

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СПИДе

В данной главе дается описание неврологических и опухолевых нарушений, характерных для ВИЧ-инфекции, в частности, ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии, саркомы Капоши, иммунобластической лимфомы и других патологий, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

Клинические признаки неврологических нарушений наблюдаются у 39-70 процентов лиц, инфицированных вирусом ВИЧ. Однако патологоанатомические исследования позволили установить наличие неврологических нарушений у более 90 процентов больных СПИДом. Неврологические нарушения могут быть обусловлены первичной ВИЧ-инфекцией, оппортунистическими инфекциями, а также токсическим воздействием антиретровирусных препаратов. У 30 процентов ВИЧ-инфицированных первичная ВИЧ-инфекция может характеризоваться такими синдромами, как деменция, нейропатия и миелопатия. Причем, неврологические нарушения, обусловленные первичной ВИЧ-инфекцией, наблюдаются приблизительно в три раза чаще, чем нарушения центральной нервной системы, связанные с оппортунистическими процессами, такими, как опухолевые процессы в головном мозгу, первичная лимфома центральной нервной системы, токсоплазмоз, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция, сифилис, а также инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*. (Bacellar, Munoz, Miller, et al., 1994; Budka, 1991; Gabuzda, Hirsch, 1987; Levy, Bredesen, Rosenblum, 1985; Nakagawa, et al., 1997; Snider, Simpson, Nielsen, et al., 1983; Wachtel, Piette, Mor, 1992).

Неврологические нарушения имеют место практически на всех стадиях ВИЧ-инфекции и могут иметь характер воспаления, демиелинизации и дегенерации. Среди множества патологических нарушений, наблюдающихся при ВИЧ-инфекции, лишь энцефалопатия (деменция, ассоциированная со СПИДом) относится к СПИД-индикаторным болезням (см. таблицу 8.5. в главе 8).

Спектр неврологических нарушений, наблюдающийся при ВИЧ-инфекции, тесно ассоциирован с клиническими стадиями инфекции и степенью развития иммунодефицита. Например, монофазные воспалительные и аутоиммунные нарушения являются доминирующими на начальной стадии сероконверсии, в то время как оппортунистические нарушения чаще наблюдаются на стадии развития иммунодефицита.

Помимо неврологических нарушений, для ВИЧ-инфекции характерно развитие многообразных онкологических состояний и предопухолевых состояний. О том, что частота опухолей увеличивается по мере развития иммунодефицита, было известно достаточно давно (Frizzera, Rosai, Dehner, et al., 1980; Harwood, Osoba, Hofstader, et al., 1979; Hoover, Fraumeni, 1973). Как показано на рисунке 12.1, развитие различных неврологических симптомов при СПИДе ассоциируется со степенью иммунодефицита, определяемого по концентрации CD4 клеток. Например, уже на ранних стадиях иммунодефицита может наблюдаться асептический менингит и моноевриты. Такие проявления как деменция и дистальная сенсорная полиневропатия являются проявлениями более поздних стадий иммунодефицита.

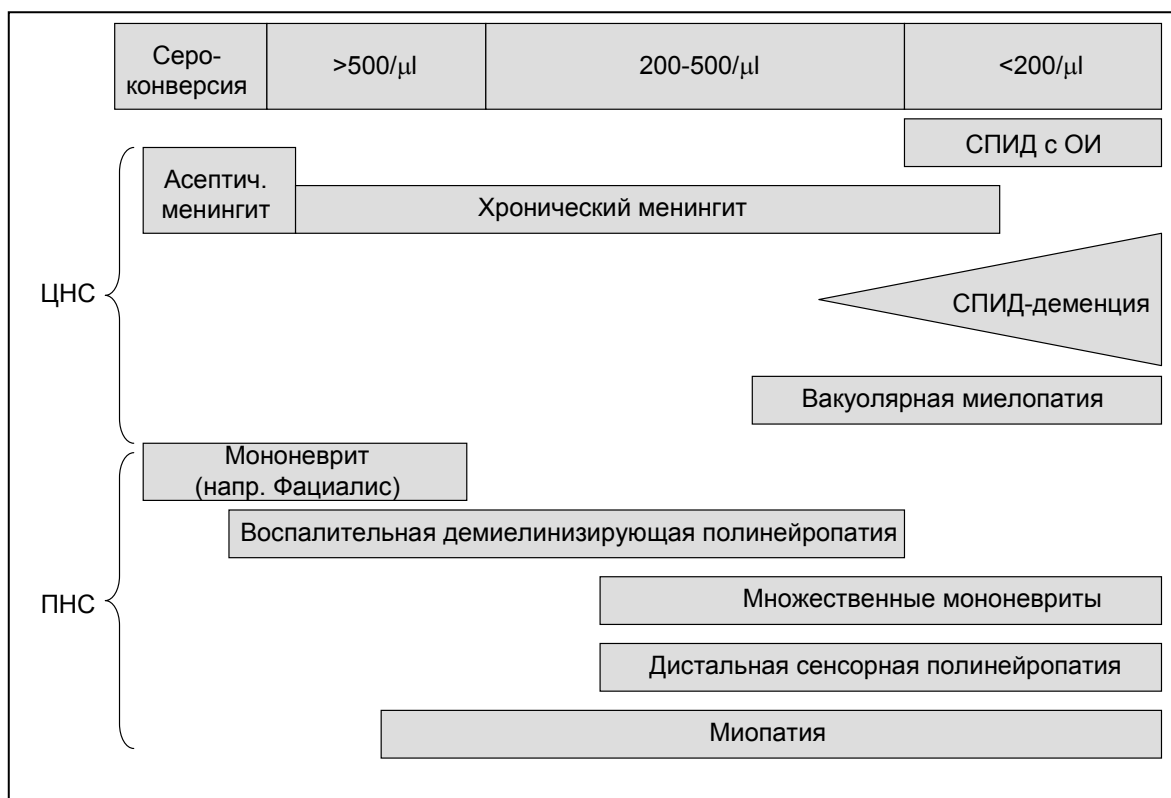


Рисунок 12.1. Развитие различных неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции в зависимости от степени иммунодефицита, оцениваемого по уровню CD4-клеток в крови. (Заимствовано из *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 120-6, стр 1597, Elsevier Inc.*)

Существуют эпидемиологические особенности опухолей, ассоциированных с иммунодефицитом, в частности с ВИЧ-инфекцией. Спектр опухолевых процессов обусловленных нарушениями клеточного иммунного ответа, обычно включает саркому Капоши и неходжкинскую лимфому (НХЛ). Указанные состояния были квалифицированы в качестве СПИД-индикаторных болезней (см. таблицу 8.5. в главе 8). В последующем, к СПИД-индикаторным опухолям стали относить первичную лимфому центральной нервной системы, инвазивный рак шейки матки (Centers for Disease Control, 1985). Помимо указанных видов неоплазии, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией могут быть также болезнь Ходжкин (лимфогранулематоз), лейомиосаркома у детей, рак кожи, слизистой ротовой полости, яичка, анальной области, шеи и головы, и, возможно, рак легких. Указанные нарушения вносят определенный вклад в смертность ВИЧ-инфицированных, однако они пока не включены в список СПИД-индикаторных болезней (Biggar, Rabkin, 1996; Friedman-Kien, Laubenstein, Rubinstein, et al., 1982; Lyter, Bryant, Thackeray, et al., 1995; Melbye, Rabkin, Frisch, Biggar, 1994; Ravalli, Chabon, Khan, 1989; Remick, 1996; Tirelli, Vaccher, Sinicco, et al., 1989; Volm, Von Roenn, 1996; Ziegler, Templeton, Vogel, 1984).

12.1 Патогенез неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции

Неврологические нарушения у ВИЧ-инфицированных возникают либо в результате оппортунистических инфекций и опухолей, либо в связи с прямым действием вируса ВИЧ и его продуктов. Относительно последнего, вирус обнаруживался в головном мозгу и цереброспинальной жидкости вне зависимости от присутствия нейропсихических нарушений. Основными типами клеток головного мозга, которые

чаще инфицируются, являются клетки моноцитарно-макрофагального происхождения, включая моноциты, мигрировавшие в головной мозг из периферической крови, а также оседлые клетки микроглии головного мозга. Проникновение вируса ВИЧ в головной мозг отчасти связано со способностью инфицированных и активированных макрофагов индуцировать прилипание к эндотелию головного мозга таких молекул, как E-селектин и молекулы VCAM-1 (Chiodi, Albert, Olausson, 1988; Davis, Hjelle, Miller., 1992; Ghiodi, Asjo, Fanyo, et al., 1986; Gonzalez-Scarano, Kolson, Albright, 1998; Goudsmit, de Wolf, Paul, 1986; Ho, Rota, Schooley., 1985; Hollander, Levy, 1987; Levy, Shimabukuro, Hollander, et al. 1985; Marshall, Brey, Cahill, et al., 1988; McArthur, Cohen, Farzadegan., 1988; Resnick, Berger, Shapshak, Tourtellotte, 1988; Resnick, Dimarzo-Veronese, Schupbach., 1985).

Показано, что вирусы, изолированные из головного мозга, проявляют более выраженный тропизм к макрофагам/моноцитам по сравнению с Т-лимфоцитами. Пока не существует каких-либо доказательств того, что, помимо моноцитов/макрофагов, вирус ВИЧ способен инфицировать другие клетки головного мозга, такие, как астроциты и нейроны.

ВИЧ-инфицированные лица проявляют морфологические нарушения белого вещества головного мозга, а также потерю нейронов. Причем, маловероятно, что прямое инфицирование играет сколько-нибудь важную роль в данном явлении. Скорее всего, эти нарушения связаны с действием токсинов, вырабатываемых инфицированными моноцитами, инфильтрирующими головной мозг. Нейротоксины вырабатываются моноцитами вследствие инфекции и иммунной активации. Показано, что такие нейротоксины способны разрушать нейроны головного мозга посредством рецептора NMDA (*N*-methyl-D-aspartate). Кроме того, вирусный протеин gp120, сбрасываемый инфицированными моноцитами в процессе инфицирования вирусом ВИЧ, способен вызывать нейротоксичность путем блокирования функции важного клеточного регулятора – вазоактивного интестинального пептида (VIP), а также путем повышения уровня внутриклеточного кальция и снижения уровня фактора роста нервов в коре головного мозга. Кроме того, ряд цитокинов, продуцируемых моноцитами, способны оказывать прямой или опосредованный нейротоксический эффект. К таким цитокинам относятся: TNF α , IL-1, IL-6, TGF β , INF γ , фактор активации тромбоцитов и эндотелин. Наконец, активация моноцитарных клеток может вызывать повышение продукции эйкозаноидов и хинолиновой кислоты, которые обладают нейротоксичностью (Fauci and Lane, 2000).

Астроциты могут играть определенную роль в нейропатогенезе ВИЧ-инфекции. В частности, в головном мозгу у ВИЧ-инфицированных может диагностироваться реактивный глиоз или астроцитоз. При этом показано, что TNF α и IL-6 способны индуцировать пролиферацию астроцитов. Было также предположено, что астроциты способны подавлять выработку макрофагами нейротоксинов. Наконец, вероятность того, что вирус ВИЧ вовлечен в патогенез неврологических нарушений, доказывается тем фактом, что нейропсихические расстройства у больных ВИЧ эффективно купируются путем использования антиретровирусной терапии. Это особенно выражено у детей.

Вирус ВИЧ изолируется из цереброспинальной жидкости больных, как с симптоматическими, так и асимптоматическими нарушениями. Причем, вирус может выделяться задолго до начала появления признаков иммуносупрессии, хотя в цереброспинальной жидкости уже имеют место такие нарушения, как повышенное содержание лимфоцитов, иммуноглобулинов и протеина. Важнейший вопрос,

требующий выяснения - каков механизм, запускающий ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию (деменцию), являющуюся кардинальным клиническим проявлением СПИДа (Chiodi, Albert, Olausson, 1988; Ghiodi, Asjo, Fanyo, et al., 1986; Goudsmit, de Wolf, Paul, 1986; Ho, Rota, Schooley, 1985; Hollander, Levy, 1987; Levy, Shimabukuro, Hollander, et al., 1985; Marshall, Brey, Cahill, et al., 1988; McArthur, Cohen, Farzadegan, 1988; Resnick, Dimarzo-Veronese, Schupbach, 1985).

12.2 ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия и деменция

Как указывалось выше, единственным неврологическим нарушением, относящимся к категории СПИД-индикаторных болезней, является ВИЧ-энцефалопатия или ВИЧ-ассоциированная деменция (American Academy of Neurology AIDS Task Force, 1991; Navia, Cho, Petito, Price, 1986).

Энцефалопатия при ВИЧ-инфекции характеризуется спектром проявлений, основным из которых является деменция – или нарушение познавательной функции, которая, как правило, имеет место на поздних стадиях инфекционного процесса. Причем, познавательные нарушения в значительной степени отличаются от таковых при болезни Альцгеймера, но в некоторой степени напоминают нарушения, наблюдающиеся при Паркинсонизме или болезни Хантингтона. Наиболее частыми проявлениями являются снижение способности к концентрации, забывчивость, затруднения при чтении, а также трудности при выполнении усложненных умственных нагрузок. Больные стараются компенсировать указанные недостатки путем записывания назначений и планируемых мероприятий. Кроме того, могут иметь место жалобы на раздражительность, безразличие, отсутствие мотивации и желания к общению. Объективные неврологические признаки могут характеризоваться нарушением равновесия и походки, тремором, а также дискоординацией движений верхних конечностей. Более поздними проявлениями являются нарушения моторики кишечника и мочевыводящих путей (Marder, Liu, Stern, 1995; Navia, Jordan, Price, 1986; Stern, Liu, Marder, 1995).

Энцефалопатия является одним из наиболее распространенных нарушений, перспектива развития которого вызывает серьезную тревогу ВИЧ-инфицированных. Вероятность развития деменции с выраженными познавательными нарушениями составляет 10-20 процентов среди ВИЧ-инфицированных. Развитие деменции более вероятно на поздних стадиях инфекции с выраженным иммунодефицитом. Однако определенные признаки умственных нарушений имеют место также и на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, что может отразиться на работоспособности больных. Следует отметить, что развитие деменции является одним из важных клинических факторов, ведущих к смерти больных СПИДом (Albert, Marder, Dooneief, et al., 1995; Ellis, Deutsch, Heaton, et al., 1997; Mayeux, Tang, Toca, et al., 1993; Selnes, Galai, Bacellar, et al., 1995).

Поскольку больные СПИДом часто относятся к группам риска и, в особенности, к потребителям инъекционных наркотиков, клиническую оценку важно начинать с дифференциации неврологических нарушений и установления вероятности воздействия наркотических, токсических веществ, депрессантов или алкоголя. Кроме того, важно установить вероятность психиатрической патологии, которая может быть независимой от ВИЧ-инфекции. Помимо оценки неврологического статуса, показано лабораторное исследование, главным образом в целях дифференциальной диагностики, оценки электролитного баланса, функции печени и щитовидной железы,

а также серологической диагностики сифилиса и установления инфекции криптококками и токсоплазмой. Сложные инструментальные методы исследования, такие, как компьютерная томография (КТ) и ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), показаны в целях дифференциации опухолевых поражений головного мозга, часто характеризующихся быстрым прогрессированием заболевания. ВИЧ-инфекция на поздних стадиях часто характеризуется церебральной атрофией, а также определенными фокальными изменениями. Также возможно проводить лабораторное исследование спинномозговой жидкости для того, чтобы исключить такие процессы, как нейросифилис или хронический менингит.

Хотя и не существует эффективной терапии ВИЧ-энцефалопатии, есть ряд оснований полагать, что антиретровирусная терапия способствует уменьшению тяжести симптомов ВИЧ-энцефалопатии. Однако, следует учитывать, что больные с неврологическими нарушениями в большей степени подвержены побочным эффектам антиретровирусных препаратов.

12.3 Судороги, нейрососудистые нарушения и периферическая нейропатия

Судороги

Судороги довольно часто имеют место при ВИЧ-инфекции. Они могут явиться следствием оппортунистических инфекций, неоплазм и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. Причем, отмечается сниженный порог чувствительности к возникновению судорог, что, скорее всего, обусловлено нарушенным электролитным балансом. Чаще отмечаются полные судороги по сравнению с частичными судорогами. Причинами судорог могут оказаться токсоплазмоз, криптококковый менингит, первичная лимфома головного мозга и цереброваскулярные нарушения. Для купирования рекомендуется начинать терапию фенобарбиталом и продолжать другими противосудорожными препаратами. (Holtzman, Kaku, So, 1989; Wong, Suite, Labar, 1990).

Нейрососудистые нарушения

ВИЧ-инфицированные имеют повышенный риск развития нейрососудистых нарушений, основными причинами которых являются кардиоэмболизм и фокальные окклюзии кровеносных сосудов в результате разнообразных инфекционных процессов. Патогенами оппортунистических инфекций, которые, вероятнее всего, ассоциируются с нейрососудистыми поражениями, являются следующие: цитомегаловирус, вирус герпеса, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*. Кроме того, считается, что сам по себе вирус ВИЧ так же, как и ВИЧ-ассоциированная лимфома, способны вызывать нейрососудистые нарушения.

В отличие от церебральных и субарахноидальных кровотечений, у ВИЧ-инфицированных нарушения коронарных сосудов сердца встречаются довольно часто в результате эмболий. Кроме того, для больных СПИДом характерны многочисленные гематологические нарушения, которые предрасполагают к состоянию гиперкоагуляции, ассоциированные с присутствием антифосфолипидных антител и низкими уровнями белков С и S. Важным обстоятельством является повышенный риск атеросклероза у больных, принимающих антиретровирусную

терапию ингибиторами протеаз, побочным эффектом которых является гиперлипидемия. (Bissuel, Berruyer, Causee, et al., 1987; Cuadrado, Guerrero, Asenjo, et al., 1988; Dube, Holtom, Larsen, 1992; Kieburtz, Eskin, Ketonen, Tuite, 1993; Mizusawa, Hirano, Llena, Shintaku, 1988; Morgello, Block, Price, Petito, 1988; Naimi, Plancherel, Bosser, et al., 1990; Park, Belman, Kim, 1990; Pinto, 1996; Roldan, Moskowitz, Hensley, 1987; Tyler, Sandberg, Baum, 1994).

Периферическая нейропатия

У ВИЧ-инфицированных встречаются многочисленные нейромышечные нарушения, включая демиелинизированную нейропатию, васкулярную нейропатию и миопатию. Наиболее частым нарушением является дистальная чувствительная нейропатия, проявляющаяся болевыми симптомами, нарушениями и снижением чувствительности (Bacellar, Munoz, Miller, et al., 1994; Fuller, Jacobs, Guiloff, 1993). Как правило, симптомы начинаются со стопы и ограничиваются дистальными конечностями. Они проявляются при ходьбе, но с прогрессированием могут наблюдаться и в состоянии покоя, и даже ощущаться при контакте с постельным бельем. Симптомы обычно бывают более выраженными в вечернее время. Они напоминают симптомы, характерные для токсической дистальной чувствительной нейропатии, наблюдающиеся при диабете и алкогольной интоксикации.

Периферическая нейропатия, как правило, не требует серьезных терапевтических вмешательств, за исключением случаев, когда больные жалуются на сильную боль, которая сопровождается нарушением трудоспособности и ухудшением качества жизни пациентов. Для лечения применяют различные терапевтические режимы, которые обычно разрабатываются эмпирически для конкретного больного. Например, некоторые больные могут оказаться восприимчивыми к низким концентрациям преднизолона, особенно когда симптомы возникают в результате сосудистых нарушений. Довольно часто применяют трициклические антидепрессанты в возрастающей дозировке. Иногда рекомендуется применение противосудорожных и антиаритмических препаратов. В последнее время показана эффективность новых препаратов, таких, как рекомбинантный фактор роста и ламотригин – противосудорожное средство (Bradley, Verma, 1996; Cleary, Fowler, Weissman, et al., 1993; Kieburtz, Yiannoutsos, Simpson, 1997; Simpson, Dorfman, Olney, et al., 1997; Wilson, Cleary, 1996).

Важно отметить ассоциацию дистальной нейропатии с побочными эффектами таких антиретровирусных препаратов, как зальцитабин, ламивудин и ставудин (см. главу 14, Антиретровирусная терапия). Нейротоксический эффект ингибиторов протеаз пока не установлен (Abrams, Goldman, Launer, et al., 1994; Berger, Arezzo, Schaumburg, et al., 1993; Blum, Dal Pan, Feinberg, et al., 1996; Cupler, Dalakas, 1995; Kieburtz, Seidlin, Lambert, et al., 1992). В тех случаях, когда нейропатия является результатом действия антиретровирусных препаратов, необходимо временно прекратить их применение. Как правило, симптомы постепенно исчезают, после чего рекомендуется назначение препаратов в несколько сниженных дозах.

12.4 Саркома Капоши

Саркома Капоши была впервые описана в 1872 году немецким врачом Моритцем Капоши и долгое время считалась редкой болезнью. Она встречалась, в основном, среди пожилых людей - выходцев из Восточной Европы и Средиземноморья, и характеризовалась, в основном, поражением кожи нижних конечностей (Braun, 1982; Karosi M., 1894; Koebner, 1909).

В начале 1970-х годов саркома Капоши неожиданно стала приобретать необычные черты, часто наблюдаясь среди молодых людей, подвергавшихся трансплантации органов и тканей с последующей иммуносупрессивной терапией (Harwood, Osoba, Hofstader, et al., 1979). В начале 1980-х годов медицинская общественность заинтересовалась особенностями течения саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом. В частности, у больных СПИДом болезнь нередко наблюдалась в более молодом возрасте, ее течение было более агрессивным, и она характеризовалась быстрой диссеминацией опухоли.

Важной эпидемиологической характеристикой саркомы Капоши является то, что она достаточно редко наблюдается среди потребителей инъекционных наркотиков, но чаще наблюдается среди гомосексуалистов – больных СПИДом. Результаты множества когортных исследований позволяют считать, что в последние годы частота саркомы Капоши, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, имеет выраженную тенденцию к снижению (Beral, Peterman, Berkelman, Jaffe, 1990; Buchbinder, Vittinghoff, Colfax, Holmberg, 1998; Des Jarlais, Stoneburner, Thomas, 1987; Jacobson, 1998; Jones, Hanson, Ward, 1998; Mitsuyasu, Groopman, 1984; Ruiz, Ganz, Post, et al., 1994; Safai, 1987).

Патогенез саркомы Капоши

Саркома Капоши представляет собой одно из оппортунистических состояний, характерных для ВИЧ-инфекции. В отличие от оппортунистических инфекций, возникновение саркомы Капоши необязательно связано со снижением уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Другой особенностью является то, что саркома Капоши не является результатом неопластической трансформации клеток, и по указанной причине она не относится к категории истинных сарком. Она, вероятнее всего, имеет сосудистое происхождение, и по гистологии напоминает эндотелиальные клетки, а также клетки гладкой мускулатуры сосудов. Возникновение и распространение саркомы Капоши опосредованы цитокинами, такими, как TNF α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF, фактор роста фибробластов и онкостатин М. Также показано, что глюкокортикоиды обладают стимулирующим эффектом, в то время как хорионический гонадотропин, наоборот, подавляет рост клеток саркомы Капоши (Dorfman, 1984; McNeil, 1997; Green, Beckstead, Lozada-Nur, et al., 1984).

Диспропорциональная распространенность саркомы Капоши среди мужчин гомосексуалистов, зараженных ВИЧ, по сравнению с другими ВИЧ-инфицированными, послужило основанием заключить, что существует другой фактор, помимо вируса ВИЧ, способный вызывать развитие данного состояния. Причем, этот фактор, вероятнее всего, передается половым путем. В 1994 году данный фактор был идентифицирован при помощи специального молекулярно-биологического теста. Им оказался вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (HHV)-8. Предполагается, что развитие саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных происходит в результате комбинации процессов иммунной активации, секреции цитокинов и инфицирования вирусом герпеса HHV-8 (Chang,

Cesarman, Pessin, et al., 1994; Humphrey, O'Brien, Newcomb, et al., 1996; Kedes, Operskalski, Busch, et al., 1996; Miles., 1996; Monini, de Lellis, Fabris, et al., 1996; Nickoloff, Foreman., 1996; Schalling, Ekman, Kaaya, et al., 1995; Soulier, Grothet, Oksenhendler, et al., 1995; Whitby, Howard, Tenant-Flowers, et al., 1995).

Клиническая картина Саркомы Капоши

Саркома Капоши является диссоциированной опухолью со множеством единичных сосудистых узлов, расположенных на коже, слизистых и висцеральной поверхности. Клинически саркома Капоши может проявляться на любой стадии ВИЧ-инфекции, независимо от уровня CD4 лимфоцитов. Болезнь может начинаться незаметно, исподволь, с вовлечением лишь кожи и лимфоузлов. Начальное поражение может характеризоваться лишь незначительным красно-фиолетовым узлом на коже или бесцветным узлом на слизистой ротовой полости, а также увеличенными лимфоузлами. Красноватый оттенок связан с тем, что саркома является сосудистой опухолью и проявляется накоплением эритроцитов, которые впоследствии разрушаются, изменяя цвет саркоматозных узлов от красноватого на зеленовато-желтый (по типу синяка).

Часто поражаются обнаженные участки кожи (кончик носа или периорбитальная зона – вокруг глаз), и отмечается определенная связь с травматическими поражениями (феномен Кёбнера). Саркома Капоши часто поражает подошвенную поверхность стопы, но редко ладони. Частой локализацией является медиальная поверхность верхней части бедра. Саркоматозные узлы варьируют в размерах от 0,5 до 2 сантиметров в диаметре, и могут быть либо дискретными, либо слитыми, проявляться в виде возвышающихся на поверхности кожи макул, либо в виде типичных папулярных поражений. В результате слияния, саркоматозные узлы значительно увеличиваются в площади поражения, и могут вызывать лимфодэму (отек лимфоузлов), что обычно ведет к затруднениям при ходьбе или значительным дефектам на лице. На рисунке 12.2 представлена фотография саркоматозного узла на нижней конечности ВИЧ-инфицированного больного с расширенной площадью поражения.

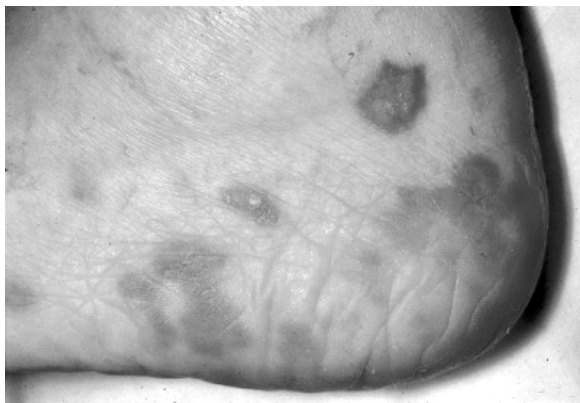


Рисунок 12.2. Кожные изменения у ВИЧ-инфицированного больного с Саркомой Капоши. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 117-10, стр 1556, Elsevier Inc.)

Как указывалось выше, помимо кожи и слизистых, саркома Капоши способна поражать висцеральные поверхности в основном желудочно-кишечного тракта и бронхо-легочных путей. Однако показано, что могут поражаться и многие другие органы, включая сердце и центральную нервную систему. Поражения желудочно-кишечного тракта могут проявляться кровотечениями (иногда интенсивными), а также нарушениями билиарного тракта в виде склерозирующего холангита.

Поражения легких - одна из основных причин смертности у ВИЧ-инфицированных с саркомой Капоши. Они обнаруживаются на рентгене в виде билатеральных инфильтратов в нижних долях с вовлечением корневых лимфоузлов, а также плевральными выпотами (рис 12.3). Симптоматика может включать лающий кашель, бронхоспазм и одышку. Особенно выраженными указанные симптомы становятся при развившемся иммунодефиците с низкой концентрацией CD4⁺ лимфоцитов (менее 100 клеток на мл крови). Важно отметить, что легочные поражения могут наблюдаться как при наличии, так и в отсутствие кожных саркоматозных узлов. При вовлечении легких прогрессирование саркомы Капоши ускоряется со средним сроком выживания от 2 до 6 месяцев (Davis, Henschke, Chamides, Westcott, 1987; Gill, Akil, Colletti, et al., 1989; Hanto, Gajl-Peczalska, Frizzera, et al., 1981; Kaplan, Hopewell, Jaffe, 1988).



Рисунок 12.3. Компьютерная томография грудной клетки ВИЧ-инфицированного больного с Саркомой Капоши. Видны билатеральные инфильтраты значительных размеров. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 118-2, стр 1572, Elsevier Inc.)

В отличие от большинства неопластических процессов, вовлечение лимфоузлов при саркоме Капоши не несет существенной прогностической нагрузки и не связано с метастазированием опухоли. Лимфоузлы могут вовлекаться на любой стадии процесса. В связи с этим традиционная классификация опухолей, основанная на вовлечении лимфоузлов и степени метастазирования, не приемлема в случае саркомы Капоши. Более рациональной представляется классификация, предложенная Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США, основанная на выделении групп больных в зависимости от степени распространения саркомы, вовлечения иммунной системы, а также присутствия системных поражений (таблица 12.1.).

Таблица 12.1. Стадии Саркомы Капоши, на основании классификации Национального института аллергии и инфекционных болезней США

Параметр	Высокий риск (Стадия 0): Все перечисленные характеристики	Слабый риск (Стадия 1): Любая из перечисленных характеристик
Опухоль	Ограничено кожей и/или лимфоузлами и/или минимальным распространением в ротовой полости	Отек или язвы, ассоциированные с опухолью; распространенные поражения ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, висцеральные поражения вне лимфоузлов
Иммунная система	CD4 ⁺ Т-лимфоциты >200/мкл крови	CD4 ⁺ Т-лимфоциты < 200/мкл крови
Системное поражение	Нет В-симптомов*; нет истории оппортунистических инфекций, неврологических нарушений, лимфомы или кандидоза ротовой полости	В-симптомы* присутствуют; наличие оппортунистических инфекций, неврологических нарушений, лимфомы или кандидоза ротовой полости

*Включает необъяснимую лихорадку, ночные поты, потерю в весе >10% или диарею в течение более 2 недель.

Диагностика саркомы Капоши ставится на основе визуального заключения, а при затруднении – на основе биопсии пораженного участка кожи. Гистологические признаки включают пролиферацию веретенообразных и эндотелиальных клеток,

инфильтрацию макрофагами, диапедез эритроцитов и их внесосудистое накопление. При висцеральном поражении диагностику ставят на основе эндоскопического исследования (гастродуоденоскопии и бронхоскопии). Однако биопсию следует проводить с осторожностью ввиду опасности неконтролируемого внутреннего кровотечения. Дифференциальную диагностику следует проводить с лимфомой, бациллярным ангиоматозом и туберкулезным поражением кожи.

Лечение саркомы Капоши

При назначении терапевтических вмешательств следует учитывать тот факт, что лишь 10 процентов ВИЧ-инфицированных больных с саркомой Капоши погибают вследствие данного заболевания, а большинство – в результате оппортунистической инфекции (Volberding, Kusick, Feigal, 1989). Кроме того, необходимо избегать методов терапии, которые ведут к дальнейшему нарушению иммунной системы, такие, как ионизирующая радиация и применение антиметаболитов. Саркому Капоши следует рассматривать в качестве системного заболевания, и поэтому, наряду с топическим введением препаратов, важно проводить системную антиретровирусную терапию.

Лечение обычно назначают тогда, когда саркоматозные узлы вызывают значительные косметические дефекты и дискомфорт. В указанных случаях применяют локальную иррадиацию и местное введение винбластина (при помощи туберкулинового шприца) или криотерапию с использованием жидкого азота. При этом важно отметить, что ВИЧ-инфицированные больные обычно проявляют повышенную чувствительность к побочным эффектам радиотерапии, которая у них может проявляться поражениями слизистых оболочек (Chak, Gill, Levine, et al., 1988; Hill, 1987; Newcomer, 1997).

Как указывалось выше, саркома Капоши является системным заболеванием, поэтому важно предусматривать внутривенную терапию противоопухолевыми препаратами (доксорубицин, этопозид, блеомицин, даунорубицин, винкристин), которые применяют в виде монотерапии или комбинированной терапии. Обычно рекомендуется применение монотерапии, в то время как комбинированная терапия предпочтительна при тяжелых случаях заболевания. В последние годы стали применяться приготовления этих средств, заключенных в липосомы для того, чтобы обеспечить более целенаправленный эффект (Доксил и Дауноксол). Часто эти лекарства приходится применять в комбинации с антиретровирусными препаратами (Gill, Wernz, Scadden, et al., 1996; Northfelt, Dezube, Thommes, et al., 1998; Northfelt, Dezube, Thommes, et al., 1997).

В последнее время особые надежды связывают с применением α -интерферона. Рекомендуется применение препарата в высоких дозах. Его эффективность для лечения саркомы Капоши более высока у больных с сохраненным иммунным статусом и с отсутствием оппортунистических инфекций (deWit, Schattenkerk, Boucher, et al., 1988; Groopman, Gottlieb, Goodman, et al., 1984; Kovacs, Lance, Masur, et al., 1987; Kristal, Nasca, Burnett, Mikl, 1988; Krown, 1987; Lane, Feinberg, Davery, et al., 1988; Real, Oettgen, Krown, 1986; Rios, Mansell, Newell, et al., 1985; Vaccher, Tirelli, Spina, et al., 1996; Volberding, Mitsuyasu, 1985; Volberding, Mitsuyasu, Golando, et al., 1987).

Относительно новыми подходами в лечении саркомы Капоши являются такие, как внутривенное введение натриевой соли порфимера (Photofrin), а также применение таксола (пальфитаксела), которые обладают выраженной антипролиферативной

активностью (Bernstein, Wilson, Summers, et al., 1995; Gill, Hadienberg, Espina, et al., 1995; Saville, Lietzau, Pluda, et al., 1995).

12.5 Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

О том, что у больных с иммунодефицитом часто развиваются лимфомы, было известно давно. Не исключением является СПИД, при котором лимфома развивается приблизительно у 6 процентов больных, что в 120 раз превышает уровень заболеваемости среди общего населения. Чаще всего лимфома возникает при развившемся иммунодефиците (уровне CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 на микролитр крови), причем существует определенная корреляция частоты лимфом со степенью иммунодефицита, что кардинально отличает данный вид неоплазии от саркомы Капоши, которая может возникать независимо от степени иммунодефицита (Fauci and Lane, 2000).

Принято выделять три основные разновидности лимфом, характерных для больных ВИЧ-инфекцией: неходжкинская иммунобластическая лимфома III и IV степеней, лимфома Буркитта и первичная лимфома центральной нервной системы. Все эти категории включены в список СПИД-индикаторных болезней. Приблизительно 90 процентов этих лимфом происходят из В-лимфоцитов и половина содержит ДНК вируса Эпштейна-Барра. Лишь незначительное число лимфом имеют происхождение из Т-лимфоцитов или неизвестное происхождение (Fauci and Lane, 2000; Kaplan, Kahn, Jacobson, et al., 1989; Nasr, Brynes, Garrison, Chan, 1988; Penn, 1986; Rogo, Kavoo-Linge, 1990; Presant, Gala, Wiseman, et al, 1987).

Неходжкинские иммунобластические лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют приблизительно 60 процентов от всех видов лимфом, и встречаются у 2-5 процентов ВИЧ-инфицированных (Kaplan, Abrams, Feigal, et al., 1989).

Основным клиническим проявлением НХЛ, помимо лихорадки, является широкое распространение болезни с вовлечением участков вне лимфоузлов. Причем, 42 процента случаев сопровождаются вовлечением центральной нервной системы и 33 процента – костного мозга. Основным проявлением в последнем случае является панцитопения (Ziegler, Beckstead, Volberding, et al, 1984). Также лимфома часто распространяется на печень, желудок и другие сегменты желудочно-кишечного тракта. При этом больные могут жаловаться на боли в животе и трудности при проглатывании пищи (Burkes, Meyer, Gill, et al., 1986; Tirelli, Vaccher, Rezza, et al., 1988).

Факторами, определяющими неблагоприятный прогноз НХЛ, являются следующие: возраст старше 35 лет, концентрация CD4+ Т-лимфоцитов ниже 100 клеток на мкл крови, применение внутривенных наркотиков, поздняя стадия заболевания (стадия III или IV) (Straus, Huang, Testa, et al., 1998).

Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) составляет приблизительно 20 процентов от всех лимфом, наблюдающихся у ВИЧ-

инфицированных, но частота встречаемости приблизительно в 1000 раз выше, чем в общей популяции (Baumgartner, Rachlin, Beckstead, et al., 1990).

Определенные данные позволяют предположить ассоциацию ПЛЦНС с вирусом Эпштейна-Барра и вирусом герпеса 8 типа (HHV-8). ПЛЦНС обычно проявляется на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с низким (менее 50 клеток на мкл крови) уровнем CD4+ лимфоцитов (Beral, Peterman, Berkelman, Jaffe, 1991; Formenti, Gill, Rarick, et al., 1989; Levine, 1992, MacMahon, Glass, Hayward, et al., 1991).

Наиболее распространенными симптомами ПЛЦНС являются помутнения сознания, сонливость, изменения психологического статуса, ухудшение памяти. Помимо указанных симптомов, могут также наблюдаться гемипарез, афазия, судороги, головные боли и парезы черепномозговых нервов (Formenti, Gill, Rarick, et al., 1989; Gill, Levine, Meyer, et al., 1985; Goldstein, Dickson, Moser, et al., 1991).

Стандартным методом диагностики ПЛЦНС является биопсия головного мозга, которая позволяет гистологически идентифицировать тип и локализацию лимфомы. Также определенную информацию могут предоставить результаты люмбарной пункции и цитологического исследования спинномозговой жидкости. Однако в последнее время значительное распространение стали приобретать неинвазивные методы диагностики, такие, как компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс. Как видно из рисунка 12.4, лимфома головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных может характеризоваться кольцеобразными затемнениями на снимках ядерно-магнитного резонанса.

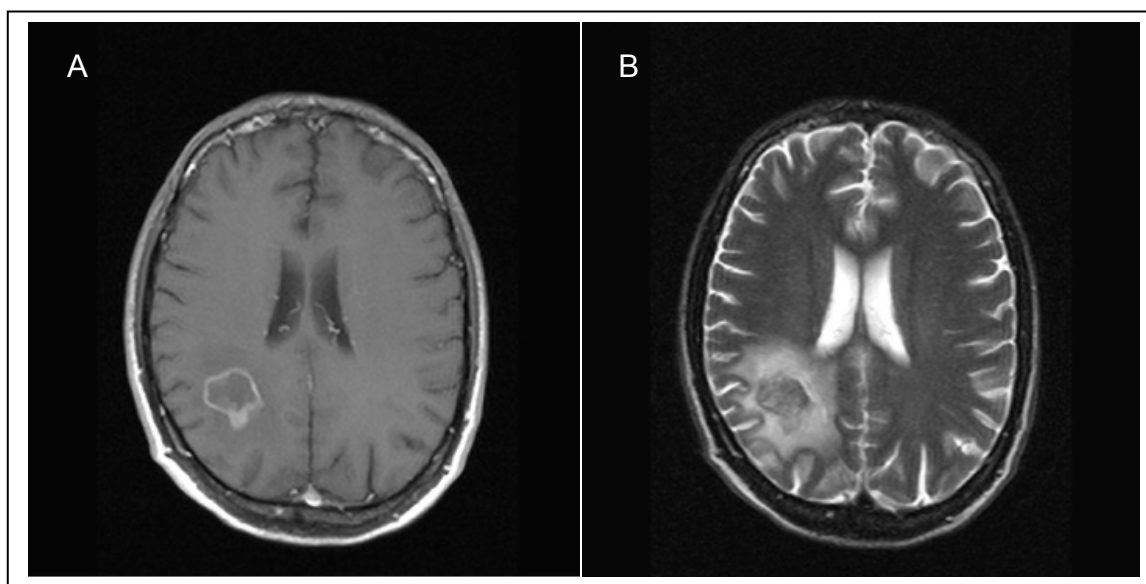


Рисунок 12.4. Ядерно-магнитный резонанс у ВИЧ-инфицированного больного 50 лет с первичной лимфомой головного мозга. Видно кольцеобразное затемнение размером 2 см в правой парietальной области, которое окружено отечными изменениями (А). Изображение с другим уровнем контрастирования показывает низкую интенсивность сигналов, что соответствует усиленной клеточной пролиферации, а не инфекционному процессу. (Заимствовано из Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, 2005, рисунок 120-3, стр 1589, Elsevier Inc.)

Дифференциальную диагностику ПЛЦНС необходимо проводить с токсоплазмозом (Ciricillo S, Rosenblum M., 1990; Gill, Levine, Meyer, et al., 1985; Ciricillo, Rosenblum, 1990; Grant, Gold, Armstron, 1986; Porter, Sande, 1992).

Лечение лимфом

Поскольку средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных с развившейся лимфомой относительно низка (в среднем, около полугода), а также из-за того, что больные скорее погибают в результате оппортунистических инфекций, рекомендуется применение щадящих методов терапии, обычно основанных на комбинации радиотерапии с применением химиопрепаратов, а также методов паллиативного лечения. Ранее рекомендованные режимы, основанные на интенсивном лечении, оправдали себя в недостаточной степени. В настоящее время несколько групп клиницистов проводят клинические испытания различных режимов комбинированной терапии (Baumgartner, Rachlin, Beckstead, et al., 1990; Forsyth, Yahalom, DeAngelis, 1994; Sparano, Wiernik, Hu, et al., 1996; Ziegler, Beckstead, Volberding, et al, 1984).