

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Оппортунистические инфекции относятся к поздним осложнениям ВИЧ-инфекции и обычно наблюдаются у больных с концентрацией CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток на мкл крови. Оппортунистические инфекции вызываются патогенами, которые в обычных условиях редко вызывают инфекционный процесс, такими, как *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, цитомегаловирус и другие. Традиционно принято считать, что оппортунистические инфекции возникают в результате реактивации ранее присутствовавшей инфекции. Однако многочисленные данные позволяют считать, что они могут развиваться и в результате первичной инфекции разнообразными патогенами, в частности, обычными и лекарственно-устойчивыми микобактериями (Beard, Navin, 1996; Daley, Small, Schecter, et al., 1992; Maenza, Keruly, Moore, et al., 1996; Small, Shafer, Hopewell, et al., 1993).

Оппортунистические инфекции остаются ведущей причиной смертности у ВИЧ-инфицированных: приблизительно 80 процентов больных СПИДом погибают в результате оппортунистических инфекций, в основном бактериальной природы. Однако следует отметить, что в последнее время эпидемиологическая и клиническая картина оппортунистических инфекций подвергается значительным изменениям ввиду того, что стали применяться достаточно эффективные комбинации антиретровирусных препаратов, а также достаточно успешно используется лекарственная профилактика оппортунистических инфекций. Более подробно о современных принципах антиретровирусной терапии можно узнать из главы 14 данной книги.

Применение концепции высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) HAART позволило значительно снизить частоту и замедлить начало появления оппортунистических инфекций. Однако известно, что для огромного числа ВИЧ-инфицированных полноценная терапия по концепции HAART остается недоступной. Это обычно связано с такими причинами, как: 1) отсутствие антиретровирусных препаратов, требующихся для составления оптимальных комбинаций; 2) их большая дороговизна и недоступность; 3) отсутствие необходимых знаний среди врачей по назначению оптимальной антиретровирусной терапии. Важнейшим фактором является то, что многие больные не придерживаются назначенного лечения и преждевременно прекращают прием антиретровирусных препаратов. Результатом отсутствия или раннего прекращения антиретровирусной терапии является развитие иммунодефицита, вследствие чего и возникают оппортунистические инфекции. Поскольку описанные выше ситуации не являются редкостью, особенно в странах бывшего Советского Союза, где распространена монотерапия СПИДа, и многие современные антиретровирусные препараты недоступны для применения, то профилактика и лечение оппортунистических инфекций являются весьма актуальными.

10.1 Пневмония, вызываемая *Pneumocystis Carinii*

Пневмоцист (*Pneumocystis Carinii*) – один из основных патогенов, вызывающих оппортунистическую инфекцию у больных СПИДом. Возбудитель заболевания – пневмоцист, как сейчас установлено на основании генетического анализа, относится к грибковым микроорганизмам, скорее, чем к простейшим (Stringer, Walzer, 1996).

В процессе развития пневмоцист претерпевает два основных цикла, превращаясь из тропоидной формы в полноценный пневмоцист. Обе формы можно легко обнаружить при помощи микроскопии и соответствующем окрашивании по Гимза. В обычных условиях пневмоцисты обладают низкой вирулентностью, у ВИЧ инфицированных с развившимся иммунодефицитом способны вызывать тяжелую пневмонию, которая раньше являлась основной причиной смертности. Однако в последнее время в связи с разработкой и широким применением высокоактивной антиретровирусной терапии и внедрением методов специфической терапии и профилактики пневмонии частота неблагоприятных исходов существенно сократилась.

Пневмония, вызываемая *P. Carinii*, стала первым заболеванием, которое отнесли к СПИД-индикаторным болезням (см. таблицу 8.5 в главе 8). В связи с разработкой эффективных методов профилактики, в последние годы частота встречаемости пневмонии, вызываемой *P. Carinii*, значительно снизилась. Однако у значительной части больных профилактическое применение рекомендованной схемы триметрпримсульфаметоксазола является недостаточно эффективным, и эти больные погибают от данной инфекции. По указанной причине пневмония, вызываемая *P. Carinii*, остается одной из основных причин смертности среди больных СПИДом (Abouya, Beaumel, Lucas, et al., 1992; Holtzer CD, Jacobson, Hadley, et al., 1998; Kaplan, Hanson, Jones, 1997; Lundgren, Barton, Lazzarin, et al., 1995; Russian, Kovacs, 1995; Saah, Hoover, Peng, et al., 1995).

Существует выраженная ассоциация частоты *P. carinii* пневмонии со степенью развития иммунодефицита. Например, у больных с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 клеток на микролитр крови вероятность развития пневмонии гораздо выше, нежели у больных с более сохраненным иммунным статусом. Поэтому рекомендуется своевременное начало антиретровирусной терапии и профилактики пневмонии среди больных с нарушенным иммунным статусом. Кроме того, при госпитализации рекомендуется избегать совместного размещения иммунодефицитных больных с теми больными, у которых имеет место развившаяся картина пневмонии *P. Carinii*.

Пневмония *P. Carinii* характеризуется функциональными нарушениями легких, которые сопровождаются артериальной гипоксемией. Клинически болезнь проявляется лихорадкой, сухим кашлем (либо кашлем со скудными выделениями), а также жалобами на загрудинные боли, усиливающиеся при вдыхании. В более тяжелых случаях больные жалуются на одышку, утомляемость и потерю в весе. Как больные, так и клиницисты должны быть готовы к тому, что могут развиваться указанные симптомы, поскольку раннее начало профилактического лечения является исключительно важным в целях продления жизни больного.

На рентгенологическом снимке обычно не обнаруживается каких-либо специфических изменений, за исключением билатеральных инфильтратов, обычно расположенных в прикорневой зоне, и наблюдающихся у 80 процентов больных. Реже наблюдаются инфильтраты в сегментах легких с кавернами, а также плевральными выпотами, ателектаз, узелковые образования и др. У значительной части больных не

обнаруживается каких-либо заметных рентгенологических изменений. Важным методом диагностики, обладающим прогностическим значением, является микроскопическое исследование бронхолегочного лаважа, позволяющее идентифицировать тропозоидную или цистическую формы микроорганизма. Помимо бронхолегочного лаважа, микроскопическая диагностика также возможна при исследовании мокроты и материалов, получаемых при трансбронхиальной биопсии, а также биопсии в условиях открытых торакальных хирургических вмешательств (Brenner, Ognibene, Lack, et al., 1987; el Sadr, Simberkoff, 1988; Kennedy, Goetz, 1992; Kovacs, Hiemenz, Macher, et al. 1984; Kovacs, Ng, Leoung, et al., 1988; Ognibene, Shelhamer, Gill, et al., 1984; Opravil, Marincek, Fuchs, et al, 1993; Smith, Forbes, Davies, et al., 1992).

Основным типом осложнений пневмонии, вызываемой *P. Carinii*, является пневмоторакс, который требует хирургических вмешательств и сопровождается высоким уровнем смертности. Помимо пневмонии, *P. Carinii* может вызывать ряд внелегочных проявлений в результате того, что микроорганизм способен распространяться через кровеносные пути, поражая различные органы и системы. Наиболее распространенным внелегочным проявлением является инфекция уха, которая может характеризоваться полипоидной массой в наружном ушном канале и жалобами больного на боли в ушах и снижение слуха. Офтальмологические проявления характеризуются поражением сетчатки. Также, *P. Carinii* может вызывать васкулит, гипоплазию костного мозга и кишечную непроходимость. Однако указанные осложнения встречаются достаточно редко (Fauci and Lane, 2000).

Вопросы лечения и профилактики ВИЧ-ассоциированной пневмонии, вызываемой *P. Carinii*, изучались достаточно интенсивно. В настоящее время опубликовано более 50 научных работ, в которых детально обсуждаются различные схемы лечения и профилактики на основании клинических испытаний многочисленных лекарственных комбинаций. Благодаря разработке достаточно эффективных методов профилактики, частота пневмоний, вызываемых *P. Carinii*, среди ВИЧ-инфицированных в последнее время значительно снизилась. Наиболее распространенной комбинацией, используемой для лечения и профилактики пневмонии *P. Carinii*, является триметоприм с сульфаметоксазолом. Также в последние годы стали применять Дапсон. В таблицах 10.1 и 10.2 (в конце данной главы) представлены схемы лечения и профилактики пневмоний, вызываемых *P. Carinii*. Более детально о результатах клинических испытаний, а также непосредственно о схемах лечения и профилактики, можно узнать из следующих оригинальных публикаций и обзоров (см. также список библиографических источников в конце данной книги): Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, et al., 1987; Blum, Miller, Gaggini, Cohn, 1992; Bozzette, Sattler, Chiu, et al., 1990; Caldwell, Murphy, Chan, 1998; Carr, Tindall, Brew, et al., 1992; Carr, Swanson, Penny, Cooper, 1993; Caumes, Roudier, Rogeaux, et al., 1994; Conte, Chernoff, Feigal, et al., 1990; Dohn, Weinberg, Torres, et al., 1994; El-Sadr, Luskin-Hawk, Pulling, et al., 1997; El-Sadr, Murphy, Luskin-Hawk, et al., 1997; Gagnon, Boota, Fischl, et al., 1990; Girard, Landman, Gaudebout, et al., 1993; Golden, Katz, Chernoff, et al., 1993; Gordin, Simon, Wofsy, et al., 1984; Hardy, Feinberg, Finkelstein, et al., 1992; Hirschel, Lazzarin, Chopard, et al., 1991; 324; Holtzer, Coleman, Flaherty, 1997; Jones, Taikwel, Mercado, et al., 1994; Kemper, Tucker, Lang, et al., 1990; Lee, Medina, Benowitz, et al., 1989; Leoung, Feigal, Montgomery, et al., 1990; Leoung, Stanford, Giordano, et al., 1997; Mallory, Parrillo, Bailey, et al., 1987; Masur, et al. 1990; Masur, 1992; Medina, Mills, Leoung, et al., 1990; Mills, Leoung, Medina, et al., 1988; Montaner, Lawson, Gervais, et al., 1991; Moorman, Von Bargen, Palella, et al., 1997; Murphy, Lavelle, Allan, et al., 1991; Navin, Fontaine, 1984; Nielsen et al., 1992; Noskin, Murphy, Black, Phair, 1992; O'Brien, Dong, Coleman, et al., 1997; O'Doherty, Thomas, Page,

et al., 1988; O'Riordan, Smaldone, 1992; Para, Dohn, Fram, et al., 1997; Safrin, Finkelstein, Feinberg, et al., 1996; Safrin, Lee, Sande, 1994; Sattler, Frame, Davis, et al. 1994; Sattler, Cowan, Nielsen, et al., 1988; Schneider et al., 1992; Schneider et al., 1995; Stansell, Osmond, Charlebois, et al., 1997; Walker, Wakefield, Dohn, et al., 1998; Waskin, Stehr-Green, Helmick, et al., 1988.

10.2 Токсоплазмоз

Токсоплазмоз относится к СПИД-индикаторным болезням (см. таблицу 8.5 в главе 8). Этиологическим фактором токсоплазмоза является *Toxoplasma gondii* – протозойный (простейший) микроорганизм, способный вызывать вторичную инфекцию центральной нервной системы больных СПИДом, неся ответственность за 50-60 процентов всех поражений головного мозга (больше, чем СПИД-ассоциированные лимфомы головного мозга). В целом, токсоплазмоз наблюдается у 15 процентов больных СПИДом и представляет собой позднее проявление СПИДа при уровне иммунодефицита менее 100 CD4+ лимфоцитов на мкл крови (Fauci and Lane, 2000).

Считается, что *Toxoplasma gondii* вызывает болезнь, скорее, из-за реактивации ранее имевшей место инфекции, чем в результате первично-обусловленной инфекции. По указанной причине, больные с токсоплазмозом характеризуются такими проявлениями, как изначальное наличие антител класса IgG, специфичных к *Toxoplasma*, выраженный иммунодефицит (уровень CD4+ Т-лимфоцитов ниже 100 клеток на мкл крови), а также тем, что они ранее не получали профилактического лечения триметопримом и сульфаметоксазолом (см. таблицу 10.2 в конце данной главы) (Israelski, Chmiel, Poggenser, et al., 1993; Porter, Sande, 1992).

Наиболее распространенные симптомы токсоплазмоза у больных СПИДом - лихорадка, головная боль, а также фокальные нарушения центральной нервной системы, характеризующиеся гемипарезом, судорогами и афазией. Кроме того, могут наблюдаться симптомы, отражающие явления отека головного мозга – помутнение сознания, энцефалопатия, сонливость и склонность к развитию коматозных состояний.

В целях диагностики и дифференциальной диагностики токсоплазмоза весьма информативными являются ядерно-магнитный резонанс, а также компьютерная томография с усиленным контрастированием или с единичной эмиссией фотонов (метод SPECT). Указанные методы весьма чувствительны, и часто назначаются тогда, когда ставится вопрос о дифференциации токсоплазмоза от лимфом головного мозга. На томограмме обнаруживаются кольцеобразные образования, которые соответствуют воспалению с некрозом посредине (Barker, Trepashko, DeMarais, et al., 1996; Jarvik, Hesselink, Kennedy, et al., 1998; Luft, Hafner, Korzun, 1993; Mathews, Barba, Fullerton, 1995; Porter, Sande, 1992).

На рисунке 10.1 представлена томограмма ВИЧ-инфицированного больного с токсоплазмозным энцефалитом. Контрастирование обеспечивалось путем введения гадолина. Хорошо видно затемнение в левой фронтальной области головного мозга – вероятно соответствующее некрозу с воспалительным отеком. Кроме того, кольцеобразные затемнения видны в правой таламической области, правой части мозжечка и правой височной области головного мозга.

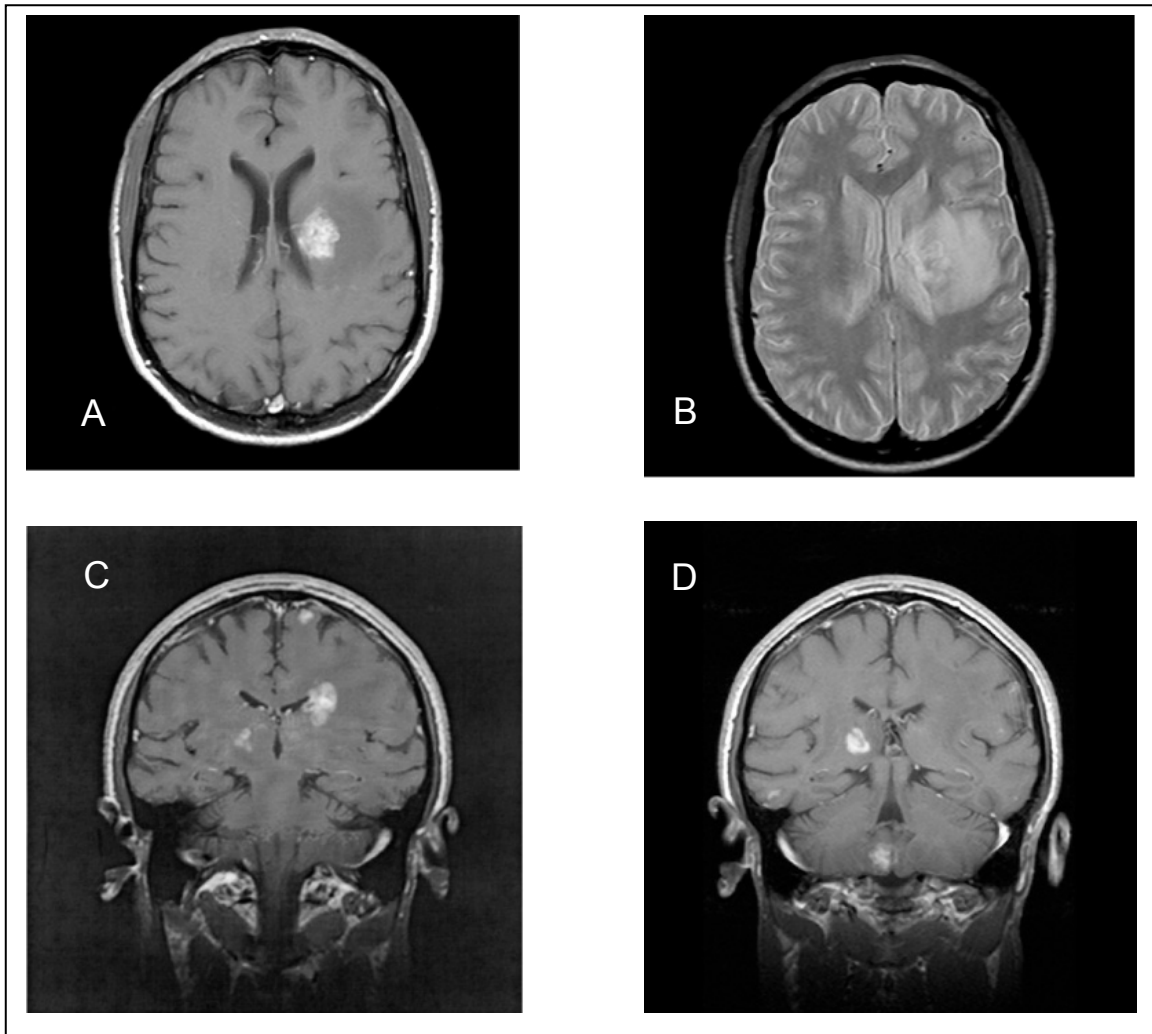


Рисунок 10.1. Ядерно-магнитный резонанс с контрастированием головного мозга 38-летнего ВИЧ-инфицированного больного с токсоплазмозом головного мозга. Видно затемнение в левой фронтальной области головного мозга – вероятно соответствующее некрозу с воспалительным отеком (А - В). Кроме того, видны кольцеобразные затемнения в правой таламической области (С), правой части мозжечка и правой височной области головного мозга (D). (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 120-2, стр 1588, Elsevier Inc.*)

В последнее время стали широко применять полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для обнаружения патогенов в цереброспинальной жидкости (Antinori, Ammassari, DeLuca, et al., 1997; Cingolani, De Luca, Ammassari, et al., 1996). Окончательный диагноз ставится на основании биопсии головного мозга. Однако, ввиду высокой частоты осложнений от такой процедуры, рекомендуется воздержаться от нее, и постараться выявить этиологию путем эмпирического назначения специфической терапии (см. главу 14 и таблицу 14.1). К биопсии следует обращаться лишь тогда, когда эффект от эмпирической терапии отсутствует в течение 2 недель (Dannemann, McCutchan, Israelski, et al., 1992; Luft, Hafner, Korzun., 1993).

Терапевтические схемы лечения токсоплазмозов, а также схемы профилактики представлены в таблицах 10.1 и 10.2, в конце данной главы. Они включают пожизненное применение сульфадиазина с пириметамином и лейковорином, а также клиндамицина с пириметамином. Схемы, представленные в таблицах 10.1 и 10.2, были апробированы и опубликованы в ряде научных работ, перечисленных ниже (см. также список библиографических источников в конце данной книги): Blum, Miller, Gaggini,

Cohn, 1992; Dannemann, McCutchan, Israelski, et al., 1992; de Gans, Portegies, Reiss, et al., 1992; Derouin, Piketty, Chastang, et al., 1991; Fernandez-Martin, Leport, Morlat, et al., 1991; Girard, Landman, Gaudebout, et al., 1993; Katlama, De Wit, O'Doherty, et al., 1996; Kovacs, O'Neill, Feuerstein, et al., 1992; Luft, Hafner, Korzun., 1993; Masur, Polis, Tuazon, et al., 1993; Morris, Kelly, 1992; Torres, Winberg, Stansell, et al., 1997).

10.3 Другие оппортунистические инфекции, вызываемые простейшими и микоплазмами

Cryptosporidia, microsporidia, и *Isospora belli* являются довольно часто встречающимися патогенами у ВИЧ-инфицированных с развившимся иммунодефицитом. Они обычно поражают желудочно-кишечный тракт и могут вызывать диарею. Кроме того, они способны поражать билиарный тракт. Микроспоридии могут вызывать системные нарушения, а также кератит. Указанные патогены распространяются фекально-оральным путем и могут быть микроскопически идентифицированы в стуле.

Амебы (*Entamoeba histolytica*) и лямблии (*Giardia lamblia*), хотя и не являются оппортунистическими патогенами, в строгом понимании, способны, тем не менее, вызывать патологические процессы у больных с иммунодефицитом. Они могут вызывать диарею, а также нарушения гепатобилиарной системы.

Помимо указанных выше патогенов, оппортунистические состояния у ВИЧ-инфицированных с развившимся иммунодефицитом могут вызываться рядом других простейших микроорганизмов, в частности лейшманиями, а также микроорганизмами грибкового происхождения – криптококками и гистоплазмой. Криптококки (*Cryptococcus neoformans*) могут вызывать серьезные осложнения в виде криптококкового менингита, нередко характеризующегося такими симптомами, как помутнения сознания, энцефалопатия, сонливость, и иногда отек мозга. Внешними проявлениями криптококковой инфекции являются кожные изменения в виде папул, подкожных узлов, пустул и язвочек (рис 10.2). Без соответствующей терапии криптококковая инфекция часто заканчивается смертельным исходом.



Рисунок 10.2. Криптококкоз у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-15, стр 1558, Elsevier Inc.)

Другим грибковым патогеном, в последнее время все более привлекающим внимание, является гистоплазма. Также как и при криптококковой инфекции, внешними проявлениями гистоплазмоза являются кожные изменения в виде папул, подкожных узлов, пустул и язвочек (рис 10.3). В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости гистоплазмозов, вызываемых *Histoplasma capsulatum* среди больных СПИДом в Нью Йорке и других городах восточного побережья США, хотя эндемичными для данного патогена являются регионы центральной части США (Канзас, Миссури, Индиана) (Jay Dobkin, personal communication, October, 2002).



Рисунок 10.3. Гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-16, стр 1558, Elsevier Inc.*)

Схемы лечения оппортунистических инфекций, вызываемых криптоспоридиями, изоспорами, микроспоридиями, криптококками и гистоплазмой, представлены в таблице 10.1 – в конце данной главы. Следует отметить, что наряду со схемами, включающими традиционные препараты, такие, как паромомицин, альбендазол, триметоприм с сульфаметоксазолом и амфотерицин В, в последнее время стали широко применять относительно новый препарат – флюконазол, который оказался весьма эффективным для лечения и профилактики кокцидиомикоза, криптококковой инфекции, кандидоза и других грибковых инфекций.

Более детально о схемах лечения и результатах клинических испытаний лекарственных препаратов, направленных против указанных патогенов, можно узнать из следующих публикаций (см. также список библиографических источников в конце данной книги): Carr, Marriott, Field, 1998; Cello, Grendell, Basuk, et al., 1991; Disenhouse, Wilson, Corrent, et al., 1993; Dieterich, Lew, Kotler, et al., 1994; Dore, Marriott, Hing, et al., 1995; Grube, Ramratnam, Ley, et al., 1997; Lecuit, Oksenhendler, Sarfati, 1994; Molina, Goguel, Sarfati, et al., 1996; Molina, Oksenhendler, Beauvais, et al., 1995; Pape, Verdier, Boncy, et al., 1994; Pape, Verdier, Johnson, 1989; Rosenberger, Serdarevic, Erlandson, et al., 1993; Sharpstone, Rowbotton, Nelson, et al., 1995; Simon, Cello, Valenzuela, et al., 1995; Stevens, 1995; Tzipori, Robertson, Chapman, 1986; Ungar, Ward, Fayer, et al., 1990; Wheat, Hafner, Korzun, et al., 1995; Wheat, Hafner, Wulfsohn, et al., 1993.

10.4 Оппортунистические инфекции, вызываемые вирусами

Цитомегаловирусная инфекция серологически обнаруживается практически во всех случаях гомосексуальной передачи ВИЧ, в то время как при гетеросексуальной передаче цитомегаловирус обнаруживается у 75 процентов ВИЧ-инфицированных (Collier, Meyers, Corey, et al., 1987; Drew, Miner, Ziegler, et al., 1982).

Наиболее частым проявлением цитомегаловирусной инфекции является ретинит с вовлечением macula и оптического диска, ведущий к отслоению сетчатки и слепоте. Терапия включает внутривенное применение ганцикловира и фоскарнета, которые

иногда можно применять эмпирически, без наличия вирусологических и иммунологических данных, но на основании офтальмологического исследования (Bloom, Palestine, 1988; Jacobson, 1997). Схемы лечения цитомегаловирусной инфекции представлены в таблице 10.1 в конце данной главы. Профилактическое назначение препаратов не показано.

Вирус Herpes Simplex (HSV) часто обнаруживается у ВИЧ-инфицированных при гомосексуальной передаче: от 80 до 90% - подтип HSV-1, и от 80 до 95% - подтип HSV-2 (рис 10.4). Также он нередко обнаруживается у больных, заразившихся ВИЧ гетеросексуальным путем (Greenblatt, et al. 1988). Было установлено, что Herpes simplex представляет собой фактор риска заражения ВИЧ (Hook E, et al., 1992; Stamm W, et al., 1988).



Рисунок 10.4. Herpes simplex у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-9, стр 1556, Elsevier Inc.)

Одним из частых проявлений герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных больных является инфекция вызываемая varicella-zoster. Реактивация данной инфекции обычно наблюдается при падении уровня CD4 клеток ниже 500 клеток/мкл крови. Herpes zoster может наблюдаться на ранней стадии ВИЧ-инфекции, но чаще наблюдается в поздней стадии заболевания с частотой реактивации 5 – 10 процентов. Наиболее распространенным проявлением инфекции является болезненная кожная сыпь на боковой поверхности грудной клетки (рис 10.5).



Рисунок 10.5. Herpes zoster у ВИЧ-инфицированного больного. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-10, стр 1556, Elsevier Inc.)

Герпетическая инфекция может вызывать разнообразные клинические симптомы, поражая центральную нервную систему и внутренние органы. У ВИЧ-инфицированных герпетическая инфекция нередко приводит к генитальным и параректальным язвенным процессам. Схемы лечения и профилактики включают ацикловир и фамцикловир. Схемы представлены в таблице 10.1 в конце данной главы.

10.5 Оппортунистические инфекции, вызываемые бактериями, кроме микобактерий

Одними из наиболее важных патогенов, вызывающих оппортунистические инфекции у больных СПИДом, являются микобактерии туберкулеза. Особенности туберкулезной инфекции при СПИДе, а также рекомендованным схемам терапии целиком посвящена следующая глава (глава 11). В настоящей главе будут вкратце рассмотрены оппортунистические инфекции, вызываемые другими бактериальными патогенами.

Бактериальные патогены немикобактериальной природы могут вызывать оппортунистические инфекции респираторного тракта, гастроэнтерит и сепсис. Наиболее важными среди них являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Они являются ответственными за развитие бактериальной пневмонии у больных СПИДом. Помимо указанных патогенов, пневмония у больных СПИДом может вызываться также грам-негативными микроорганизмами, в основном *Klebsiella* и *Pseudomonas*. Пневмококковая пневмония особенно часто наблюдается среди потребителей инъекционных наркотиков. Она обычно проявляется острыми эпизодами с лихорадкой, ознобом, кашлем, одышкой и болью в груди. Пневмония, вызываемая *Haemophilus influenzae*, по клинической картине напоминает пневмонию, вызываемую *Pneumocystis Carinii* (Hirschtick, Glassroth, Jordan, et al., 1995; Janoff, Breiman, Daley, et al., 1992; Wallace, Hansen, Lavange, et al., 1997; Wallace, Rao, Glassroth, et al., 1993).

Среди больных СПИДом наблюдается 6-кратное увеличение частоты пневмококковой пневмонии и 100-кратное увеличение частоты пневмококковой бактериемии. Диагноз пневмококковой бактериемии ставится на основании микробиологического исследования культуры крови, которая подтверждает диагноз, приблизительно, у 60 процентов больных. В связи с высокой частотой пневмококковой бактериемии, всем ВИЧ-инфицированным больным рекомендуется назначение иммунизации пневмококковым полисахаридом (Janoff, Breiman, Daley, et al., 1992; Fauci and Lane, 2000).

Пневмонии, вызываемые *Pseudomonas aeruginosa*, достаточно часто наблюдаются у больных СПИДом, и могут характеризоваться как деструктивными (каверны), так и недеструктивными проявлениями, а также молниеносным и медленным течением. При этом часто наблюдается бактериемия, и нередки рецидивы инфекции (Baron, Hollander, 1993; Dropulic, Leslie, Eldred, et al., 1995; Fichtenbaum, Woeltje, Powderly, 1994).

Инфекции, вызываемые энтеропатогенами *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*, часто встречаются у ВИЧ-инфицированных, особенно у гомосексуалистов. Причем, у них наблюдается 20-кратное увеличение частоты инфекций, вызываемых *Salmonella typhimurium*, по сравнению с общим населением. Клинически сальмонеллезная инфекция проявляется общими симптомами, такими, как лихорадка, анорексия, утомляемость, которые часто (но не всегда) сопровождаются диареей. Диагноз ставится на основании исследования крови и стула. Наиболее эффективным для лечения сальмонеллезной инфекции является цiproфлоксацин (Glaser, Morton-Kute, Berger, et al, 1985).

Кишечные бактерии *Shigella* вызывают тяжелые клинические случаи заболеваний, характеризующиеся диареей и лихорадкой. Отличием инфекции, вызываемой *Shigella flexneri*, у больных СПИДом является то, что она сопровождается бактериемией, в то

время как бактериемия редко наблюдается среди ВИЧ-отрицательных лиц (Fauci and Lane, 2000).

Наиболее частыми возбудителями кампилобактерной инфекции у больных СПИДом являются *Campylobacter fetus* и *Campylobacter jejuni*. Инфекция характеризуется болью в животе, лихорадкой, диареей с кровью. Кампилобактерная инфекция обычно является продолжительной и характеризуется рецидивами. Лечение заключается в применении эритромицина (Tee, Mijch., 1998).

Сифилис, возбудителем которого является *Treponema pallidum*, обладает своеобразной клинической картиной у ВИЧ-инфицированных, у которых он характеризуется такими проявлениями, как нейросифилис, некротический васкулит, нефротический синдром, а также появлением широких кондилом, обычно характерных для вторичного сифилиса. Нейросифилис может характеризоваться острым менингитом, нейроретинитом, глухотой и нарушениями мозгового кровообращения. Оптимальная схема лечения сифилиса, ассоциированного со СПИДом, включает применение 1,2 миллиона единиц прокаина пенициллина ежедневно в течение 10-14 дней. В целях профилактики рецидивов, данный режим является более предпочтительным по сравнению с еженедельным использованием бензилпенициллина (2,4 миллиона единиц каждую неделю в течение 3-4 недель) (Masur, 2000).

10.6 Лечение и профилактика оппортунистических инфекций

В данном разделе в табличном виде представлены рекомендованные схемы лечения и профилактики основных оппортунистических инфекций (см. таблицы 10.1 и 10.2). Как указывалось выше, в связи с созданием концепции высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART), частота оппортунистических инфекций значительно снизилась, а начало их появления существенно замедлилось. Однако это касается ситуаций, где широко и правильно применяют концепцию HAART. К сожалению, из-за недоступности необходимых антиретровирусных препаратов и раннего прекращения антиретровирусной терапии лечение и профилактика оппортунистических инфекций, как и прежде, сохраняет большую актуальность.

Важным вопросом является то, когда начинать профилактику оппортунистических инфекций. Наиболее информативным критерием является установление концентрации CD4+ Т-лимфоцитов, при уровне которых ниже 200 клеток на мкл крови значительно возрастает риск возникновения оппортунистических инфекций. Другим современным критерием является определение вирусной нагрузки. К сожалению, определение CD4+ Т-лимфоцитов, и тем более оценка вирусной нагрузки, редко являются доступными. Поэтому важно ориентироваться на клинические показатели, которые могут оказаться весьма информативными. К таким показателям можно отнести появление на фоне длительной ВИЧ-инфекции необъяснимого орофарингеального кандидоза, постоянной лихорадки, необычной пневмонии и т.д. Хотя указанные критерии и не являются достаточно объективными, они могут предоставить определенный ориентир для начала профилактики и лечения оппортунистических инфекций (Kaplan, Hanson, Jones, 1997; Lundgren, Barton, Lazzarin, et al, 1995).

Таблица 10.1. Терапия оппортунистических инфекций у больных СПИДом (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, таблица 125-4, стр 1685, Elsevier Inc.)

Оппортунистическая инфекция	Лекарственные препараты	Дозировки	Метод приема	Частота приема	Продолжительность приема	
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis Carinii</i>	Триметоприм с сульфаметоксазолом или	5 мг/кг с 25 мг/кг	ПО и ВВ	к8ч	21 день	
	Триметоприм с дапсоном или	300 мг 100 мг	ПО ПО	К8ч кд	21 день	
	Пентамидин или	3–4 мг/кг	Вв(Вм)	кд	21 день	
	Атовакон или	750 мг	ПО	к12ч	21 день	
	Клиндамицин с примакином или	300–450 мг 15 мг	ПО, Вв ПО	к6ч кд	21 день	
	Триметрексат с лейковорином	45 мг/м ² 20 мг/м ²	Вв, ПО Вв	К24ч к6ч	21 день	
	Преднизолон (дополнительная терапия в тяжелых случаях)	40 мг	ПО	к12ч*	21 день	
	Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis</i> (поддерживающая терапия)	Триметоприм с сульфаметоксазолом или	1 единичная доза или двойная доза	ПО	к24ч	Пожизненно
Дапсон		100 мг	ПО	к24ч	Пожизненно	
Токсоплазмоз	Сульфадиазин с пириметамином и лейковорином	1–2 г 100 мг† 10–25 мг	ПО; ПО ПО, Вв	к6ч кд кд	Пожизненно Пожизненно Пожизненно	
	Клиндамицин с пириметамином	450–600 мг 50–100 мг†	ПО ПО	К6ч кд	Пожизненно Пожизненно	
	Криптоспоридиоз	Паромомицин	1.0 г	ПО	2 р в д	Пожизненно
		Микроспоридиоз	Альбендазол	400 мг	ПО	2 р в д
Изоспориаз	Триметоприм с сульфаметоксазолом с последующим применением	160 мг 800 мг	ПО, Вв	к6ч	10 дней	
	Триметоприм с сульфаметаксазолом	160 mg 800 mg	ПО	2 р в д	14 дней	
Кандидоз Ротовой полости Пищевода Влагалища	Флюконазол	100–200 мг	ПО, Вв	к24ч	5–10 дней	
	Флюконазол	100–400 мг	ПО, Вв	к24ч	14–21 дней	
	Флюконазол	150 мг	ПО	—	Однократно	
Кокцидиомикоз (Легочной)	Амфотерицин В с последующим Итраконазолом с последующим	0.5–1.0 мг/кг 300 мг 200 мг	Вв ПО ПО	к24ч 2 р в д 2 р в д	³ 56 дней 3 дня Пожизненно	
	Флюконазолом	400–800 мг	РО	к24ч	Пожизненно	
	Криптококковая инфекция	Амфотерицин В с флюцитозинном с последующим	0.7 мг/кг с 25 мг/кг	Вв ПО	к24ч к6ч	³ 14 дней ³ 14 дней
Флюконазолом с последующим		400 мг	ПО	к24ч	8 недель	
Флюконазолом		200 мг	ПО	к24ч	Пожизненно	
Гистоплазмоз	Амфотерицин В с последующим	0.5–1.0 мг/кг	Вв	к24ч	³ 28–56 дней	
	Итраконазолом	200 мг	ПО	К24ч	Пожизненно	

Опportunистическая инфекция	Лекарственные препараты	Дозировки	Метод приема	Частота приема	Продолжительность приема
Вирус <i>Herpes simplex</i>	Ацикловир или	200 мг	ПО	5/день	10–14 дней
	Фамцикловир или	125–250 мг	ПО	к12ч	10–14 дней
	Валацикловир	500 мг	ПО	к12ч	10–14 дней
<i>Вирус Varicella-zoster</i>					
Кожное поражение	Ацикловир или	800 мг	ПО	5/день	7–10 дней
	Фамцикловир или	500 мг	ПО	к8ч	7–10 дней
	Валацикловир	1000 мг	ПО	К8ч	7–10 дней
Диссеминированное поражение	Ацикловир	10–12 мг/кг	Вв	К8ч	7–14 дней
Цитомегаловирус	Ганцикловир с последующим	5 мг/кг	Вв	к12ч	14–21 дней
	Ганцикловир или	5 мг/кг	Вв	к24ч	Пожизненно
	Фоскарнет с последующим	60 мг/кг	Вв	К8ч	14–21 дней
	Фоскарнет или	90–120 мг/кг	Вв	к24ч	Пожизненно
	Имплантант ганцикловира Цидофовир‡ с последующим	— 5 мг/кг 5 мг/кг	— Вв Вв	к 6–9 мес К нед к 2 нед	Пожизненно 2 недели Пожизненно
Микобактерии туберкулеза	Изониазид§ и	300 мг	ПО, Вм	к24ч	Минимум 6 месяцев
	Рифампин и	600 мг	ПО, Вв	К24ч	Минимум 6 месяцев
	Этамбутол и	15–25 мг/кг	ПО	к24ч	Зависит от чувствительности
	Пиразинамид	15–25 мг/кг	ПО	к24ч	2 месяца
<i>Комплекс Mycobacterium avium</i>	Кларитромицин	500 мг	ПО	к12ч	Пожизненно
	Этамбутол	15 мг/кг	ПО	к24ч	Пожизненно
<i>Bartonella (Rochalimaea)</i>	Эритромицин или	500 мг	ПО	к6ч	³ 12 недель
	Доксоциклин	100 мг	ПО	к12ч	³ 12 недель

*Преднизон, 40 мг к12ч × 5 дней, с последующим приемом 20 мг 2 р в д × 5 дней, с последующим приемом 20 мг ежедневно × 11 дней.

†После однократной дозы пириметаминa 200 мг.

‡ С пробенацидом, как описано в упаковке.

§С пиридоксином 50 мг ПО каждый день.

||Для больных, которые положительно реагируют на HAART.

Таблица 10.2. Профилактика ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций
(Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, таблица 125-1, стр 1681, Elsevier Inc.)

Патоген	Показания для профилактики	Основной выбор	Альтернативный выбор	Комментарии
<i>Pneumocystis</i>	CD4 ⁺ <200/мкл Постоянная необъяснимая лихорадка. Хронический орофарингеальный кандидоз	Триметоприм-сульфаметоксазол, 1 (УД) удвоенная доза кд или (СД) стандартная доза	Дапсон, 50 мг кд, + пириметамин 50 мг/нед Дапсон отдельно (100 мг кд) Аэрозольный пентамидин	Таблетки в СД эффективны и менее токсичны, чем в УД. Аэрозольный пентамидин необходимо использовать при помощи респираторного небулайзера
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	CD4 ⁺ <100/мкл крови	Кларитромицин, 500 мг 2 р в д	Азитромицин (1200 мг к нед) Рифабутин, 300 мг кд	Рифабутин усиливает метаболизм других лекарств в печени
<i>Toxoplasma</i>	Нет консенсуса	Триметоприм-сульфаметоксазол, 1 в УД кд	—	Пириметамин в отдельности неэффективен
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PPD >5 мм “Высокий риск”	Чувствительный: Изониазид 300 мг × 9 мес. Резистентный	Рифампин* 600 мг, или Рифабутин* 300 мг, и пиридинамид (15–25 мг/кг кд × 2 мес.)	Для резистентных штаммов можно предусмотреть режим из 2 препаратов с использованием комбинации рифампина и пиразинамида. Включить пиридоксин (500 мг кд) для режимов с применением изониазида. Рекомендуется только если имеют место частые повторные рецидивы.
<i>Candida</i>	Частые рецидивы	Флюконазол, 200 мг ежедневно	Итраконазол, 100 мг к д	
Herpes simplex	Множественные рецидивы	Ацикловир, 200 мг кд 3–4 ×/день Фамцикловир, 125 мг ПО 2 р д Валацикловир, 500 мг ПО 2 р д	—	
Cytomegalo-virus	Нет показаний для профилактики	—	—	Оральный прием ганцикловира не рекомендуется.
<i>Pneumococcus</i>	Все больные	Пневмовакс	—	Триметоприм-сульфаметоксазол, кларитромицин и азитромицин способны оказывать профилактический эффект
Influenza	Все больные	Противогриппозная вакцина	—	—

*Для пациентов на высоко-активной антиретровирусной терапии необходимо пересматривать дозировки
Сокращения: УД – удвоенная дозировка; СД – стандартная дозировка.