемии с гиперкалиемией. Хотя надпочечниковая недостаточность развивается лишь у 10% ВИЧ-инфицированных, на аутопсии поражение надпочечников обнаруживают у большинства больных. Причиной поражения надпочечников чаще всего служит цитомегаловирусная инфекция. Оно может быть также обусловлено микобактериальными инфекциями, саркомой Капоши, криптококкозом, гистоплазмозом, побочным действием кетоконазола.

Гипогонадизм отмечается у 50% ВИЧ-инфицированных. Обычно он возникает на фоне вторичных заболеваний, хотя к дисфункции яичек может приводить и лечение ганцикловиром. По данным ряда исследований, у 67% ВИЧ-инфицированных мужчин наблюдается снижение полового влечения, у 33% — импотенция. У 25% ВИЧ-инфицированных жителей Африки отмечается аменорея.

Саркома Капоши, цитомегаловирусная инфекция, криптококкоз и пневмоцистоз могут приводить к поражению щитовидной железы, которое обнаруживают при гистологическом исследовании. Однако нарушение функций щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных обычно не отмечается.

ВИЧ-кахексия

ВИЧ-кахексия относится к диагностическим критериям СПИДа (табл. 308.2). Диагноз ставят при похудании с потерей более 10% веса в сочетании с постоянной или перемежающейся лихорадкой, хроническим поносом и слабостью, сохраняющимися более 1 мес. В США первым проявлением СПИДа чаще всего (в 9% случаев) служит ВИЧ-кахексия. Характерный признак — атрофия мышц, обусловленная диффузной дистрофией мышечных волокон, иногда в сочетании с миозитом. Полагают, что причиной ВИЧ-кахексии является непосредственное действие ВИЧ, хотя цитомегаловирусная инфекция и микобактериальный сепсис, развивающиеся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, сопровождаются сходными с ВИЧ-кахексией проявлениями. При ВИЧ-кахексии к некоторому улучшению приводит лечение глюкокортикоидами, однако во избежание усугубления иммунодефицита их назначают с крайней осторожностью. В некоторых случаях улучшение наступает на фоне лечения анаболическими стероидами, соматропином или при переходе на полное парентеральное питание.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ CD4-ЛИМФОЦИТОПЕНИЯ

В 1992 г., когда оценку уровня лимфоцитов CD4 стали широко использовать при обследовании лиц с подозрением на иммунодефицит, было обнаружено новое заболевание — идиопатическая CD4-лимфоцитопения. Оно проявляется падением уровня лимфоцитов CD4 ниже 300 мкл⁻¹ (или 20% общего числа Т-лимфоцитов) в отсутствие видимых причин иммунодефицита, таких, как заражение ВИЧ-1, ВИЧ-2 или Т-лимфотропными вирусами человека типов 1 и 2, иммуносупрессивное лечение. К середине 1993 г. было зарегистрировано уже около ста случаев этого заболевания. Анализ данных кооперированного исследования, опубликованных в начале 1993 г., позволил сделать следующие выводы: 1) распространенность идиопатической CD4-лимфоцитопении крайне низка (как показало массовое обследование доноров крови и гомосексуалистов); 2) первые случаи заболевания были четко зарегистрированы уже в 1983 г., а сходная клиническая картина была описана еще раньше. У некоторых больных идиопатической CD4-лимфоцитопенией на фоне иммунодефицита развиваются оппортунистические инфекции (например, криптококкоз), характерные для ВИЧ-инфекции. Однако по эпидемиологической, клинической и иммунологической картине это заболевание отличается от ВИЧ-инфекции. Распространенность его не зависит от возраста и географических факторов. Значительная часть больных (составляющая, однако, менее половины) идиопатической CD4-лимфоцитопенией входит в группу риска ВИЧ-инфекции. Возможно, это обусловлено лишь тем, что число лимфоцитов CD4 в большинстве случаев определяют именно у тех, кто входит в эту группу. Примерно треть больных — женщины, в то время как среди ВИЧ-инфицированных доля женщин составляет лишь 14%. Состояние многих больных идиопатической CD4-лимфоцитопенией часто остается стабильным в течение длительного времени, возможна даже спонтанная нормализация числа лимфоцитов CD4, что в корне отличает это заболевание от ВИЧ-инфекции. Характер иммунологических нарушений при этих заболеваниях также неодинаков. Так, при идиопатической CD4-лимфоцитопении часто снижается число лимфоцитов CD8 и В-лимфоцитов, концентрация иммуноглобулинов может быть нормальной, однако у большинства больных она снижена (при ВИЧ-инфекции — повышена). Наконец, как уже говорилось, вирусы, тропные к Т-лимфоцитам и макрофагам (ВИЧ-1, ВИЧ-2, Т-лимфотропные вирусы человека типов 1 и 2 и др.), при этом заболевании не выявлены. Более того, согласно эпидемиологическим данным, идиопатическая CD4-лимфоцитопения не заразна и не связана с ВИЧ-инфекцией, поскольку у половых партнеров и лиц, контактирующих с больными в быту, не обнаружено ни идиопатической CD4-лимфоцитопении, ни ВИЧ-инфекции. Вероятнее всего, идиопатическая CD4-лимфоцитопения — это гетерогенная группа заболеваний, не имеющих общей причины.

При обнаружении лабораторных признаков CD4-лимфоцитопении больных обследуют для выявления причин иммунодефицита. Если установить причину не удалось (CD4-лимфоцитопения является идиопатической), то проводят лишь профилактику и лечение оппортунистических инфекций по стандартным схемам (см. выше).



ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы

Для ведения ВИЧ-инфицированных необходимо не только хорошо знать все особенности ВИЧ-инфекции, но и иметь опыт лечения опасных хронических заболеваний. Продлить жизнь больного и сделать ее более полноценной можно благодаря сочетанию антиретровирусной терапии с лечением и профилактикой оппортунистических инфекций. При этом нельзя забывать об обучении и консультировании больных. Больным сообщают об опасности заражения окружающих, проводят откровенный разговор о риске заражения при разных видах половых контактов и при использовании общих игл для в/в инъекций. Врач должен не только сам быть в курсе всех последних достижений в области лечения ВИЧ-инфекции, но и постоянно информировать больного о течении заболевания, быть готовым выслушать и понять его тревоги и опасения. План лечения необходимо обсудить с больным, а при его недееспособности — с родственниками. Желательно, чтобы больной (особенно с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹) назначил доверенное лицо, имеющее право в случае необходимости принимать решения по вопросам лечения.

Для каждого человека положительный результат обследования на ВИЧ — тяжелое переживание, как бы он ни готовился заранее к этому известию. Всем лицам, которым предстоит обследование на ВИЧ, рекомендуется консультация, чтобы подготовить их к возможному подтверждению ВИЧ-инфекции. Перед тем как сообщить диагноз, необходимо позаботиться о том, чтобы больному была оказана психологическая поддержка со стороны социальных или медицинских работников, готовых побеседовать и по мере возможности успокоить больного. Желательно пригласить представителя из службы помощи ВИЧ-инфицированным.

После постановки диагноза проводят клинические и лабораторные исследования, позволяющие оценить стадию заболевания и определить некоторые исходные показатели состояния больного. Наряду с общим и биохимическим анализом крови, рентгенографией грудной клетки определяют число лимфоцитов CD4, концентрацию вирусной РНК (в двух пробах сыворотки), титр антител к токсоплазмам и ставят реакцию преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном (например, VDRL). Кроме того, обязательно ставят туберкулиновые пробы и оценивают психический статус с помощью экспресс-метода (табл. 26.4); результаты записывают в медицинскую карту. С каждым ВИЧ-инфицированным проводят беседу, при которой его расспрашивают о половой жизни, об использовании общих игл для в/в введения наркотиков и просят указать тех лиц из его окружения, которые тоже могут быть инфицированы ВИЧ. После первичного обследования составляют ближайший и долгосрочный планы ведения, опираясь на последние достижения в области лечения ВИЧ-инфекции. По мере поступления информации о новых способах лечения в эти планы вносят изменения.

Антиретровирусные средства

Эти средства, подавляющие репродукцию вируса, — основа лечения ВИЧ-инфекции. Единого мнения о сроках начала, тактике антиретровирусного лечения, показаниях к смене препаратов или режима их применения нет; в каждом случае врач совместно с больным составляет индивидуальный план лечения. В настоящее время идут интенсивная разработка

новых лекарственных средств и многочисленные клинические испытания, в которых участвуют ученые, врачи, представители фармацевтической промышленности и правительства, а также защитники прав больных. Это приводит к появлению все новых методов лечения и препаратов, которые иногда можно приобрести до лицензирования. Поэтому лечение желательно проводить при участии или под контролем специалиста в области ВИЧ-инфекции.

Основные сведения об антиретровирусных средствах приведены в табл. 308.25, а их химические формулы — на рис. 308.31.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Препараты этой группы представляют собой аналоги нуклеозидов, у которых гидроксильная группа в 3-положении рибозного кольца замещена на водород или другой радикал. Такие аналоги не способны к образованию 3,5-фосфодиэфирной связи со следующим нуклеотидом в цепи ДНК, поэтому, встраиваясь в новую цепь, они прекращают дальнейший синтез ДНК. Нуклеозидные ингибиторы связываются с обратной транскриптазой вируса гораздо прочнее, чем с ДНК-полимеразой клетки-хозяина, чем и объясняется избирательность их действия. Рассмотрим эти препараты в порядке их лицензирования в США.

Зидовудин (3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин). Это не только первый препарат из данной группы, но и вообще первый антиретровирусный препарат. В клетках зидовудин фосфорилируется под действием тимидинкиназы, превращаясь в биологически активный трифосфат. В разных клетках скорость фосфорилирования зидовудина неодинакова; вероятно, именно поэтому в одних клетках репродукция ВИЧ подавляется зидовудином более активно, чем в других. Зидовудин хорошо всасывается в ЖКТ. Поскольку T_{1/2} препарата в сыворотке составляет около 1 ч, его назначают каждые 4 ч (5–6 раз в сутки). Однако эту схему лечения нельзя считать полностью обоснованной, так как в клетках зидовудин (как и диданозин) может сохраняться дольше, чем в сыворотке. Существуют более удобные схемы лечения зидовудином, в соответствии с которыми его применяют 2–3 раза в сутки. Особенно часто их используют при сочетании зидовудина с другими антиретровирусными средствами.

Эффективность зидовудина была продемонстрирована в одном из контролируемых испытаний, в котором участвовали 282 ВИЧ-инфицированных с пневмоцистной пневмонией в анамнезе или признаками СПИДа. Больные опытной группы получали зидовудин, 200 мг каждые 4 ч, больные контрольной группы — плацебо. Когда стало ясно, что число летальных исходов и оппортунистических инфекций на фоне лечения зидовудином значительно ниже, чем при применении плацебо, испытания были прекращены. Лечение зидовудином приводило не только к улучшению состояния, но и к повышению числа лимфоцитов, в том числе лимфоцитов CD4, снижению концентрации антигена p24 в сыворотке и увеличению веса. Последующие клинические испытания продемонстрировали эффективность зидовудина при ВИЧ-инфекции с поражением ЦНС. Мнения о монотерапии зидовудином в течение бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции, когда число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл⁻¹, противоречивы. Так, первые исследования показали, что такое лечение приводит к повышению числа лимфоцитов CD4 — показателя, который до сих пор применяется для оценки эффективности лечения ВИЧ-инфекции. Однако при оценке клинической эффективности зидовудина оказалось, что монотерапия этим препаратом не замедляет прогрессирования ВИЧ-инфекции, даже если его начинают применять при числе лимфоцитов CD4 выше 200 мкл⁻¹. Эти данные ставят под сомнение целесообразность использова-

Таблица 308.25. Антиретровирусные средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции

Препарат	Показания	Дозы	Эффективность	Побочные эффекты
Ингибиторы обратной транскриптазы				
Зидовудин	Число лимфоцитов CD4 < 200 мкл ⁻¹	100 мг каждые 4 ч. В сочетании с другими препаратами: 200 мг каждые 8 ч	Испытание с участием 282 больных СПИДом: при применении плацебо — 19 летальных исходов, при применении зидовудина — 1	Анемия, нейтропения, миопатия, лактацидоз, гепатомегалия, жировая дистрофия печени, головная боль, тошнота
	Число лимфоцитов CD4 < 500 мкл ⁻¹	100 мг каждые 4 ч. В сочетании с другими препаратами: 200 мг каждые 8 ч	Более медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции (по данным испытаний с участием 2051 ВИЧ-инфицированного)	
	ВИЧ-инфекция у беременных: для профилактики внутриутробного заражения и заражения во время родов	<i>Мать:</i> до начала родовой деятельности — 100 мг 5 раз в сутки, после начала родовой деятельности — 2 мг/кг в/в в течение 1 ч, затем, до пережатия пуповины, — 1 мг/кг/ч в/в. <i>Новорожденный:</i> 2 мг/кг внутрь каждые 6 ч или 1,5 мг/кг в/в в течение 30 мин каждые 6 ч, лечение начинают не позднее 12 ч после родов	Лечение ВИЧ-инфицированных матерей с числом лимфоцитов CD4 200 мкл ⁻¹ зидовудином внутрь, начатое на 14—34-й неделе беременности, в/в введение зидовудина во время родов, зидовудин внутрь новорожденным в течение 6 нед снижают риск заражения ребенка на 67,5% — с 25,5 до 8,3% (по данным испытаний с участием 363 ВИЧ-инфицированных женщин)	
Диданозин	В виде монотерапии или в сочетании с зидовудином: число лимфоцитов CD4 < 500 мкл ⁻¹	Для поддержания оптимального pH желудочного содержимого принимают 2 таблеток натощак. Вес 60 кг: 200 мг 2 раза в сутки ^a . Вес < 60 кг: 125 мг 2 раза в сутки ^a	Испытание с участием 913 ВИЧ-инфицированных, ранее лечившихся зидовудином: монотерапия диданозином превосходит монотерапию зидовудином. Испытание с участием 1067 ВИЧ-инфицированных, ранее не лечившихся зидовудином, с числом лимфоцитов CD4 200—500 мкл ⁻¹ : монотерапия диданозином превосходит монотерапию зидовудином и сопоставима с лечением комбинацией зидовудина с диданозином или зальцитабином	Острый панкреатит, нейропатия, изменение биохимических показателей функции печени
Зальцитабин	В сочетании с зидовудином: число лимфоцитов CD4 < 500 мкл ⁻¹ . Монотерапия: лечение поздних стадий ВИЧ-инфекции в случае неэффективности или непереносимости зидовудина	0,75 мг 3 раза в сутки (в сочетании с зидовудином доза та же)	Лечение, начатое с зальцитабина, по клинической эффективности уступает лечению, начатому с зидовудина. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции зальцитабин, назначаемый при непереносимости зидовудина, по эффективности сопоставим с диданозином. У ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 < 350 мкл ⁻¹ и у больных СПИДом зальцитабин в сочетании с зидовудином более эффективен, чем монотерапия зидовудином	Нейропатия, острый панкреатит, лактацидоз, гепатомегалия, жировая дистрофия печени, язвы на слизистой рта
Ставудин	Поздние стадии ВИЧ-инфекции у взрослых при неэффективности или непереносимости других антиретровирусных средств	Вес 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки ^a . Вес < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки ^a	Испытание с участием 359 ВИЧ-инфицированных, исходно получавших зидовудин 24 нед: в течение 12 нед после замены зидовудина на ставудин число лимфоцитов CD4 повысилось на 22 мкл ⁻¹ , а на фоне продолжения лечения зидовудином снизилось на 22 мкл ⁻¹	Нейропатия, острый панкреатит
Ламивудин	Четких показаний нет	Не рекомендован в качестве монотерапии; утвержден только в сочетании с зидовудином, в этом случае доза ламивудина — 150 мг 2 раза в сутки	Испытание с участием ВИЧ-инфицированных, принимавших (477 больных) и не принимавших (495 больных) ранее зидовудин: лечение комбинацией ламивудина с зидовудином в течение 24 нед привело к повышению числа лимфоцитов CD4 на 10—50 мкл ⁻¹ ; на фоне монотерапии зидовудином число лимфоцитов CD4 не изменилось. В первой группе было на 54% меньше случаев смерти и развития СПИДа	Нейропатия, острый панкреатит

Таблица 308.25 (окончание). Антиретровирусные средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции

Препарат	Показания	Дозы	Эффективность	Побочные эффекты
Ингибиторы обратной транскриптазы (продолжение)				
Делавердин		Не рекомендован в качестве монотерапии. В сочетании с другими препаратами — 400 мг 3 раза в сутки		Сыпь, изменение биохимических показателей функции печени
Невирапин	Появление признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции, в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы	200 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед, затем 200 мг 2 раза в сутки. В сочетании с другими препаратами: 200 мг 2 раза в сутки	В сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы повышает уровень лимфоцитов CD4 и снижает концентрацию вирусной РНК	Сыпь, изменение биохимических показателей функции печени
Ингибиторы протеазы ВИЧ				
Саквинавир	Поздние стадии ВИЧ-инфекции	600 мг каждые 8 ч ^a	В сочетании с зальцитабином вызывает наиболее выраженное повышение уровня лимфоцитов CD4 и снижение концентрации вирусной РНК. При лечении комбинацией этих препаратов появление признаков СПИДа и летальные исходы отмечаются на 50% реже, чем при монотерапии каждым из них	Тошнота
Ритонавир		600 мг 2 раза в сутки ^a	Испытание с участием ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл ⁻¹ (медиана продолжительности лечения — 6 мес): использование ритонавира привело к снижению числа летальных исходов и случаев прогрессирования ВИЧ-инфекции с 34 до 17%	Тошнота, боль в животе, изменение сывороточных концентраций других препаратов, например саквинавира
Индинавир	ВИЧ-инфекция у взрослых	800 мг каждые 8 ч. В сочетании с невирапином — 1000 мг каждые 8 ч, с делавердином — 400–600 мг каждые 8 ч. В сочетании с другими препаратами: 800 мг каждые 8 ч	В сочетании с зидовудином и ламивудином повышает уровень лимфоцитов CD4 на 100 мкл ⁻¹ и снижает концентрацию вирусной РНК на 2 порядка	Мочекаменная болезнь, повышение уровня непрямого билирубина в сыворотке
Нелфинавир	Число лимфоцитов CD4 < 200 мкл ⁻¹ при непереносимости других ингибиторов протеазы ВИЧ	750 мг 3 раза в сутки ^a	В сочетании со ставудином снижает концентрацию вирусной РНК на 2 порядка	Понос

^a В сочетании с другими препаратами доза та же.

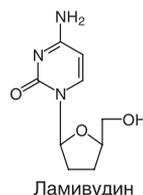
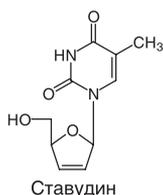
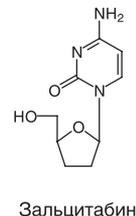
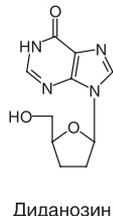
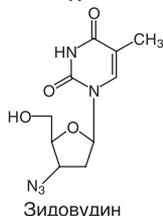
ния числа лимфоцитов CD4 в качестве показателя эффективности антиретровирусного лечения. Сейчас для этого все чаще определяют концентрацию вирусной РНК в сыворотке. Этот показатель используют также для оценки срока начала лечения и решения вопроса о смене препаратов или режима их применения (см. ниже). Более поздние исследования показали, что комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы эффективнее монотерапии зидовудином. В настоящее время зидовудин назначают в комбинации с другими препаратами при числе лимфоцитов CD4 ниже 500 мкл⁻¹. Монотерапию зидовудином назначают лишь беременным для снижения риска заражения плода, но не исключено, что и в этом случае в дальнейшем будет доказана целесообразность комбинаций антиретровирусных средств. Все эти схемы антиретровирусного лечения основаны на данных клинических испытаний и одобрены FDA. Дальнейшие клинические испытания позволят решить вопрос о целесообразности применения антиретровирусного лечения у

ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 выше 500 мкл⁻¹.

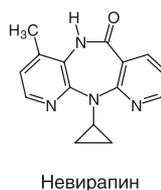
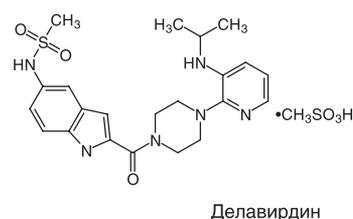
Выбор оптимальной дозы зидовудина потребовал большого количества исследований. Первые клинические испытания показали, что зидовудин в дозе 1200 мг/сут обладает выраженными побочными эффектами. Впоследствии выяснилось, что при дозе 400–600 мг/сут побочное действие значительно менее выражено, а эффективность та же. В настоящее время зидовудин обычно назначают в дозе 200 мг 3 раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными средствами.

В начале лечения часто возникают слабость, тошнота, рвота, головная боль, но со временем эти побочные эффекты становятся менее выраженными. Наиболее тяжелое побочное действие — угнетение кроветворения, которое может проявляться макроцитарной анемией. Если при этом снижена сывороточная концентрация эритропоэтина, то может быть эффективен эпоэтин в начальной дозе 100 МЕ/кг

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы



Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы



Ингибиторы протеазы ВИЧ

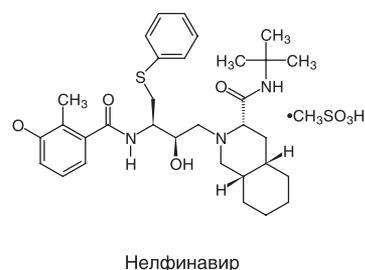
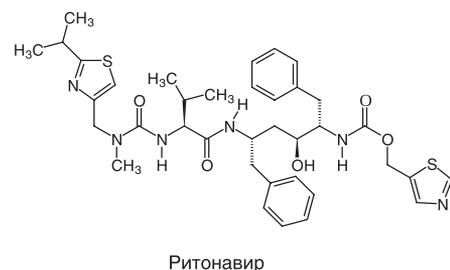


Рисунок 308.31. Химические формулы антиретровирусных средств.

в/в или п/к 3 раза в неделю. Макроцитарная анемия, вызываемая зидовудином, не связана с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты и не поддается лечению этими витаминами. Возможно также развитие нейтропении и тромбоцитопении, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. На фоне лечения зидовудином довольно часто развивается миопатия, проявляющаяся слабостью и атрофией проксимальных мышц. Возможно, она частично обусловлена тем, что зидовудин способен прочно связываться с митохондриальной ДНК-полимеразой. Иногда отмечается повышение активности КФК, также вызванное, по-видимому, поражением митохондрий. Полагают, что это поражение лежит в основе и некоторых кардиомиопатий, и жировой дистро-

фии печени с лактацидозом, возникающих при лечении зидовудином. У некоторых больных, особенно у негров, зидовудин вызывает посинение ногтей. В экспериментах на грызунах зидовудин в очень высоких дозах повышал риск рака влаглища. Кроме того, введение высоких доз препарата беременным самкам увеличивало риск солидных опухолей у их потомства (во взрослом возрасте). Однако повышения частоты злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных, принимавших зидовудин, не отмечено. Для выявления побочных эффектов зидовудина показано регулярное обследование, которое в течение первого месяца лечения проводят не реже чем один раз в две недели, а затем — один раз в месяц.

Большие сложности возникли в связи с появлением штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Обычно такая устойчивость развивается не ранее чем через 6 мес после начала лечения этим препаратом, но в некоторых случаях устойчивые штаммы ВИЧ выявляются уже в конце острой лихорадочной фазы. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции устойчивость к зидовудину развивается наиболее быстро, поскольку повышение скорости репродукции вируса на этих стадиях увеличивает вероятность мутаций. Устойчивость к зидовудину обусловлена мутациями гена обратной транскриптазы. В настоящее время известно пять таких мутаций: в 41-м кодоне с заменой метионина на лейцин, в 67-м кодоне с заменой аспартата на аспарагин, в 70-м кодоне с заменой лизина на аргинин, в 215-м кодоне с заменой треонина на тирозин и в 219-м кодоне с заменой фенилаланина или лизина на глутамин. Устойчивость к зидовудину не сопряжена с развитием устойчивости к диданозину и зальцитабину, однако после монотерапии зидовудином эффективность других нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы часто снижается. Развитие устойчивости к зидовудину ограничивает возможность применения длительной монотерапии этим препаратом и обуславливает необходимость комбинированного антиретровирусного лечения.

Диданозин (2',3'-дидезоксиинозин). По данным неслепых испытаний, на фоне лечения диданозином повышается число лимфоцитов CD4 и снижается концентрация антигена p24 в сыворотке. Однако основанием для лицензирования препарата послужили данные других контролируемых испытаний, которые показали, что переход на диданозин после 16-недельного (или более продолжительного) курса лечения зидовудином приводит к повышению числа лимфоцитов CD4 и снижению риска оппортунистических инфекций. Данные контролируемых испытаний, посвященных сравнению клинической эффективности зидовудина и диданозина, противоречивы. В одном из этих испытаний показано, что на начальном этапе лечения ВИЧ-инфекции предпочтительнее назначать зидовудин. Однако по результатам другого испытания, в котором участвовало большее число больных, лечение диданозином приводит к более выраженному увеличению продолжительности жизни и срока до развития СПИДа, чем лечение зидовудином. В настоящее время FDA рекомендует применять диданозин на первом этапе лечения ВИЧ-инфекции (при числе лимфоцитов CD4 ниже 500 мкл^{-1}) и после длительной монотерапии зидовудином. Чаще всего диданозин применяют в комбинации с другими антиретровирусными средствами. Длительное лечение любыми антиретровирусными средствами, в том числе диданозином, приводит к появлению устойчивых штаммов ВИЧ. Переход на лечение диданозином при развитии устойчивости к зидовудину может вызвать появление штаммов ВИЧ, устойчивых и к диданозину. При этом у некоторых из таких штаммов частично восстанавливается чувствительность к зидовудину. Большинство же штаммов ВИЧ, устойчивых к диданозину, устойчивы и к зальцитабину.

При весе больного более 60 кг диданозин обычно назначают в дозе 200 мг внутрь 2 раза в сутки, при весе менее 60 кг — 125 мг внутрь 2 раза в сутки. Лучше всего препарат всасывается натощак при нейтральной реакции желудочного содержимого, поэтому диданозин выпускают в виде таблеток, содержащих щелочной буфер. Одновременно принимают не менее двух таблеток, например, 100 мг диданозина принимают в виде двух таблеток по 50 мг.

Побочные эффекты диданозина и зидовудина различаются. Диданозин чаще всего вызывает сенсорную нейропа-

тию с выраженным болевым синдромом; при дозе выше 200 мг 2 раза в сутки она развивается примерно в 30% случаев. Для ее устранения достаточно временной отмены препарата с последующим его назначением в более низкой дозе. Второй по частоте побочный эффект — острый панкреатит. По данным ранних клинических испытаний, в которых диданозин использовали в высоких дозах, острый панкреатит возникал у 9% больных. Позднее было показано, что при более низких дозах диданозина он отмечается реже. Поскольку острый панкреатит — это смертельно опасное осложнение, больные, принимающие диданозин, должны находиться под постоянным наблюдением. При появлении характерной боли в животе, повышении активности амилазы и липазы сыворотки или увеличении поджелудочной железы на УЗИ диданозин отменяют. При наличии острого панкреатита (в том числе вызванного диданозином) в анамнезе этот препарат противопоказан. Заметного угнетения кровотока диданозин не вызывает, поэтому его можно назначать в сочетании с зидовудином, ганцикловиром и триметопримом/сульфаметоксазолом.

Зальцитабин (2',3'-дидезоксицитидин). Согласно официальным рекомендациям, этот препарат назначают в виде монотерапии при непереносимости или неэффективности зидовудина или в комбинации с зидовудином на начальном этапе лечения (когда число лимфоцитов CD4 становится ниже 500 мкл^{-1}). Уже первые клинические испытания продемонстрировали эффективность зальцитабина при его применении на начальном этапе лечения ВИЧ-инфекции. Сравнительные испытания зальцитабина и зидовудина были досрочно прекращены, поскольку число летальных исходов при лечении зидовудином оказалось значительно выше, чем при лечении зальцитабином (59 против 33). Сравнение эффективности зидовудина и его комбинации с зальцитабином показало, что в сочетании эти препараты вызывают более выраженное и стойкое повышение числа лимфоцитов CD4, чем монотерапия зидовудином. В соответствии с этим было рекомендовано на поздних стадиях ВИЧ-инфекции назначать зальцитабин (0,75 мг 3 раза в сутки) в сочетании с зидовудином (200 мг 3 раза в сутки). Последующие клинические испытания, проведенные в США и Европе, подтвердили преимущество комбинированного лечения этими препаратами перед монотерапией зидовудином. Основное побочное действие зальцитабина (как и диданозина) — нейропатия, которая проходит после отмены препарата. Острый панкреатит при лечении зальцитабином наблюдается гораздо реже, чем при лечении диданозином. Тем не менее при наличии панкреатита в анамнезе зальцитабин не назначают. Длительное лечение зальцитабином (как и другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы) приводит к появлению устойчивых штаммов ВИЧ. Выявлены мутации в гене обратной транскриптазы вируса, ответственные за развитие устойчивости к зальцитабину: в 65-м кодоне с заменой лизина на аргинин или аспарагин, в 74-м кодоне с заменой лейцина на валин, в 69-м кодоне с заменой триптофана на аспаргат, в 75-м кодоне с заменой валина на триптофан, в 184-м кодоне с заменой метионина на валин и в 215-м кодоне с заменой тирозина на цистеин. Эти же мутации иногда вызывают устойчивость к зидовудину, диданозину, ставудину и ламивудину.

Ставудин (2',3'-дидегидро-2',3'-дидезокситимидин). В настоящее время ставудин применяют у взрослых на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при непереносимости или неэффективности других нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. По данным доклинических испытаний, ставудин и зидовудин имеют сходную противовирусную активность. Эти же испытания продемонстрировали перекрест-



ную устойчивость ВИЧ к ставудину и диданозину (механизмы которой пока не установлены) и синергичное действие этих препаратов. Показано также, что ставудин может ослаблять действие зидовудина, поэтому до завершения клинических испытаний назначать эти препараты в сочетании не рекомендуется. По данным незаконченных клинических испытаний, лечение ставудином приводит к повышению числа лимфоцитов CD4, снижению концентрации антигена p24 в сыворотке и улучшению общего самочувствия больных. Исследование, проведенное среди 359 ВИЧ-инфицированных, проходивших курс лечения зидовудином, показало, что после замены этого препарата на ставудин число лимфоцитов CD4 повысилось в среднем на 22 мкл^{-1} , в то время как в группе больных, продолжавших получать зидовудин, этот показатель снизился в среднем на 22 мкл^{-1} . В отличие от зидовудина ставудин не вызывает выраженного угнетения кроветворения. Его основные побочные эффекты — нейропатия и повышение активности АлАТ сыворотки.

Ламивудин (2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин). Хотя этот препарат часто применяют в разных сочетаниях, официально он одобрен только в комбинации с зидовудином. Отсутствие четкой формулировки показаний к применению ламивудина отражает возрастающую сложность оценки эффективности каждого отдельного препарата и их сочетаний во всевозможных клинических ситуациях. Комбинация ламивудина с зидовудином по антиретровирусной активности *in vitro* превосходит другие сочетания нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и многими специалистами признается наиболее эффективной. Это может быть обусловлено повышенной чувствительностью к зидовудину штаммов ВИЧ, устойчивых к ламивудину (мутация в 184-м кодоне с заменой метионина на валин). Другой причиной могут быть меньшее число ошибок в процессе обратной транскрипции и, соответственно, низкая генетическая изменчивость некоторых штаммов ВИЧ, устойчивых к ламивудину, что снижает вероятность развития устойчивости к обоим препаратам. У больных, получавших ламивудин в комбинации с зидовудином, число лимфоцитов CD4 было на $40\text{--}70 \text{ мл}^{-1}$ выше, чем у больных, получавших монотерапию. По мнению многих специалистов, эта комбинация препаратов, возможно, в сочетании с одним из ингибиторов протеазы ВИЧ (см. ниже), должна рассматриваться как основная на начальном этапе антиретровирусного лечения. Однако эта точка зрения пока не доказана. Основные побочные эффекты ламивудина — нейропатия и острый панкреатит, но обычно больные переносят этот препарат лучше, чем другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Препараты этой группы подавляют активность обратной транскриптазы по механизму аллостерической регуляции. Они проявляют антиретровирусную активность в наномолярных концентрациях, однако активны только в отношении ВИЧ-1 (но не в отношении ВИЧ-2) и при использовании в виде монотерапии быстро приводят к появлению устойчивых штаммов. В настоящее время разрешены к применению два препарата этой группы — *невирапин* и *делавирдин*. Согласно официальным рекомендациям, невирапин в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы назначают взрослым при появлении клинических и иммунологических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции. Делавирдин одобрен к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными средствами. Основные побочные эффекты этих препаратов — пястно-папулезная сыпь (проходит самостоятельно и не требует отмены препарата) и повышение активности пече-

ночных ферментов. Для снижения вероятности развития сыпи невирапин рекомендуется назначать в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение двух недель с последующим переходом на 200 мг 2 раза в сутки. Комбинация ненуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вызывает несколько более выраженные и стойкие повышение числа лимфоцитов CD4 и снижение концентрации вирусной РНК в сыворотке, чем только нуклеозидные ингибиторы. Возможно, в будущем эти препараты будут широко использоваться в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеазы ВИЧ.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Внедрение в практику саквинавира, ритонавира, индинавира и нелфинавира позволило значительно изменить подходы к лечению ВИЧ-инфекции. В отличие от ингибиторов обратной транскриптазы, которые действуют не только на этот фермент, но и на ДНК-полимеразу клетки-хозяина, ингибиторы протеазы ВИЧ обладают высокоселективным действием. Поскольку ингибиторы протеазы ВИЧ проявляют антиретровирусную активность в наномолярных концентрациях, они вызывают меньше побочных эффектов, чем нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Монотерапия ингибиторами протеазы ВИЧ быстро приводит к развитию устойчивости к этим препаратам, поэтому их используют только в комбинации с другими антиретровирусными средствами.

Саквинавир. Это первый разрешенный к применению препарат данной группы. Клинические испытания с участием ВИЧ-инфицированных, не принимавших зидовудин или прервавших лечение этим препаратом, показали, что саквинавир в комбинации с зальцитабином вызывает более выраженные повышение числа лимфоцитов CD4 и снижение концентрации вирусной РНК в сыворотке, чем каждый препарат в отдельности. В ходе наблюдения за группой ВИЧ-инфицированных (в течение 500 сут) показано, что при лечении комбинацией саквинавира и зальцитабина риск появления признаков СПИДа или смерти существенно ниже, чем при монотерапии. Так, признаки СПИДа при лечении комбинацией препаратов появились у 15% больных, при монотерапии зальцитабином — у 27% и при монотерапии саквинавиром — у 24%. В настоящее время саквинавир в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы одобрен к применению на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Устойчивость вируса к саквинавиру обнаружена у 45% ВИЧ-инфицированных. Описаны мутации гена протеазы ВИЧ-1, ответственные за развитие этой устойчивости: в 90-м кодоне с заменой лейцина на метионин и в 48-м кодоне с заменой глицина на валин. Поскольку устойчивость к саквинавиру обычно не сочетается с устойчивостью к индинавиру или ритонавиру, лечение комбинациями ингибиторов протеазы ВИЧ может быть более эффективным, чем монотерапия. Однако применение этих препаратов в сочетании может нарушать их метаболизм, поэтому назначать их следует с осторожностью. Так, ритонавир снижает активность некоторых изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме саквинавира, поэтому при одновременном применении этих препаратов сывороточная концентрация саквинавира может непредсказуемо повышаться. Среди первых трех ингибиторов протеазы ВИЧ, одобренных к применению, саквинавир обладает наименьшим побочным действием, но и антиретровирусная активность у него ниже.

Ритонавир. Этот препарат одобрен к применению как в виде монотерапии, так и в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Это первый ингибитор про-



теазы ВИЧ, клиническая эффективность которого была подтверждена в контролируемых испытаниях. В них участвовали 1090 ВИЧ-инфицированных с числом лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл^{-1} . Во время испытаний все больные проходили курс принятого в то время антиретровирусного лечения, в дополнение к которому назначали ритонавир или плацебо. При приеме ритонавира лишь у 17% больных ВИЧ-инфекция прогрессировала или наступала смерть, тогда как в контрольной группе эта величина составила 34%. Летальность при приеме ритонавира снизилась с 10,1 до 5,8%. Устойчивость к ритонавиру может быть обусловлена разными мутациями и обычно сочетается с устойчивостью к индинавиру. Мутация в 82-м кодоне с заменой валина на фенилаланин служит обязательным, но недостаточным условием развития устойчивости. Обнаружены и другие мутации, отвечающие за устойчивость к ритонавиру: в 84-м кодоне с заменой изолейцина на валин, в 71-м кодоне с заменой аланина на валин и в 46-м кодоне с заменой метионина на изолейцин. Ритонавир иногда вызывает тошноту, понос, боль в животе и парестезию губ. Чтобы ослабить эти побочные эффекты, рекомендуется начинать с дозы 300 мг 2 раза в сутки с последующим ее повышением в течение 5 сут до 600 мг 2 раза в сутки. Ритонавир снижает активность некоторых изоферментов цитохрома P450 и поэтому повышает сывороточные концентрации некоторых других препаратов — в частности, саквинавира, макролидов, варфарина, ондансетрона, рифампицина, большинства антагонистов кальция, глюкокортикоидов и некоторых противоопухолевых препаратов, используемых для лечения саркомы Капоши. Кроме того, ритонавир повышает активность печеночной глюкуронилтрансферазы, поэтому сывороточные концентрации препаратов, метаболизируемых с участием этого фермента, также снижаются. Таким образом, назначать ритонавир в сочетании с другими препаратами следует с крайней осторожностью. По антиретровирусной активности ритонавир превосходит саквинавир, но хуже переносится из-за побочного действия на ЖКТ.

Индинавир. Третьим препаратом из группы ингибиторов протеазы ВИЧ стал индинавир. Он показан для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Основанием для внедрения индинавира в практику послужили данные о значительном повышении числа лимфоцитов CD4 и снижении концентрации вирусной РНК в сыворотке на фоне лечения этим препаратом. Наиболее впечатляющие результаты были получены при сочетании индинавира с зидовудином и ламивудином. Выявлено десять мутаций, связанных с развитием устойчивости к индинавиру. Показано, что штаммы ВИЧ, устойчивые к этому препарату, устойчивы также к ритонавиру и в разной степени — к саквинавиру. Основные побочные эффекты индинавира — мочекаменная болезнь (у 4% больных) и бессимптомное повышение уровня непрямого билирубина в сыворотке (у 10% больных). Индинавир метаболизируется преимущественно в печени, поэтому при ее поражении (особенно при циррозе) препарат назначают в более низкой дозе. В его метаболизме участвуют те же ферменты, что и в метаболизме терфенадина, астемизола, цизаприда, триазолама и мидазолама. Поэтому во избежание чрезмерного седативного действия и аритмий эти препараты не следует назначать вместе с индинавиrom. Индинавир взаимодействует и с другими лекарственными средствами. Так, рифабутин приводит к снижению, а кетоканазол — к повышению концентрации индинавира в сыворотке, что требует коррекции дозы последнего. Индинавир лучше всего всасывается натощак, но в отличие от диданозина — при кислой

реакции желудочного содержимого, поэтому при лечении комбинацией этих препаратов их нельзя принимать одновременно. По сравнению с саквинавиrom и ритонавиrom индинавир обладает более выраженным антиретровирусным действием и вызывает меньше побочных эффектов.

Нелфинавир. В марте 1997 г. нелфинавир был одобрен к применению для лечения ВИЧ-инфекции как у взрослых, так и у детей. Основанием послужили данные об улучшении лабораторных показателей на фоне лечения этим препаратом. В клинических испытаниях участвовали почти 300 ВИЧ-инфицированных, у которых антиретровирусное лечение до этого не проводили. Показано, что сочетание нелфинавира (750 мг 3 раза в сутки) с зидовудином и ламивудином приводит к снижению концентрации вирусной РНК в сыворотке в среднем на 98% и повышению числа лимфоцитов CD4 на 150 мкл^{-1} . Клиническая эффективность препарата пока не установлена. Основной побочный эффект — понос (у 20% больных).

Выбор схемы антиретровирусного лечения

Широкий выбор антиретровирусных средств и незавершенность многих клинических испытаний оставляют без ответа многие вопросы антиретровирусного лечения. Врач должен регулярно обсуждать с больным преимущества и недостатки разных схем лечения ВИЧ-инфекции, включая самые последние достижения в этой области. Исходя из данных о патогенезе ВИЧ-инфекции, вполне обоснован такой подход к лечению, при котором репродукция вируса подавляется уже с момента заражения. Подтверждением целесообразности такого подхода служат немногочисленные данные о том, что раннее начало лечения ВИЧ-инфекции (с острой лихорадочной фазы) замедляет ее прогрессирование. К сожалению, данных об эффективности и побочных эффектах комбинаций антиретровирусных средств при их длительном применении недостаточно. Кроме того, еще не достигнута главная цель антиретровирусного лечения — подавить репродукцию ВИЧ до такой степени и на такой срок, чтобы иммунная система могла противостоять оппортунистическим инфекциям. По всем этим причинам в настоящее время используется множество схем лечения ВИЧ-инфекции. Чтобы дать представление об их разнообразии, мы приводим описание основных принципов традиционного и интенсивного лечения (табл. 308.26), а также подхода, используемого авторами этой главы. Читателю следует помнить, что быстрый прогресс в разработке новых препаратов и способов применения старых препаратов заставляет постоянно менять схемы лечения. Однако мы полагаем, что общие принципы антиретровирусного лечения вряд ли будут пересмотрены.

Традиционное лечение ВИЧ-инфекции основано на использовании только тех схем, клиническая эффективность которых подтверждена. Показанием к лечению служит падение числа лимфоцитов CD4 до 500 мкл^{-1} . Применяют диданозин или одну из следующих комбинаций: зидовудин с диданозином, зидовудин с зальцитабином, зидовудин с ламивудином. Лечение по выбранной схеме продолжают до тех пор, пока число лимфоцитов CD4 не опустится до 200 мкл^{-1} , после чего переходят на другую схему лечения. Выбор схем лечения поздних стадий ВИЧ-инфекции довольно широк, однако наиболее обоснованно, видимо, использование одного или двух других нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ.

Основной принцип **интенсивного лечения ВИЧ-инфекции** заключается в использовании комбинаций антиретровирусных средств сразу после постановки диагноза. Лечение начинают даже при наличии косвенных признаков прогресси-



рования ВИЧ-инфекции. Предпочтение отдают комбинации зидовудина с ламивудином и индинавиром. На протяжении курса лечения следят за изменением числа лимфоцитов CD4 и концентрации вирусной РНК в сыворотке. При прогрессировании ВИЧ-инфекции (о чем свидетельствуют повышение концентрации вирусной РНК примерно в 3 раза и снижение числа лимфоцитов CD4 на 25%) схему лечения меняют: назначают два других нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в сочетании с саквинавиром или саквинавиром и ритонавиром, иногда дополнительно назначают ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Подход, используемый авторами этой главы, объединяет принципы традиционного и интенсивного лечения ВИЧ-инфекции. Разрабатывая этот подход, мы учитывали, что у половины ВИЧ-инфицированных СПИД развивается лишь через 10 лет после заражения, а у некоторых из них, особенно при стабильно низкой концентрации вирусной РНК в сыворотке, даже в отсутствие лечения заболевание не прогрессирует в течение длительного времени (рис. 308.22). Обычно мы каждые полгода определяем у ВИЧ-инфицированных число лимфоцитов CD4 и концентрацию вирусной РНК в сыворотке. Лечение начинаем только при выполнении одного из следующих условий: падение числа лимфоцитов CD4 ниже 500 мкл^{-1} , повышение концентрации вирусной РНК до $20\,000 \text{ мл}^{-1}$ и более, появление клинических признаков ВИЧ-инфекции или признаков ее прогрессирования. Назначаем два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в сочетании с ингибитором протеазы ВИЧ. Цель лечения — добиться как можно большего снижения концентрации вирусной РНК в сыворотке и поддерживать ее на минимальном уровне как можно дольше. В течение курса лечения больные обследуются каждые 3—4 мес. При повышении концентрации вирусной РНК примерно в 3 раза или падении числа лимфоцитов CD4 на 25% переходим на другую схему лечения: назначаем два других нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (или нуклеозидный и ненуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы) в сочетании с одним или двумя ингибиторами протеазы ВИЧ. Эту же схему мы применяем к тем больным, которые до поступления в нашу клинику уже проходили курс лечения ВИЧ-инфекции. В тех редких случаях, когда ВИЧ-инфекцию удается выявить в острой лихорадочной фазе, мы назначаем два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в сочетании с ингибитором протеазы ВИЧ. Такое лечение мы проводим не менее года; многие специалисты рекомендуют продолжать его неопределенно долго. Окончательно продолжительность лечения будет установлена на основании результатов клинических испытаний.

Экспериментальные антиретровирусные средства

Существует множество экспериментальных препаратов, которые в будущем, возможно, будут использоваться для лечения ВИЧ-инфекции. Практически любой этап жизненного цикла ВИЧ (рис. 308.3) может быть мишенью антиретровирусных средств. Кроме того, данные о зависимости репродукции ВИЧ от активности иммунной системы легли в основу экспериментальных методов *иммунотерапии*, которые можно будет использовать в дополнение к антиретровирусному лечению. Начаты клинические испытания новых антиретровирусных средств: антисмысловых РНК, нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов интегразы. К методам иммунотерапии относятся лечение интерфероном, трансплантация аллогенного костного мозга и введение донорских лимфоцитов, трансплантация тимуса, активная иммунизация субъединичными вакцинами на основе белков внешней оболочки ВИЧ и ДНК-вакцинами, пассивная иммунизация инактивированной сывороткой, несущей антитела к ВИЧ, и моноклональными антителами к ВИЧ, прерывистые курсы лечения препаратами ИЛ-2. Наконец, проводятся испытания новых методов лечения, направленных на подавление репродукции ВИЧ и ограничение его распространения. Эти методы основаны на введении искусственно трансформированных лимфоцитов CD4, устойчивых к заражению ВИЧ, или искусственно трансформированных лимфоцитов CD8, обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении зараженных ВИЧ клеток.

Лечение оппортунистических инфекций и новообразований — см. соответствующие разделы данной главы

Профилактика оппортунистических инфекций

Увеличению продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных и улучшению ее качества способствует не только антиретровирусное лечение, но и профилактика оппортунистических инфекций. С ростом продолжительности жизни и снижением частоты неизбежных ранее осложнений ВИЧ-инфекции (например, пневмоцистной пневмонии) изменяется и клиническая картина. Риск некоторых оппортунистических инфекций резко возрастает только на определенной стадии ослабления иммунитета, поэтому регулярное измерение числа лимфоцитов CD4 как показателя состояния иммунитета позволяет установить сроки начала профилактики

Таблица 308.26. Подходы к лечению ВИЧ-инфекции^a

	Интенсивное лечение	Традиционное лечение
Показания к началу лечения	Подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции	Снижение числа лимфоцитов CD4 < 500 мкл^{-1}
Начальный этап	Зидовудин в сочетании с ламивудином и ингибитором протеазы ВИЧ	Диданозин. Зидовудин с зальцитабином. Зидовудин с диданозином. Зидовудин с ламивудином
Показания к изменению схемы лечения	Повышение концентрации вирусной РНК в три раза или снижение числа лимфоцитов CD4 на 25%	Снижение числа лимфоцитов CD4 < 200 мкл^{-1}
Следующий этап	Два других нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (или один нуклеозидный и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) в сочетании с другим ингибитором протеазы ВИЧ	Два других нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в сочетании с ингибитором протеазы ВИЧ

^a Описание подхода, используемого авторами, приведено в тексте.



тического лечения. Схемы медикаментозной профилактики пневмоцистной пневмонии, инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, туберкулеза, инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, криптококкоза, кандидоза и токсоплазмоза описаны в соответствующих разделах данной главы.

Вторичная профилактика (профилактика рецидивов инфекций) показана всем ВИЧ-инфицированным с оппортунистическими инфекциями в анамнезе. Поскольку оппортунистические инфекции обычно не поддаются полному излечению (за исключением туберкулеза), вторичная профилактика должна быть пожизненной (табл. 308.19). Она способствует продлению жизни ВИЧ-инфицированных и улучшению ее качества. Однако следует помнить, что с увеличением числа принимаемых препаратов возрастает риск побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, поэтому всем ВИЧ-инфицированным показано регулярное обследование.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ РАБОТНИКИ

Медицинские работники, особенно те, которым приходится часто контактировать с ВИЧ-инфицированными, входят в группу профессионального риска ВИЧ-инфекции. К 1997 г. в США было официально зарегистрировано 52 достоверных случая заражения медицинских работников ВИЧ при прямом контакте с инфицированным материалом. В 45 случаях причиной заражения послужило травмирование кожи загрязненными инструментами, в 5 — попадание загрязненного материала на слизистые, в одном случае заражение могло быть обусловлено и тем, и другим механизмом и, наконец, в одном случае путь заражения установить не удалось. В 47 из 52 случаев заражения было обусловлено контактом с кровью, в одном — с плевральной жидкостью, содержащей примесь крови, в одном — с неустановленной жидкостью и в трех — с культуральной средой, содержащей ВИЧ в высокой концентрации. Было зарегистрировано еще 111 случаев заражения медицинских работников в больничных условиях, однако их причины установить не удалось. По данным нескольких крупных исследований, риск заражения ВИЧ при уколе полой иглой (например, инъекционной) составляет примерно 0,3%. При уколах другими иглами (например, хирургическими) этот риск значительно ниже. Так, во время исследования, проведенного среди 3420 хирургов-ортопедов, не было выявлено ни одного случая заражения в больничных условиях. При этом 75% хирургов, участвовавших в исследовании, работали в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, и у 39% отмечались случаи травмирования кожи иглами, загрязненными кровью больного.

К сожалению, не все осознают, к каким последствиям может привести нарушение техники безопасности при работе с острыми медицинскими инструментами. Так, проведенный в одном из исследований анализ причин уколов загрязненными иглами показал, что в 27% случаев к этому привело нарушение правил обращения с использованными иглами (более чем в половине случаев — повторное использование), в остальных — неосторожное обращение с иглой при установке венозного катетера (23%), при заборе крови (22%), во время в/м и п/к инъекций (16%) и в/в инфузий (12%).

При травмировании кожи загрязненным инструментом необходимо сразу же промыть рану и обработать ее антисеп-

тиком. Единого мнения по поводу медикаментозной профилактики ВИЧ-инфекции при уколах иглами, загрязненными кровью ВИЧ-инфицированных, нет. Имеется множество сообщений о развитии ВИЧ-инфекции, несмотря на профилактику зидовудином, начатую сразу после укола. Однако по данным, полученным в контролируемых испытаниях, постэкспозиционная профилактика зидовудином на 79% снижает риск ВИЧ-инфекции при попадании зараженной крови на поврежденную кожу. На основании этих данных Служба общественного здравоохранения Министерства здравоохранения и социальных служб США рекомендует прием антиретровирусных средств для постэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции у медицинских работников. Хотя единая схема профилактики пока не разработана, мы рекомендуем использовать зидовудин в сочетании с ламивудином и индинавиром. При таком лечении часто проявляются побочные эффекты препаратов. По данным одного исследования, они наблюдались у 70% медицинских работников, получавших зидовудин; чаще всего отмечались тошнота, недомогание и головная боль. В связи с высоким распространением штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину, многие предпочитают назначать комбинацию антиретровирусных средств. Решение о проведении постэкспозиционной профилактики принимают индивидуально, после всестороннего обсуждения с пострадавшим медицинским работником. Поскольку постэкспозиционную профилактику следует начинать как можно раньше, все медицинские работники должны заранее продумать свои действия в случае возможного заражения. Даже если предотвратить ВИЧ-инфекцию не удастся, прием антиретровирусных препаратов позволяет снизить концентрацию вирусной РНК в слюворотке (см. выше) и значительно улучшает прогноз.

Выполнение рекомендаций, разработанных в 1991 г. Центром по контролю заболеваемости, позволяет свести к минимуму профессиональный риск заражения ВИЧ. Эти рекомендации включают соблюдение общих мер предосторожности при контакте с инфицированным материалом, использование перчаток при обслуживании больных с поражением кожи, сопровождающимся экссудацией и мокнутием, выполнение правил дезинфекции и стерилизации медицинских инструментов многоразового использования, применяемых для инвазивных вмешательств. Пробы биологического материала для исследований помещают в двойные контейнеры, забор крови производят только в перчатках, места, загрязненные кровью или другим биологическим материалом, обрабатывают гипохлоритом натрия.

Каждый год около 200 медицинских работников умирают от гепатита В. При более широком охвате медицинских работников вакцинацией против гепатита В эта цифра была бы намного ниже. Риск заражения вирусом гепатита В при уколе инфицированной иглой значительно выше, чем риск заражения ВИЧ. Описано множество случаев заражения только вирусом гепатита В при уколе иглой, загрязненной кровью ВИЧ-инфицированных, страдающих гепатитом В. Поскольку распространенность этого заболевания среди ВИЧ-инфицированных крайне высока, каждый медицинский работник, входящий в группу профессионального риска ВИЧ-инфекции, должен быть вакцинирован против гепатита В.

ВИЧ-инфицированные часто страдают туберкулезом. Поэтому каждый медицинский работник, имеющий дело с ВИЧ-инфицированными, должен проходить ежегодное обследование с проведением туберкулиновой пробы. При выраженной туберкулиновой пробе проводят лечение изониазидом в течение 1 года. ВИЧ-инфицированные с подозрением на туберкулез должны быть изолированы (см. выше, «Туберкулез») на срок, необходимый для уточнения диагноза. Как



уже говорилось, большие сложности в лечении туберкулеза, особенно на фоне ВИЧ-инфекции, связаны с появлением устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

Многих волнует вопрос о возможности заражения во время лечебных или диагностических мероприятий, выполняемых ВИЧ-инфицированными медицинскими работниками. Поводом к проведению широких исследований, посвященных этой проблеме, послужил случай заражения нескольких больных ВИЧ-инфицированным стоматологом (см. выше). По данным обследования более 8000 человек, лечившихся у ВИЧ-инфицированных стоматологов и хирургов, на конец 1992 г. больше не было зарегистрировано ни одного достоверного случая заражения от лечащего врача. Анализ этих данных показывает, что риск передачи ВИЧ больному во время инвазивных процедур (включая стоматологические вмешательства) составляет всего 0,0001% (для сравнения: риск переливания ВИЧ-инфицированной крови составляет 0,0002%, а риск летального исхода во время общей анестезии — 0,01%). Эти примеры подчеркивают, что риск заражения ВИЧ от врача значительно ниже риска других опасных последствий лечебных и диагностических процедур. Тем не менее медицинские работники должны соблюдать общие меры предосторожности, описанные выше.

ВАКЦИНЫ

Далеко не каждый человек в состоянии изменить привычный образ жизни (особенно половое поведение), даже если он сопряжен с угрозой для здоровья, поэтому вряд ли можно рассчитывать на прекращение эпидемии ВИЧ-инфекции без проведения эффективной и безопасной вакцинации. Создание вакцин против ВИЧ представляет собой крайне сложную задачу, решить которую пока никому не удалось. Трудности обусловлены высокой генетической изменчивостью ВИЧ, способностью вируса заражать организм, находясь как в свободной форме, так и внутри клеток, а также необходимостью повышения защитной функции слизистых. О возможности формирования эффективного иммунного ответа свидетельствуют случаи замедленного прогрессирования ВИЧ-инфекции (см. выше) и высокой устойчивости к заражению ВИЧ. Исходя из обнадеживающих результатов исследований на животных, можно сказать, что создание вакцин против ВИЧ представляет собой разрешимую задачу. Разумеется, главной целью вакцинации против ВИЧ является предупреждение ВИЧ-инфекции. Однако, если вакцинация позволит хотя бы изменить течение ВИЧ-инфекции или снизить ее контагиозность, будет достигнут большой успех не только в лечении, но и в профилактике этого заболевания.

Эксперименты на животных, зараженных лентивирусами, играют большую роль в разработке вакцин против ВИЧ. Большая часть исследований в этой области проведена на макаках-резус, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян. Этот вирус близок по строению к ВИЧ-2 и отличается от ВИЧ-1 тем, что вместо гена *vif* имеет ген *vrx*. Вирус иммунодефицита обезьян вызывает острую инфекцию, впоследствии приводящую к иммунодефициту, оппортунистическим инфекциям и смерти. Показано, что заражение животных не происходит после вакцинации инактивированным вирусом иммунодефицита обезьян или рекомбинантным вирусом осповакцины, экспрессирующим белок внешней оболочки вируса иммунодефицита обезьян, с последующей ревакцинацией белком внешней оболочки или аттенуированным вирусом иммунодефицита обезьян, утратившим ген *nef*. Некоторые другие вакцины хотя и не защищали от заражения вирусом, но замедляли прогрессирование инфекции. Им-

мунодефицит

2231

мунные механизмы, обеспечивающие защитное действие вакцин, во многом неясны. В ряде исследований показано, что протективные антитела, появляющиеся после вакцинации инактивированным вирусом иммунодефицита обезьян, специфичны не к антигенам вируса, а к структурам наружной мембраны клеток, попавшим в состав внешней оболочки вируса при его отпочковывании. По-видимому, эти антитела связываются с мембранными структурами, участвующими в прикреплении вируса к клеткам, что подтверждают эксперименты на макаках, иммунизированных молекулами CD4. Хотя описанные способы вакцинации показали свою эффективность, многие существенные детали защитного действия еще предстоит выяснить.

Для экспериментального изучения ВИЧ-инфекции лучше всего подходят шимпанзе. Однако стоимость шимпанзе очень высока (эти животные занесены в Красную книгу Международного союза охраны природы и природных ресурсов), и хотя ВИЧ заражает шимпанзе, клинически выраженное заболевание на протяжении 10 и более лет наблюдения у них развивается редко. Поэтому с помощью этой экспериментальной модели можно испытывать лишь те вакцины, которые предотвращают заражение ВИЧ. Недавние исследования показали, что вакцинация шимпанзе инактивированным ВИЧ-1 с последующей ревакцинацией вирусными белками или вакцинация рекомбинантным белком внешней оболочки ВИЧ-1 защищают от заражения этим вирусом. Результаты этих исследований показывают перспективность вакцинации для защиты (хотя бы частичной) людей от ВИЧ-инфекции.

В настоящее время проводятся клинические испытания экспериментальных вакцин против ВИЧ. В исследованиях на здоровых добровольцах показана иммуногенность и безопасность вакцин, созданных на основе рекомбинантных белков ВИЧ или рекомбинантных вирусных, экспрессирующих белки ВИЧ. Проверяется эффективность некоторых из этих вакцин для активной иммунотерапии ВИЧ-инфицированных. Характер иммунного ответа на разные типы вакцин неодинаков. Так, иммунизация живыми вирусными вакцинами и ДНК-вакцинами приводит к развитию клеточного иммунного ответа, направленного на собственные клетки организма, синтезирующие вирусные антигены. Рекомбинантные и инактивированные вакцины, напротив, стимулируют синтез антител. Наконец, использование обоих типов вакцин приводит к формированию и клеточного, и гуморального иммунного ответа. В настоящее время можно утверждать, что иммунизация вакцинами, содержащими несколько антигенов ВИЧ, относительно безопасна. Некоторые вакцины уже проходят испытания на клиническую эффективность, однако оценить результаты этих исследований можно будет лишь через несколько лет.

ПРОФИЛАКТИКА

Первостепенная роль в профилактике ВИЧ-инфекции отводится пропаганде здорового образа жизни, просветительской работе и медицинскому консультированию. Широко привлекая лиц из групп риска ВИЧ-инфекции к добровольному обследованию и проводя разъяснительную работу с ВИЧ-инфицированными, можно значительно ограничить распространение заболевания среди населения. Наиболее действенная мера по предотвращению передачи ВИЧ среди лиц, ведущих половую жизнь, — отказ от форм полового поведения, сопряженных с высоким риском заражения. Ни одна из мер предосторожности (кроме отказа от половой



жизни) не гарантирует абсолютной защиты от заражения при половых контактах. Все они лишь позволяют значительно снизить его риск. Если половые партнеры хотят быть уверенными в отсутствии риска заражения, они оба должны обследоваться на ВИЧ. Отсутствие ВИЧ-инфекции у обоих половых партнеров не может служить гарантией от заражения, если они вступают в половую связь с другими лицами, поэтому в вопросах половой жизни следует стремиться к предельной честности. Если партнеры не обследованы на ВИЧ или один из них инфицирован ВИЧ, при половых контактах необходимо использовать презервативы, желателен в комбинации с ноноксином-9. Эти меры позволяют свести к минимуму риск заражения полового партнера. Необходимо помнить, что презерватив не является абсолютно надежным противозачаточным средством (его эффективность составляет приблизительно 10 беременностей на 100 женщин в год), поэтому нельзя рассчитывать и на то, что он гарантирует полную защиту от заражения ВИЧ. Неэффективность презервативов чаще всего бывает обусловлена их повреждением или неправильным использованием, например не на всем протяжении полового акта. Для профилактики заражения рекомендуется использовать презервативы из латекса, а не из «натуральной кожи» (их обычно делают из слепой кишки ягненка), так как последние проницаемы для ВИЧ. В качестве смазки нельзя использовать кремы на основе вазелина, поскольку они снижают прочность презервативов. Взаимная мастурбация не сопряжена с риском заражения, если во время нее сперма, влагалищное отделяемое или другие биологические жидкости не попадают на слизистую рта и половых органов или поврежденную кожу. Среди гомосексуалистов бытует мнение, что заразиться ВИЧ при оральных половых сношениях нельзя. Однако это не так — описаны случаи заражения орального партнера. Ведется активный поиск антимикробных средств для интравагинального введения, которые позволят снизить риск заражения в отсутствие презерватива. Хотя ни одного достоверного случая заражения при поцелуях не зарегистрировано, полностью исключить возможность передачи ВИЧ со слюной нельзя. Однако низкая концентрация ВИЧ в слюне ВИЧ-инфицированных и присутствие в ней секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов (см. выше) снижают риск такой передачи.

Лучший способ профилактики ВИЧ-инфекции среди инъекционных наркоманов — отказ от этого пагубного пристрастия. К сожалению, избавиться от наркомании без специального лечения почти невозможно, а большинство наркоманов отказываются от такого лечения. По крайней мере, наркоманы должны отказаться от использования общих игл и шприцев. Однако в силу культурных, социальных и экономических факторов искоренить эту привычку тоже очень непросто. В этом случае рекомендуется после каждого использования тщательно мыть иглы и шприцы дезинфицирующим раствором, например раствором гипохлорита натрия (бытовым отбеливателем). Многочисленные исследования показали, что внедрение программы обмена игл и шприцев привело к значительному снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди инъекционных наркоманов и при этом не вызвало роста употребления наркотиков. В США все больше людей заражаются ВИЧ при гетеросексуальных контактах (см. выше). Поэтому наряду с регулярным обследованием инъекционных наркоманов на ВИЧ необходимо консультирование по вопросам профилактики заражения при половых контактах.

Проверка всей донорской крови на антитела к ВИЧ и ан-

тиген р24 и внедрение программы анкетирования доноров (см. выше) позволили значительно снизить риск передачи ВИЧ при переливании крови и ее компонентов. Благодаря тепловой обработке препаратов факторов свертывания удалось свести к минимуму риск заражения больных гемофилией. Избежать заражения позволяет и аутогемотрансфузия, но, к сожалению, технические причины и невозможность заранее предсказать потребность в крови ограничивают ее использование. В настоящее время риск заражения при переливании крови или ее компонентов составляет всего 0,0002%.

Поскольку ВИЧ передается через грудное молоко и молоко, ВИЧ-инфицированные матери должны избегать кормления грудью. В развивающихся странах число случаев заражения детей при кормлении грудью ежегодно увеличивается. К сожалению, по экономическим причинам отказ от естественного вскармливания в этих странах часто бывает невозможен. В США и других развитых странах, где широко доступны молочные смеси, ВИЧ-инфекция у матери служит абсолютным противопоказанием к кормлению грудью.

ЛИТЕРАТУРА

- Alkhatib G et al: CC CKR5: A RANTES, MIP-1, MIP-1 receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 272:1955, 1996
- Bleul CC et al: The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 382:829, 1996
- Brodine SK et al: Detection of diverse HIV-1 genetic subtypes in the USA. *Lancet* 346:1198, 1995
- Cao Y et al: Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type-1 infection. *N Engl J Med* 332:201, 1995
- Carpenter CJ et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *JAMA* 276:146, 1996
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Trends in AIDS diagnosis and reporting under the expanded surveillance definition for adolescents and adults—United States, 1993. *Morb Mort Week Rep* 43:826, 1994
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Trends in AIDS among men who have sex with men—United States, 1989—1994. *Morb Mort Week Rep* 44:401, 1995
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Mortality attributable to HIV infection among persons aged 25—44 years. *Morb Mort Week Rep* 45:121, 1996
- Centers for Disease Control and Prevention: Provisional recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to human immunodeficiency virus. *Morb Mort Week Rep* 45:468, 1996
- Cesarman E et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 332:1186, 1995
- Chang Y et al: Identification of herpes-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865, 1994
- Choe H et al: The α -chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 85:1135, 1996
- Clark SJ, Shaw GM: The acute retroviral syndrome and the pathogenesis of HIV-1 infection. *Semin Immunol* 5:149, 1993
- Clerici M, Shearer GM: The Th-1-Th-2 hypothesis of HIV infection: New insights. *Immunol Today* 15:575, 1994
- Cocchi F et al: Identification of RANTES, MIP-1, and MIP-1 as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 270:1811, 1995
- Collier AC et al: Treatment for human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. *N Engl J Med* 334:1011, 1996
- Connor EM et al: Reduction of maternal-infant transmission of



human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331:1173, 1994

D'Aquila RT et al: Nevirapine, zidovudine and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 124:1019, 1996

Deacon NJ et al: Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 270:988, 1995

Deeks SG et al: HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 277:145, 1997

Deng HK et al: Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381:661, 1996

Desrosiers RC, Fauci AS: Retroviral pathogenesis, Part II, in *Retroviruses*, H Varmus et al. (eds). Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996

Dickover RE et al: Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 275:599, 1996

Doranz BJ et al: A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the chemokine receptors CKR5, CKR3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 85:1149, 1996

Dragic T et al: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 381:667, 1996

Emery S, Lane HC: Immune-based therapies in HIV infection: Recent developments. *AIDS* 10(Suppl A):S159, 1996

Ensign B et al: Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 371:674, 1994

Eron JJ et al: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:1662, 1995

European Collaborative Study: Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 343:1464, 1994

Fang G et al: Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: A determinant and project threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:12100, 1995

Fauci AS: CD4+ T lymphocytopenia without HIV infection—no lights, no camera, just facts. *N Engl J Med* 328:429, 1993

Fauci AS: Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. *Science* 262:1011, 1993

Fauci AS: An HIV vaccine: Breaking the paradigms. *Proc Assoc Am Physicians* 108:6, 1996

Fauci AS: Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 384:529, 1996

Fauci AS et al: Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 124:654, 1996

Fong IW et al: The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 20:1305, 1995

Gallant JE et al: Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 120:932, 1994

Gerberding JL: Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med* 332:444, 1995

Haynes BF et al: Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 271:324, 1996

Ho DD et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection. *Nature* 373:123, 1995

Holtzman DM et al: New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: Causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med* 87:173, 1989

Jacobsen H et al: In vivo resistance to human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: Mutations, kinetics and frequencies. *J Infect Dis* 173:1379, 1996

Kaplan JE et al: USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21(Suppl 1):1, 1995

Kaplan JE et al: 14-year followup of HIV-infected homosexual men with lymphadenopathy syndrome. *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 11:206, 1996

Kaslow RA et al: Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nature Med* 2:405, 1996

Kelen GD et al: Trends in human immunodeficiency virus (HIV) infection among a patient population of an inner-city emergency department: Implications for emergency department-based screening programs for HIV infection. *Clin Infect Dis* 21:867, 1995

Kinloch-de Loes S et al: A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 333:408, 1995

Kirchhoff F et al: Brief report: Absence of intact *nef* sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 332:228, 1995

Korber BTM et al: Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 68:6730, 1994

Kovacs JA et al: Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 335:1350, 1996

Krown SE et al: Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: A proposal for a uniform evaluation, response and staging criteria. *J Clin Oncol* 7:1201, 1989

Kuhn L et al: Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: Results from a prospective study in South Africa. *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 11:478, 1996

Lackritz EM et al: Estimated risk of HIV transmission by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 333:1721, 1995

Lane HC et al: Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann Intern Med* 120:945, 1994

Levy JA: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 57:183, 1993

Liu R et al: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86:367, 1996

Lusso P, Gallo RC: Human herpesvirus 6 in AIDS. *Immunol Today* 2:67, 1995

Mannheimer SB, Soave R: Protozoal infections in patients with AIDS. Cryptosporidiosis, isosporiasis, cyclosporiasis, and microsporidiosis. *Infect Dis Clin North Am* 8:483, 1994

Mellors JW et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996

Moore PS, Chang Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181, 1995

Moore RD, Chaisson RE: Natural history of opportunistic diseases in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 124:633, 1996

Nduati RW et al: Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: Association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 172:1461, 1995

Oberlin E et al: The CXC chemokine receptor SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 382:833, 1996

O'Brien WA et al: Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte count and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 334:426, 1996

Pantaleo G et al: Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 332:209, 1995

Pantaleo G, Fauci AS: New concepts in the pathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 13:487, 1995



Pantaleo G et al: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 362:355, 1993

Peckham C, Gibb D: Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 333:298, 1995

Perelson AS et al: HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271:1582, 1996

Piatak M et al: High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 259:1749, 1993

Price RW: Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 348:445, 1996

Redfield RR et al: The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med* 314:131, 1986

Robertson DL et al: Recombination in HIV-1. *Nature* 374:124, 1995

Rosenberg PS: Scope of the AIDS epidemic in the United States. *Science* 270:1372, 1995

Samson M et al: Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382:722, 1996

Schacker T et al: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 125:257, 1996

Smith KJ et al: Cutaneous findings in HIV-1 positive patients: a 42-month prospective study. *J Am Acad Dermatol* 31:746, 1994

Sparano JA: Treatment of AIDS-related lymphomas. *Curr Opin Oncol* 7:442, 1995

Spector SA et al: Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 334:1491, 1996

Soca ACTG: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 326:213, 1992

Soto-Ramirez LE et al: HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science* 271:1291, 1996

Spira AI et al: Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 183:215, 1996

Stanley SK, Fauci AS: T cell homeostasis in HIV infection: Part of the solution or part of the problem? *J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 6:142, 1993

Tindall B, Cooper DA: Primary HIV infection. Host responses and intervention strategies. *AIDS* 5:1, 1991

Walker CM et al: CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 234:1563, 1986

Wei X et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117, 1995

Whalen C et al: Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:129, 1995

Zinkernagel RM et al: Immunology taught by viruses. *Science* 271:173, 1996

вом, который обнаружил, что в присутствии йода и серной кислоты это вещество меняет свою окраску так же, как крахмал. От биохимических свойств амилоидных белков зависит их способность откладываться лишь в определенном органе или в любых органах и тканях. Амилоидоз может протекать бессимптомно или сопровождаться выраженными в разной степени клиническими проявлениями. Независимо от причин амилоидоза поставить диагноз обычно удается лишь на поздних стадиях заболевания.

Известно несколько типов амилоидных белков, отличающихся друг от друга по химическому строению и участию в патогенезе разных форм амилоидоза (табл. 309.1). Одни амилоидные белки органоспецифичны, другие откладываются во многих органах и тканях. Вторичная структура всех амилоидных белков, в основе которой лежит складчатый слой (-структура), и их фибриллярное строение определяют устойчивость амилоида к протеолизу. Наряду с фибриллярными амилоидными белками в состав амилоида входит Р-компонент — нефибриллярный белок сывороточного происхождения. Биохимическая классификация амилоидоза основана на различии в строении фибриллярных амилоидных белков. Кроме того, различают *генерализованный* и *локальный* амилоидоз. Причиной генерализованного амилоидоза могут быть злокачественные новообразования, хронические воспалительные заболевания, а также генетическая предрасположенность и ятрогенные факторы. Причиной локального амилоидоза, при котором поражение захватывает лишь определенные органы (часто — эндокринные железы), служат возрастные изменения и сахарный диабет.

Несмотря на различия биохимических механизмов и клинической картины разных форм амилоидоза, все формы имеют много общего. Например, наблюдаются высокое содержание предшественников амилоидных белков в сыворотке и нарушение их протеолиза, что приводит к отложению амилоида; нарушается структура межклеточного вещества, в том числе гликозаминогликанов, появляется амилоидстимулирующий фактор. Определенную роль в патогенезе всех форм амилоидоза играет генетическая предрасположенность. В соответствии с рекомендациями, разработанными в 1990 г. Терминологической комиссией Международного общества по изучению амилоидоза, амилоидные белки обозначаются прописной латинской буквой А, за которой без пробела следует сокращенное название предшественника фибриллярного белка, например AL — амилоидный белок, образующийся из легких цепей иммуноглобулинов (табл. 309.1).

Этиология и патогенез

AL-амилоидоз. AL-амилоидоз — наиболее распространенная в США форма генерализованного амилоидоза, при которой амилоидные белки образуются из легких цепей моноклональных иммуноглобулинов. Менее чем в 20% случаев AL-амилоидоз развивается на фоне миеломной болезни (гл. 114), при которой риск AL-амилоидоза составляет 15—20%. При AL-амилоидозе иногда наблюдаются другие моноклональные гаммапатии и даже агаммаглобулинемия. Однако в большинстве случаев на момент постановки диагноза у больного нет каких-либо предрасполагающих болезней, поэтому AL-амилоидоз иногда называют идиопатическим или первичным. Полагают, что развитию AL-амилоидоза способствует нарушение синтеза легких цепей иммуноглобулинов и их ферментативного расщепления в макрофагах. Действительно, в костном мозге больных AL-амилоидозом имеются моноклональные плазматические клетки, в избытке продуцирующие - или -цепи иммуноглобулинов. Нарушение протеолиза легких цепей иммуноглобулинов в макрофагах приводит к накоплению продуктов неполного расщепления

АМИЛОИДОЗ

Определение и классификация

Амилоидоз — заболевание, обусловленное отложением в тканях амилоида — вещества, состоящего из нерастворимых фибриллярных белков. В большинстве случаев эти белки откладываются в межклеточном веществе. Название «амилоид» (крахмалоподобный) было предложено в 1854 г. Вирхо-