

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ И НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Клинический спектр ВИЧ-инфекции включает стадию первичной инфекции (острый ретровирусный синдром), асимптоматическую стадию, стадию с ранней симптоматикой, развитую стадию, характеризующуюся наличием оппортунистических инфекций и терминальную стадию, заканчивающуюся смертью.

Динамика ВИЧ-инфекции представлена в главе 6 на рисунке 6.1, где схематично изображены клинические стадии ВИЧ-инфекции в контексте с изменениями вирусной нагрузки и развитием иммунодефицита. Вирусная нагрузка измеряется при помощи определения РНК вируса в плазме крови. Иммунологический статус оценивается на основе определения абсолютного и относительного числа $CD4^+$ лимфоцитов. Как видно из рисунка 6.1, первичная ВИЧ-инфекция (острый ретровирусный синдром) характеризуется высокими концентрациями вирусной РНК в плазме и снижением уровня $CD4^+$ лимфоцитов. Вирусемия снижается по мере появления антител против антигенов вируса ВИЧ – явления, которое принято называть сероконверсией. Иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию достигает максимально высокого уровня на 6-12-м месяце инфекционного процесса и стабилизируется на таком уровне в течение нескольких лет. Клинически данная многолетняя стадия не проявляется никакими симптомами, за исключением умеренной лимфаденопатии, и характеризуется как латентная (асимптоматическая) фаза ВИЧ-инфекции. В конечной стадии происходит возрастание вирусной нагрузки на фоне снижения концентрации $CD4^+$ лимфоцитов, что приводит к развитию иммунодефицита и возникновению оппортунистических инфекций, неоплазии, астенизации и неврологических нарушений. Конечным результатом такого хода событий становится смертельный исход.

Как представлено в таблице 9.1, основными причинами смертности среди больных СПИДом являются туберкулез, септицемия, церебральный токсоплазмоз и др.



Рис 9.1. Основные причины смертности больных СПИДом (заимствовано из Norwell and Chaisson, 2000).

9.1 Прогностические индикаторы развития ВИЧ-инфекции

В целях эффективного ведения больных с ВИЧ-инфекцией, важно своевременно начинать профилактические мероприятия, направленные на предупреждение оппортунистических инфекций, а также подавление вирусной репликации и восстановление иммунного статуса при помощи антиретровирусной терапии. Для того, чтобы решить, когда именно начинать указанные мероприятия, важно прогнозировать клиническое течение ВИЧ-инфекции. Это может представлять определенные сложности ввиду того, что продолжительность и характер течения ВИЧ-инфекции варьируют в значительной степени.

У отдельных больных болезнь развивается в течение 5 лет. У других болезнь может развиваться гораздо дольше – в течение 10 и более лет. При отсутствии антиретровирусной терапии продолжительность ВИЧ-инфекции от момента заражения до гибели больного оценивалась в 9,8 лет среди гомосексуалистов, 7 лет - для больных, заразившихся в результате гемотрансфузии, 10 лет - для ВИЧ-инфицированных с гемофилией, и 10 лет - для потребителей инъекционных наркотиков (Alcabes, Munoz, Vlahov, 1993; Bacchetti, Moss, 1989).

В целях прогнозирования течения ВИЧ-инфекции, наиболее приемлемым является применение двух индикаторов – уровня CD4⁺ лимфоцитов и вирусной нагрузки. Уровень CD4⁺ лимфоцитов является весьма чувствительным прогностическим индикатором развития симптоматической ВИЧ-инфекции. Многие клиницисты предпочитают использование относительного содержания CD4⁺ в сравнении с абсолютными величинами (Fahey, Taylor, Detels, et al., 1990; Goeddert, Biggar, Melbye, et al., 1987; Moss, Bacchetti, Osmond, et al., 1988; Muñoz, Schragger, Bacellar, et al., 1993; Polk, Fox, Brookmeyer, et al., 1987; Taylor, Fahey, Detels, et al., 1989).

Оценка вирусной нагрузки является более эффективным прогностическим индикатором развития ВИЧ-инфекции. Отмечается выраженная корреляция между вирусной нагрузкой и снижением концентрации CD4⁺ лимфоцитов. Изначально высокая вирусная нагрузка ассоциируется с быстрым снижением концентрации CD4⁺ лимфоцитов, ускоренным развитием клинической симптоматики и снижением выживаемости ВИЧ-инфицированных. В сравнении с концентрацией CD4⁺ лимфоцитов, показатель вирусной нагрузки оказался более информативным прогностическим индикатором развития клинических симптомов. Однако наиболее оптимальным является использование вирусной нагрузки одновременно с определением концентрации CD4⁺ лимфоцитов (Coombs, Welles, Hooper, et al., 1996; Lefrere, Roudot-Thoraval, Mariotti, 1998; Mellors, Kingsley, Rinaldo, et al., 1995; Mellors, Muñoz, Giorgi, et al., 1997; Mellors, Rinaldo, Phalguni, et al., 1996; O'Brien, Blattner, Waters, et al., 1996; Staszewski, DeMasi, Hill, 1998; Welles, Jackson, Yen-Lieberman, et al., 1996; Yerly, Perneger, Hirschel, et al., 1998).

Показано, что у больных с продолжительным течением острого ретровирусного синдрома и более высокой вирусной нагрузкой в процессе сероконверсии, инфекционный процесс характеризуется ускоренным прогрессированием (Pedersen, Katzenstein, Nielsen, et al., 1997). Существующие половые различия в степени вирусной нагрузки (выше у женщин) никак не отражаются на скорости прогрессирования инфекции (Farzadegan, Hoover, Astemborski, et al., 1998).

Существует ряд других прогностических индикаторов развития СПИДа. Они включают низкое содержание лимфоцитов (менее 1000 клеток/мм³), низкое

содержание лейкоцитов (менее 4000 клеток/мм³), гематокрит менее 40 мл/дл. Кроме того, весьма информативными оказались такие маркеры, как антиген р24, β₂-микроглобулин сыворотки, неоптерин, α-интерферон, антитела против антигена р24, растворимый рецептор CD8. Указанные индикаторы относятся к так называемым суррогатным маркерам. Они отражают либо присутствие вирусного антигена, либо иммунный ответ к нему. В качестве прогностических индикаторов ВИЧ-инфекции их, тем не менее, рекомендуется применять лишь в комбинации с оценкой вирусной нагрузки.

Вероятность развития оппортунистических инфекций определяется множеством факторов. Пожалуй, наиболее важным является нарушенный иммунологический статус, в частности, низкий уровень CD4⁺ лимфоцитов. На рисунке 9.2 показаны уровни CD4-клеток в момент установления диагноза оппортунистических состояний у больных с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в больнице Университета Джонса Хопкинса до 1996 года. Как видно, у большинства больных оппортунистические состояния развивались при уровне CD4 клеток менее 100/мм³.

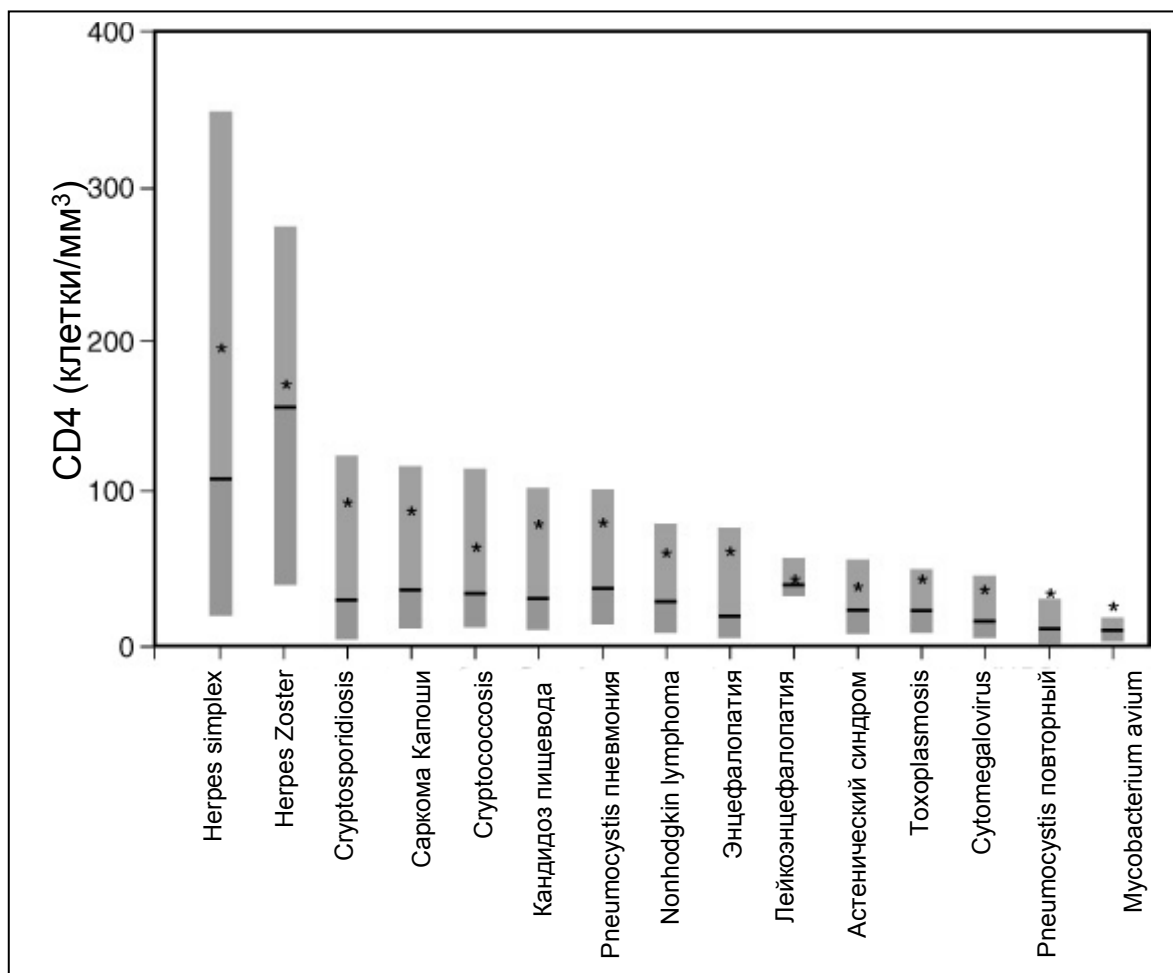


Рисунок 9.2. Уровень CD4 лимфоцитов в момент установления диагноза оппортунистических состояний у больных с ВИЧ-инфекцией. Столбики соответствуют 25-й и 75-й перцентильям, поперечная полоса соответствует медиане, звездочки соответствуют средним значениям. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-2, стр 1550, Elsevier Inc.)

Очевидно, что при нарушенном иммунитете риск развития оппортунистических инфекций значительно возрастает. Важным условием также является непосредственный контакт ВИЧ-инфицированного с патогеном, потенциально

вызывающим оппортунистическую инфекцию. Некоторые виды патогенных микроорганизмов имеют повсеместное распространение, и поэтому достаточно часто становятся причиной оппортунистических осложнений у ВИЧ-инфицированных. К ним относятся цитомегаловирусы, *Mycobacterium tuberculosis* и *Pneumocystis carinii*. К редко встречающимся патогенам относятся *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* и др. Другим важным фактором является вирулентность микроорганизма. Бактерии с высокой вирулентностью могут вызывать клинические проявления оппортунистической инфекции уже на начальных стадиях иммунодефицита. Высоковирулентными могут оказаться такие микроорганизмы, как микобактерии туберкулеза и *Streptococcus pneumoniae*.

Важными прогностическими маркерами развития СПИДа могут оказаться некоторые клинические проявления. В частности, кандидоз и лейкоплакия ротовой полости являются ранними клиническими маркерами и могут предвещать развитие полной клинической симптоматики СПИДа (Carne, Weller, Loveday, et al., 1987; Greenspan, Greenspan, Hearst, et al., 1987; Polk, Fox, Brookmeyer, et al., 1987). Генерализованная лимфаденопатия, являющаяся важным клиническим индикатором ВИЧ-инфекции, тем не менее, не может являться прогностическим индикатором развития СПИДа, поскольку уровень CD4⁺ лимфоцитов никак не коррелирует со степенью лимфаденопатии (Murray, Godbold, Jurica, Roberts, 1989). Вместе с тем, следует отметить, что, вопреки ожиданиям, снижение уровня CD4⁺ лимфоцитов не всегда прямо коррелирует с развитием смертельного исхода. Это, вероятно, связано с тем, что развитие оппортунистических инфекций ведет к незначительной специфической активации иммунной системы, в результате которой происходит увеличение вирусной нагрузки и ускорение развития инфекционного процесса. В частности, ряд исследований продемонстрировал увеличение вирусной нагрузки у больных с развившейся оппортунистической инфекцией (Bush, Donovan, Markowitz, et al., 1996; Chaisson, Gallant, Keruly, Moore, 1998; Donovan, Bush, Markowitz, et al., 1996; Golletti, Weissman, Jackson, et al., 1996; Petruckevitch, Del Amo, Phillips, et al., 1998; Sulkowski, Chaisson, Karp, et al., 1998).

9.2 Влияние антиретровирусной терапии и химиопрофилактики на клиническое течение ВИЧ-инфекции

Даже в эпоху до внедрения концепции высокоактивной антиретровирусной терапии было уже понятным, что применение антиретровирусных препаратов в комбинации с химиопрофилактикой, направленной против пневмонии *P. carinii* и комплекса *M. avium*, способны значительно уменьшить частоту оппортунистических инфекций и увеличить срок выживания ВИЧ-инфицированных. При этом благоприятный эффект антиретровирусной терапии и химиопрофилактики выражался в снижении вирусной нагрузки и восстановлении концентрации в крови CD4⁺ лимфоцитов (Chaisson, Keruly, Richman, et al., 1992; Delta Coordinating Committee, 1996; 1999; Enger, Graham, Peng, et al., 1996; Fischl, Dickinson, La Voie, 1988; Fischl, Richman, Grieco, et al., 1987; Graham, Zeger, Park, et al., 1992; Graham, Zeger, Park, et al., 1991; Hammer, Katzenstein, Hughes, et al., 1996; Harris JE., 1990; Lemp, Payne, Temelso, et al., 1990; Moore, Hidalgo, Sugland, et al., 1991; O'Brien, Hartigan, Martin, et al., 1996; Pierce, Crampton, Henry, et al., 1996; Volberding, Lagakos, Koch, et al., 1990).

Внедрение ингибиторов протеаз и создание концепции высокоактивной антиретровирусной терапии в середине 1990-х годов в значительной степени повлияли на клиническое течение ВИЧ-инфекции. Это, в частности, проявилось в

значительном снижении частоты оппортунистических инфекций и увеличении срока выживаемости. Причем, указанные эффекты в значительной степени обуславливались интенсивностью антиретровирусной терапии, а также условием применения ингибиторов протеаз в составе комбинированной терапии.

В Соединенных Штатах, благодаря внедрению новых принципов терапии ВИЧ-инфекции, частота смертельных исходов от ВИЧ-инфекции снизилась на 23 процента в 1996 году и на 44 процента в 1997 году (Brodt, Kamps, Gute, et al., 1997; Centers for Disease Control and Prevention, 1997a; 1997b; Hogg, O'Shaughnessy, Gataric, et al., 1997; Palella, Delaney, Moorman, et al., 1998; Torres, Barr, 1997). Это наглядно иллюстрировано на рисунке 9.3. Пожалуй, наибольший эффект внедрение антиретровирусной терапии оказало на частоту таких оппортунистических инфекций, как Пневмония *P.jirovecii*, Цитомегаловирус и Комплекс *M.avium* (рис 9.4).

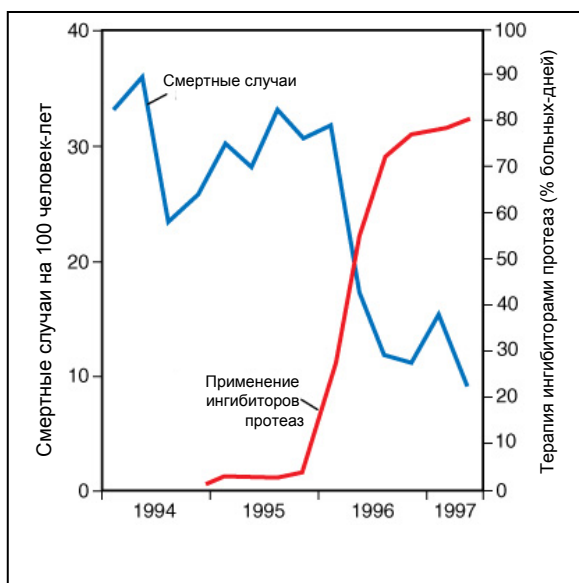


Рисунок 9.3. Тенденция смертности среди ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4 клеток менее $100/\text{мм}^3$ и применение антиретровирусной терапии (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-3, стр 1551, Elsevier Inc.*)

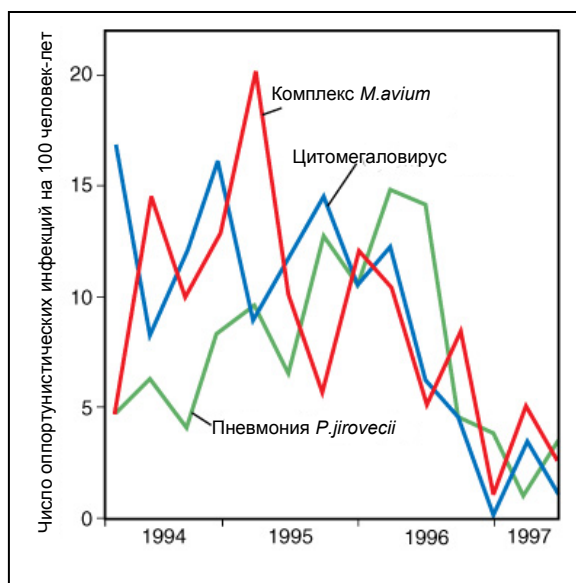


Рисунок 9.4. Частота оппортунистических инфекций среди ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4 клеток менее $100/\text{мм}^3$ до и после эры применения ингибиторов протеаз (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-4, стр 1551, Elsevier Inc.*)

Высокоактивная антиретровирусная терапия может быть направлена не только против вирусной репликации. Существуют многочисленные доказательства, что такая терапия способна частично восстанавливать нарушенный иммунный статус больных ВИЧ, а также предупреждает или, по меньшей мере, значительно сглаживает течение оппортунистических инфекций. Показано, что частота новых оппортунистических инфекций значительно ниже у тех больных, которые благоприятно реагируют на высокоактивную антиретровирусную терапию снижением вирусной нагрузки и восстановлением иммунного статуса. Более того, такая терапия способна предупреждать реактивацию некоторых оппортунистических инфекций (Autran, Carcelain, Li, et al., 1997; Bisset, Cone, Huber, et al., 1998; Martinez, Miro, Gonzalez, et al., 1999; Pakker, Kroon, Roos, et al., 1999; Powderly, Landay, Lederman, 1998; Race, Adelson-Mitty, Kriegel, et al., 1998; Rodriguez-Guardado, Maradona, Carton, et al., 1998; Schneider, Borleffs, Stolk, et al., 1999; Sepkowitz, 1998; Tural, Romeu, Sirera, et al., 1998).

В последние годы большое значение стала приобретать химиопрофилактика оппортунистических инфекций, которую можно назначать независимо от применения антиретровирусной терапии. В частности, наиболее популярным в последнее время стало профилактическое применение бактрима и флюкозолона (Janoff, Breiman, Daley, 1992; Masur, Ognibene, Yarchoan, et al., 1992; Theuer, Hopewell, Elias, et al., 1990).

9.3 Острая ВИЧ-инфекция

От 50 до 70 процентов ВИЧ-инфицированных начинают проявлять острые клинические симптомы уже на 1-6 неделе от начала первичной инфекции. Это явление принято называть острым ретровирусным синдромом. Как правило, он достигает своего пика на третьей неделе от начала появления, сохраняется в течение 10-15 дней, и постепенно исчезает по мере развития иммунного ответа на вирусную инфекцию и снижения уровня вирусемии. Синдром острой ретровирусной инфекции напоминает острый инфекционный мононуклеоз. Собственно, он и был впервые описан Соопер и коллегами в 1985 году, как острый мононуклеозный синдром у ВИЧ-инфицированных (Cooper, Gold, Maclean, et al., 1985). Острый ретровирусный синдром чаще наблюдается при парентеральной передаче ВИЧ-инфекции – у медработников и инъекционных наркопотребителей, по сравнению с гомосексуальной и гетеросексуальной передачей (Anonymous, 1984; Clark, Kelen, Henrard, et al., 1994; Fox, Eldred, Fuchs, et al., 1987; Jaffe, Hardy, Morgan, et al., 1985; Moss, Osmond, Vacchetti, et al., 1987; Schacker, Collier, Hughes, et al., 1996; Tindall, Barker, Donovan, et al., 1988; Tokars, Marcus, Culver, et al., 1993).

Тяжесть клинической симптоматики при остром ретровирусном синдроме может варьировать от случая к случаю. Наиболее типичные клинические симптомы включают: лихорадку, неэкссудативный фарингит, лимфаденопатию, артралгию, миопатию, головную боль, сонливость, потерю в весе, тошноту, рвоту, диарею, симптомы энцефалита, периферическую нейропатию, миалгию, и др. Появление этих симптомов совпадает с началом вирусемии и появлением в крови вирусного антигена p24. Физикальное исследование позволяет устанавливать увеличение шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов приблизительно в 70 процентах случаев. Нередко можно обнаружить эритематозную, макуло-папулезную сыпь, реже гепатоспленомегалию. Могут отмечаться афтозные воспаления, а также кандидоз ротовой полости и пищевода. Также могут иметь место оппортунистические инфекции, такие как пневмония, вызванная *P. Carinii*, криптококковый менингит и, как указывалось выше, кандидоз пищевода. Их появление, вероятно, связано с временным, количественным и функциональным подавлением CD4⁺ лимфоцитов. Функциональные нарушения могут быть обусловлены перекрестным сшиванием рецепторов CD4⁺ на лимфоцитарных мембранах в результате массивной вирусной репликации (Balsev, Thomsen, Weismann, 1990; Carne, Tedder, Smith, et al., 1985; Clark, Saag, Decker, et al., 1991; Cooper, Imrie, Penny, 1987; Denning, Anderson, Rudge, et al., 1987; Elder, Dalakas, Pezeshkpour, et al., 1986; Ho, Sarngadharan, Resnick, et al., 1985; Kahn, Walker, 1998; Niu, Stein, Schnittman, 1993; Quinn, 1997; Rustin, Ridely, Smith, et al., 1986).

Дифференциальная диагностика острого ретровирусного синдрома включает такие патологии, как инфекционный мононуклеоз, другие вирусные инфекции, такие, как грипп, вирусный гепатит, корь, вторичный сифилис и инфекция, вызванная вирусом герпеса. Для правильной диагностики необходимо тщательно собрать анамнез и провести лабораторное исследование. Методы лабораторной диагностики острого

ретровирусного синдрома, помимо прочего, включают установление антигена p24 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Данный антиген, так же, как и другие вирусные антигены, можно установить иммуноферментным методом, но лучше - при помощи иммуноблота. Однако, более информативным индикатором является наличие вирусной РНК в плазме крови. Вирусную РНК можно установить на основе полимеразной цепной реакции. Антитела к вирусным РНК, как правило, не удается обнаружить в течение первых 2-6 недель антиретровирусного синдрома. Поэтому стандартный иммуноферментный анализ не рекомендуется применять в целях лабораторной диагностики острого ретровирусного синдрома (Goudsmit, De Wolf, Paul, et al.,1986; Henrard, Phillips, Windsor, et al.,1994; Kessler, Blaauw, Spear, et al.,1987).

Значительный интерес в последнее время представляет лечение острого ретровирусного синдрома при помощи комбинированной антиретровирусной терапии. Однако пока нет никаких доказательств того, что ранняя антиретровирусная терапия способна каким-либо образом повлиять на дальнейшее течение инфекционного процесса (Finzi, Hermankova, Pierson, et al.,1997; Rosenberg, Billingsley, Caliendo, et al.,1997).

9.4 Асимптоматическая стадия и ранние клинические симптомы ВИЧ-инфекции

Как указывалось выше, несмотря на отсутствие клинических симптомов, вирусная репликация продолжается в течение всего латентного периода. При этом имеет место прогрессивное снижение функции иммунной системы. Обычно, при уменьшении числа CD4⁺ лимфоцитов ниже уровня 500 клеток на микролитр крови, больные начинают проявлять признаки и симптомы оппортунистических состояний. В отличие от концентрации CD4⁺ лимфоцитов – основного прогностического индикатора ВИЧ-инфекции, клинические симптомы на данной стадии не имеют существенного прогностического значения.

Генерализованная лимфаденопатия

Данный симптом является одним из наиболее ранних клинических проявлений ВИЧ-инфекции – он характеризуется симметричным увеличением лимфоузлов в двух или более локализациях в течение 3-6 месяцев. Лимфаденопатия обнаруживается приблизительно, у 50-70 процентов ВИЧ-инфицированных. Наиболее часто поражаются передние и задние шейные, подчелюстные, затылочные и подмышечные лимфоузлы. Размеры увеличенных лимфоузлов достигают 0,5-2 сантиметров. Такое увеличение обусловлено фолликулярной гиперплазией в ответ на ВИЧ-инфекцию. При этом, на биопсии не обнаруживается присутствие патогенов.

Увеличенные лимфоузлы характеризуются дискретностью, упругостью и сохранением подвижности. Указанные изменения обычно не сопровождаются болью и напряжением ткани.

Генерализованная лимфаденопатия может наблюдаться практически в любой стадии ВИЧ-инфекции, однако сама по себе она не имеет никакого прогностического значения. Причем, клиническое течение ВИЧ-инфекции у лиц с лимфаденопатией существенно не отличается от лиц с отсутствием лимфаденопатии (Murray, Godbold, Jurica, Roberts, 1989; Osmond, Chaisson, Moss, et al.,1987). Прогностическим

признаком, свидетельствующем о начале более агрессивной стадии болезни, скорее является ослабление степени лимфаденопатии, дегенерация зародышевых центров и уменьшение размеров лимфоузлов. Причем, у больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, лимфоузлы могут вновь начать увеличиваться по мере восстановления содержания Т-лимфоцитов.

Наиболее важной патологией, с которой следует дифференцировать генерализованную лимфаденопатию, является аденопатическая форма саркомы Капоши. В более поздних стадиях данный синдром следует дифференцировать от лимфомы, туберкулезной лимфаденопатии, системного грибкового поражения, токсоплазмоза и бациллярного ангиоматоза (Bottles, McPhaul, Volberding, 1988). Также необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими патологиями, как саркоид, вторичный сифилис и лимфогранулематоз.

Большинство пациентов не нуждаются в инвазивных методах диагностики. Однако в определенных случаях, в частности, в целях дифференциальной диагностики, можно рекомендовать аспирацию содержимого лимфоузла и гистологическое исследование биоптата. Иногда такое исследование позволяет установить специфический воспалительный процесс или малигнизацию. Однако характерные особенности генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции ограничены лишь такими проявлениями, как экспансия зародышевых центров, гиперплазия и нарушение архитектуры. Указанные изменения весьма неспецифичны, хотя и являются результатом активной вирусной репликации, происходящей в фолликулярных клетках лимфоузлов (Abrams, 1986; Pantaleo, Graziosi, Demarest, et al., 1993).

Астенизация, а также ранние неврологические и эндокринные расстройства

Помимо генерализованной лимфаденопатии, асимптоматическая фаза ВИЧ-инфекции может характеризоваться астенизацией, которая может продолжаться в течение многих месяцев и лет, вплоть до начала развития оппортунистических инфекций. Астенизация может характеризоваться быстрой утомляемостью, потерей интереса к работе и повседневным занятиям, а также субфебрильной температурой и периодической ночной лихорадкой. Астенический синдром в асимптоматической фазе развивается не у всех ВИЧ-инфицированных, и частоту ее распространения достаточно трудно установить. Дифференциальную диагностику астенического синдрома необходимо проводить с эндокринными нарушениями, анемией, психологическими и психиатрическими нарушениями.

Следует отметить, что астенизацию важно дифференцировать от тревоги и депрессии, вызываемой известием о диагнозе ВИЧ-инфекции. Кроме того, депрессивные состояния часто наблюдаются у потребителей инъекционных наркотиков, которые предъявляют жалобы на многочисленные соматические расстройства, ассоциированные с синдромом отмены.

Для ВИЧ-инфицированных на ранней стадии характерно развитие множества неврологических нарушений, которые могут проявляться спустя несколько дней или месяцев после первичной ВИЧ-инфекции. Ранние неврологические нарушения включают такие, как асептический менингит, менингоэнцефалит, атаксическая нейропатия, острый рабдомиолиз, синдром Гиллэйн-Барре, острая миелопатия, синдром, подобный множественному склерозу, острый брахиальный неврит, паралич лицевого нерва, а также острый менингоградикулит (Berger, Sheremata, Resnick, et al., 1987; Calabresse, Proffitt, Levin, et al., 1987; Carne, Tedder, Smith, 1985; Castellanos,

Mallada, Ricart, Zabala, 1994; Chariot, Ruet, Authier, et al., 1994; Denning, Anderson, Rudge, Smith, 1987; Ho, Sarngadharan, Resnick, et al., 1985; Hollander, Stringari, 1987; Maimvail, Svennerholm, et al., 1986; Paton, Poly, Gonnaud, 1990; Wiselka, Nicholson, Ward, Flower, 1987). Наличие таких неврологических синдромов у групп риска указывает на необходимость тестирования на ВИЧ-инфекцию.

ВИЧ-инфекция также может характеризоваться рядом метаболических и эндокринных расстройств. В частности, иногда отмечают такие проявления, как гипогонадизм, сопровождающийся снижением уровней тестостерона и/или дигидротестостерона. Причем гипогонадизм может наблюдаться как у мужчин, так и женщин. Часто наблюдающаяся потеря в весе, особенно в развившейся стадии болезни, может быть ассоциирована с повышенным содержанием в крови катаболического белка миостатин-иммунореактивного протеина. Однако в большинстве случаев потеря в весе, скорее, связана с белково-энергетической недостаточностью, которая особенно выражена при развитии оппортунистической инфекции и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и СПИДа (Beaugerie, Carbonnel, Carrat, 1998; Dobs, Dempsey, Ladenson, et al., 1988; Gonzalez-Cadavid, Taylor, Yarasheski, et al., 1998; Grunfeld, Feingold, 1992; Macallan, Noble, Baldwin, et al., 1995; Sattler, Briggs, Antonipillai, et al., 1998; Strawford, Hellerstein, 1998; Kotler, 1994).

Герпетическая инфекция

Данное состояние наблюдается у 10-20 процентов ВИЧ-инфицированных. Оно вызывается вирусом *varicella-zoster* и является одним из первых признаков иммунодефицита (Friedman-Kien, Lafleur, Gendler, et al., 1986; Quinnan, Masur, Rook, et al., 1984). В более поздние периоды инфекции рекуррентная герпетическая инфекция наблюдается несколько реже – у 5-10 процентов больных (Buchbinder, Katz, Hessol, et al., 1992; Cohen, Beltrani, Grossman, 1988; Glesby, Moore, Chaisson, 1993; Grossman, Grossman, 1993; Melbye, Grossman, Goedert, et al., 1987).

Следует отметить, что клинические проявления реактивации герпетической инфекции не являются настолько выраженными, как это наблюдается при других иммунодефицитных состояниях. В частности, при ВИЧ-инфекции редко наблюдаются висцеральные герпетические поражения. Другой особенностью является то, что при ВИЧ-инфекции часто наблюдается реактивация кожных поражений, вызываемых *Varicella-Zoster*.

Еще до начала появления кожной сыпи реактивация может характеризоваться кожным зудом и незначительной болезненностью вдоль ребер. Характерными признаками герпетического поражения являются болезненные эритематозные папулы, которые в последующем везикулируются и изъязвляются с образованием пустул. Хронические герпетические узлы могут гранулироваться, становясь плотными и выпуклыми.

Поражения ротовой полости

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции нередко обнаруживаются поражения ротовой полости в виде афтозного стоматита (рис 9.5) и язвенных изменений грибковой природы, а также лейкоплакии. Ряд исследований продемонстрировал ассоциацию поражений ротовой полости с повышенным риском развития клинических проявлений СПИДа (Feigal, Katz, Greenspan, et al., 1991; Klein, Harris, Small, et al., 1984; Royce, Luckmann, Fusaro, et al., 1991).



Рисунок 9.5. Афтозный стоматит у ВИЧ-инфицированного больного.
(Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-6, стр 1553, Elsevier Inc.*)

Наиболее частым грибковым возбудителем поражений ротовой полости у ВИЧ-инфицированных является *Candida albicans*, хотя и другие возбудители, такие, как *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и *Candida krusei*, могут играть определенную роль. Основным клиническим проявлением грибкового поражения является псевдомембранозный кандидиаз, который характеризуется наличием белесоватого «творожного» экссудата на поверхности мягкого нёба, миндалинах и боковых поверхностях ротовой полости. Реже поражаются язык и твердое нёбо. При этом поражение носит скорее атрофический характер без характерного экссудата.

Диагноз грибковых поражений ротовой полости ставится на основании клинической картины и микроскопического исследования соскоба пораженной слизистой. Культуральное исследование соскобов обычно не имеет смысла, поскольку многие лица могут проявлять положительные результаты на *Candida* и в отсутствие клинических проявлений (Greenspan, Greenspan, 1996; Weinert, Grimes, Lynch, 1996).

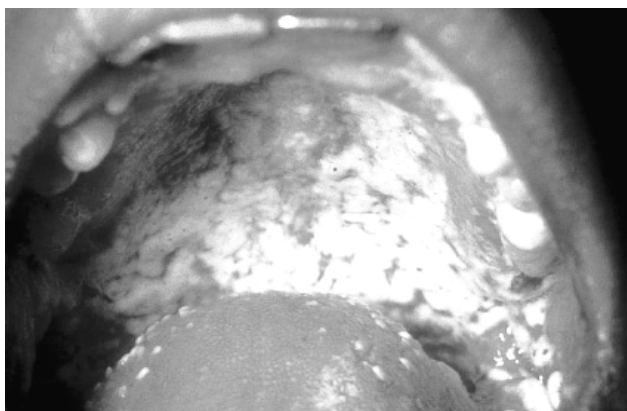


Рисунок 9.6. Кандидоз ротовой полости ВИЧ-инфицированного больного с наличием типичного белесоватого «творожного» экссудата на поверхности мягкого нёба.
(Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-7, стр 1554, Elsevier Inc.*)

Лейкоплакия ротовой полости у ВИЧ-инфицированных была впервые описана в 1984 году Greenspan и коллегами (Greenspan, Greenspan, Conant, et al., 1984). Она характеризуется нитевидным поражением слизистой ротовой полости белесоватого

цвета с частой локализацией на латеральной поверхности языка. Данное проявление ВИЧ-инфекции может свидетельствовать о развитии иммунодефицита. Оно обусловлено вирусом Эпштейна-Барра, который способен поражать эпителий кератинизированных клеток (Greenspan, Greenspan, Lennette, et al., 1985). Лейкоплакия ротовой полости не проявляется выраженными симптомами, хотя поражения больших размеров могут повлиять на вкусовые ощущения и вызывать дискомфорт во время приема пищи. Отмечается временный эффект от применения таких противовирусных препаратов, как ацикловир, ганцикловир, а также при использовании подофиллина и изотретиноина.

Достаточно распространенной формой поражения ротовой полости у ВИЧ-инфицированных являются афтозные язвочки. Считается, что их этиология связана с вирусом *Herpes simplex* 1 и 2 типов. Афтозные язвочки бывают весьма болезненными; они характеризуются небольшими изъязвлениями с эритематозной основой и локализуются на губах, деснах и твердом нёбе. При локализации на задней поверхности ротоглотки они могут вызвать болезненность и затруднения при глотании. Эпизоды афтозных язв могут продолжаться в течение нескольких недель. Местные анестетики обеспечивают немедленный, хотя и непродолжительный обезболивающий эффект. Недавно было установлено терапевтическое действие стероидов, а также талидомида, который способен подавлять действие цитотоксических цитокинов (Jacobson, Greenspan, Spritzler, et al., 1997; Paterson, Georghiou, Allworth, et al., 1995).

Тромбоцитопения и другие ранние клинические проявления ВИЧ-инфекции

Тромбоцитопения может явиться одним из проявлений ВИЧ-инфекции, однако она редко приводит к серьезным кровотечениям. Она, скорее всего, обусловлена прямым цитотоксическим эффектом вируса ВИЧ на мегакарициты. Показано, что антиретровирусная терапия способна восстанавливать уровень тромбоцитов. Наиболее эффективным является комбинированное использование внутривенного введения иммуноглобулина с приемом глюкокортикоидов с последующим добавлением зидовудина (Fauci and Lane, 2000).