

В.В.ШКАРИН, С.Н.СОРИНСОН

# ВИЧ/СПИД- ИНФЕКЦИЯ.

ДВАДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ ПОСЛЕ НАЧАЛА ПАНДЕМИИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
**НГМА**  
НИЖНИЙ НОВГОРОД

к/ж

616.98  
Ц1662

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

2

**В.В.ШКАРИН, С.Н.СОРИНСОН**

# **ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИЯ.**

**ДВАДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ ПОСЛЕ НАЧАЛА ПАНДЕМИИ**

**Руководство для врачей**

Samarqand Tibbiyot  
Institut: kutubxonasi  
Inv. № 311979

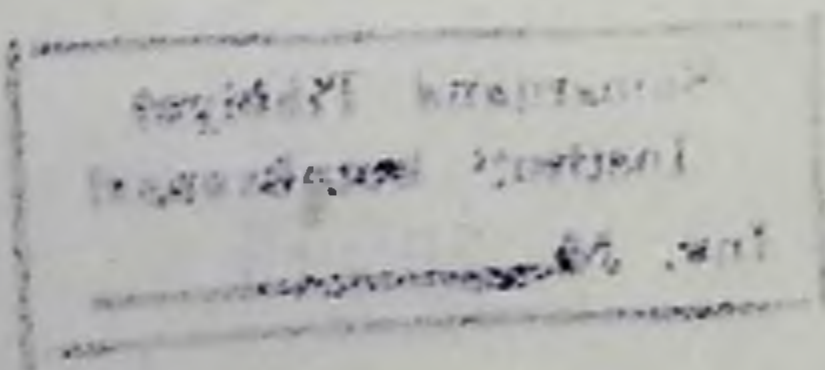
**ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ИГМА**

**НИЖНИЙ НОВГОРОД • 1999**

**Шкарин В.В., Соринсон С.Н. ВИЧ/СПИД-инфекция. Двадцать лет спустя после начала пандемии : Руководство для врачей. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1999. — 146 с.**

Предлагаемое руководство для врачей отражает новейшие достижения в изучении проблемы ВИЧ/СПИД-инфекции в России и за рубежом. Приведены основные сведения по этиологии, эпидемиологии и патогенезу, клинической и клинико-иммунологической классификации, отдельно описаны проявления первичной стадии — собственно ВИЧ-инфекции — и вторичных заболеваний — основных СПИД-ассоциированных инфекций, инвазий, новообразований. Рассмотрены особенности течения ВИЧ/СПИД-инфекции у детей, методы диагностики, возможности специфического лечения — моно-, би- и тритерапии, комплекс профилактических мероприятий, социальные и деонтологические аспекты проблемы.

Книга рассчитана на врачей всех специальностей — клиницистов разного профиля, эпидемиологов, организаторов здравоохранения и др., а также студентов медицинских вузов и клинических ординаторов, слушателей факультетов последипломного медицинского образования.



# **СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	6
КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ .....	9
ЭТИОЛОГИЯ .....	13
Структура ВИЧ .....	14
Механизмы "узнавания" и проникновения в клетки-мишени .....	15
Внутриклеточная трансформация .....	16
Генные механизмы .....	17
Генетическая гетерогенность. Субтипы ВИЧ .....	18
ВИЧ-1 и ВИЧ-2 .....	20
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ .....	21
Распространенность: моральный, социальный, экономический аспекты .....	21
Источники заражения и пути передачи .....	25
Группы повышенного риска .....	29
ПАТОГЕНЕЗ .....	33
Фоновое значение снижения иммунного ответа популяции .....	33
Общая схема патогенеза. Решенные и нерешенные аспекты .....	34
Механизм иммуногенеза .....	35
Неполноценность гуморального иммунитета .....	36
Темпы прогрессирования иммунодефицита .....	37
Факторы патогенеза на разных этапах течения инфекции .....	38
Прямое действие ВИЧ на центральную нервную систему .....	39
КЛАССИФИКАЦИЯ .....	40
Клиническая классификация .....	41
Комплексная клинико-иммунологическая классификация .....	43
СТАДИЯ ПЕРВИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ .....	45
Инкубация .....	45
Острая фаза .....	46
Бессимптомная фаза .....	47

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия .....	48
Поражение центральной нервной системы .....	49
<b>СТАДИЯ ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....</b>	<b>51</b>
СПИД-ассоциированный симптомокомплекс .....	51
Полномасштабный СПИД. Терминальная стадия .....	53
<b>СПИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ИНФЕКЦИИ И НОВООБРАЗОВАНИЯ .....</b>	<b>57</b>
Паразитозы (протобиозы, инвазии) .....	59
Пневмоцистоз (пневмоцистная пневмония) .....	59
Токсоплазмоз .....	62
Криптоспоририоз .....	64
Изоспороз .....	67
Микозы .....	68
Кандидоз .....	68
Криптококкоз .....	71
Гистоплазмоз .....	74
Кокцидиоидоз .....	76
Вирусные инфекции .....	77
Герпетическая инфекция .....	77
Герпес-зостер-вирусная инфекция .....	83
Цитомегаловирусная инфекция .....	85
Паловавирусная инфекция. Прогрессирующая многоочаго- вая лейкоэнцефалопатия .....	90
Бактериальные инфекции .....	91
Туберкулез .....	91
Атипичные микобактериозы .....	94
Новообразования. Онко-СПИД .....	97
Генерализованная саркома Капоши .....	97
Другие опухоли .....	103
<b>ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ .....</b>	<b>104</b>
Пути передачи .....	104
Особенности патогенеза .....	106
Клинические отличия .....	106
Классификация .....	108
<b>ДИАГНОСТИКА .....</b>	<b>111</b>
Клинические и эпидемиологические критерии .....	111
Специфические маркеры ВИЧ .....	113
Оценка иммунодефицита .....	119

<b>СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ .....</b>	<b>121</b>
Лечение азидотимидином .....	122
Другие ингибиторы обратной транскриптазы .....	124
Сочетанное применение двух препаратов — битерапия .....	126
Сочетанное применение трех препаратов — тритерапия .....	127
Терапевтическая тактика в разные стадии ВИЧ/СПИД-инфекции .....	130
Химиопрофилактика перинатального заражения .....	131
Динамический контроль в процессе лечения .....	132
Другие направления терапии .....	132
<b>ПРОФИЛАКТИКА .....</b>	<b>135</b>
<b>СОЦИАЛЬНЫЕ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ .....</b>	<b>141</b>
<b>РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>144</b>

# ВВЕДЕНИЕ

В конце XX столетия во многих регионах мира, в том числе в России, произошли особенно значительные изменения структуры инфекционных болезней. Эволюция структуры разных инфекций, в более ранний период плавная, постепенная, приобрела галопирующий темп. Это ознаменовалось резко возросшей долей так называемых "возвращающихся и вновь возникающих инфекций". Широкую известность приобрели обширные эпидемии казалось бы уже побежденных инфекций — туберкулеза, сифилиса, дифтерии, возобновилась циркуляция вируса полиомиелита. Возникла обширная группа новых, ранее неизвестных инфекций — бактериальных (болезнь легионеров, болезнь Лайма) и вирусных (вирусные гепатиты С, D, E, африканские и южно-американские геморрагические лихорадки). Такой скачок ставят в зависимость, прежде всего, от резкого ухудшения экологических факторов, изменений условий внешней и внутренней среды организма, определивших срыв адаптационных механизмов и снижение иммунитета популяции.

Возвращающимся и вновь возникающим инфекциям потенциально присуще тяжелое и даже крайне тяжелое течение. Однако по темпам распространения, бурному финишу с облигатным летальным исходом, наибольшее внимание приобрела ВИЧ/СПИД-инфекция, ставшая подлинно "болезнью века". Начавшись в 80-е годы, пандемия ВИЧ/СПИД-инфекции бурно прогрессирует и совершенно очевидно, что ее пик придется уже на следующий, XXI век.

ВИЧ/СПИД-инфекция буквально обрушилась на мировое сообщество как невиданная по своим масштабам катастрофа, представившая угрозу для жизни многих миллионов людей, прежде всего младшей части взрослого населения и подростков. ВИЧ/СПИД-инфекцию называют "чумой XX века", характеризуют как расплату за сексуальную вседозволенность, "конец света", "апокалипсис". Потери и общий ущерб от СПИДа ставят в один ряд с мировыми войнами. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2000 году, т.е. в ближайшие 1—2 года количество инфицированных достигнет 40 млн., а число умерших —

8 млн., т.е. 25%. По другим расчетам эти показатели составят, соответственно, 50 и 15 млн.

В некоторых развивающихся странах уже в настоящее время СПИД стал основной причиной смертности взрослого населения до 30 лет, прежде всего мужчин, и в несколько меньшей степени женщин. Полагают, что уже в 2010 году дальнейшее распространение ВИЧ/СПИД-инфекции приведет к снижению продолжительности жизни на 10—20 лет. Продолжающаяся уже 20 лет пандемия, особенно на ранних этапах развития, не пощадила и высокоразвитые страны, в частности США. Это вызвало огромный резонанс, поставило под сомнение многие ценности современной цивилизации (Покровский В.В., 1996). Считают, что в ближайшие десятилетия 10—20 млн. детей останутся без родителей. К потерям молодых мужчин и женщин репродуктивного возраста следует добавить огромное количество "неродившихся" детей.

Проблеме ВИЧ/СПИД-инфекции во всем мире уделяется огромное внимание. Издаются сотни специализированных журналов и книг, общее количество публикаций достигает 1 млн. в год. В России под руководством академика В.И.Покровского создана сеть специализированных институтов и региональных центров, решающих задачи ранней диагностики, терапии и профилактики ВИЧ/СПИД-инфекции. Однако, к сожалению, многие узловые аспекты проблемы все еще остаются нерешенными. Вместе с тем выработаны важные практические рекомендации, получившие утверждение ВОЗ, а в России и Министерства здравоохранения, определяющие диагностическую, профилактическую и терапевтическую тактику врача в разных клинических и эпидемиологических ситуациях.

Борьба со СПИДом, конечно, не ограничивается медицинскими аспектами. ВИЧ/СПИД-инфекция, с учетом основных групп повышенного риска заражения, представляет сложную, многогранную социальную проблему. Этому соответствуют принятые Правительством Российской Федерации Федеральный закон и Целевая программа по предупреждению распространения заболеваний, вызываемых вирусом иммунодефицита человека. В реализации этой широкой комплексной программы первостепенная, в значительной мере координирующая роль принадлежит медицинской службе. Выпускники медицинских вузов должны быть во всеоружии современных знаний. Каждый врач клинического и профилактического профиля должен иметь достаточную подготовку для решения стоящих перед ним задач. Широкий фронт исследований по про-



блеме ВИЧ/СПИД-инфекции, проводимых во всех странах мира, определяет неизбежное отставание учебной литературы. Появившиеся в последние годы в России монографии (Хаитов Р.М., Игнатьева Г.М., 1992; Чайка Н.А., Рахманова А.Г., 1994; Лысенко А.Я., Турьянов М.К., Лавдовская М.В., Подольский В.М., 1996; Покровский В.В., 1996; Власов Н.Н., Яковлев А.А., Рахманова А.Г., 1998) студентам не всегда доступны. В 1993 г. в Нижегородской медицинской академии под нашей редакцией было подготовлено специализированное учебное пособие. Однако с учетом полученных в последние годы принципиально новых данных оно требует обновления.

Это и определило необходимость подготовки настоящего краткого монотематического справочного руководства по ВИЧ/СПИД-инфекции. В нем получили отражение основные литературные материалы последних лет, характеризующие новейшие достижения мировой и отечественной науки. В Нижнем Новгороде и области в 1996—1998 гг. в среде наркоманов сформировался эпидемический очаг ВИЧ/СПИД-инфекции. Число инфицированных, сравнительно с 1995 г., выросло в 75 раз. Региональный и областной центры борьбы со СПИДом, созданный специализированный стационар провели большой объем работы по выявлению ВИЧ-инфицированных и их лечению, профилактическим мероприятиям, позволившим локализовать очаг. Накопленный опыт частично отражен в книге.

Авторы выражают надежду, что в данном кратком руководстве удалось отобразить то главное, что должны знать выпускники медицинских вузов о ВИЧ/СПИД-инфекции. Справочное пособие призвано стать для молодых специалистов путеводным фарватером в безбрежном океане публикуемой информации.

# КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ

История выделения новой нозологически самостоятельной болезни — ВИЧ/СПИД-инфекции — формально ведет свой отчет с 1981 г., т.е. не насчитывает еще и 20 лет. Центр контроля за болезнями США (Centrum Disease Control — CDC) в Еженедельном вестнике от 05.06.81 г. сообщил о 5 случаях тяжелого течения пневмоцистной пневмонии с летальным исходом у молодых мужчин в возрасте до 30 лет. Подобное течение пневмоцистной пневмонии наблюдалось ранее исключительно у новорожденных, особенно при глубокой недоношенности, и ослабленных детей первого года жизни, и, следовательно, представляло исключительно педиатрическую, преимущественно неонатологическую проблему. Происхождение заболевания оставалось неясным. Однако уже приведенные 5 историй болезни, с учетом особотяжелого течения пневмоцистной пневмонии у взрослых, наличия у больных элементов саркомы Капоши и кандидоза слизистых, послужили основанием для американского иммунолога M. Gotlieb (1982) поставить его в зависимость от прогрессирующего поражения иммунной системы. Впервые был сформулирован синдромный диагноз: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), в русском переводе — синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Это наименование получило повсеместное признание. Оно подчеркивало, что речь идет о самостоятельной, приобретенной, а не врожденной неполноценности иммунной системы. В более поздний период стало очевидным, что СПИД представляет лишь более позднюю клинически манифестную, в значительной мере терминальную стадию болезни. Болезнь в целом стали именовать ВИЧ/СПИД-инфекцией. Это соответствовало признанию предшествовавшей многолетней латентной вирусной инфекции, которая могла быть установлена только путем выявления специфических маркеров вируса-возбудителя, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Согласно приведенной в статье информации все 5 умерших больных имели гомосексуальную ориентацию. Это позволило характеризо-

вать СПИД как "болезнь гомосексуалистов". Однако в последующих публикациях, а их становилось все больше, появились описания СПИДа и у мужчин гетеросексуальной ориентации, а также у женщин. Доля женщин в первых статистиках не превышала 5%. Однако эти данные свидетельствовали, что гомосексуальный путь передачи не может рассматриваться как единственный.

Вскоре СПИД стали регистрировать и у больных гемофилией, систематически получавших повторные внутривенные инфузии гемоконцентратов недостающих у них XIII и IX факторов свертывания крови. Это характеризовало возможность не только полового, но и парентерального механизма заражения. Описание случаев посттрансфузионного заражения СПИДом при переливании цельной крови и ее препаратов от клинически здоровых доноров явилось прямым подтверждением существования латентной стадии инфекционного процесса. Это обусловило настоятельную необходимость обязательного скринингового контроля доноров, введенного во всех странах мира, в России с 1985 года.

Существенное эпидемиологическое значение имели появившиеся указания о выявлении клинических признаков СПИДа у наркоманов с внутривенным введением наркотиков, ставших в более поздний период основной группой высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией. Существенно расширилась география описаний больных с признаками СПИДа. Наряду с США соответствующие публикации стали появляться во многих странах Западной Европы. Причем, и в США, и в Европе была отмечена преимущественная частота регистрации СПИДа у лиц африканского происхождения. В СССР диагноз СПИДа впервые был поставлен в 1987 г. (проф. Потеев Н.С.).

Природа СПИДа поначалу оставалась неустановленной. Однако уже первые эпидемиологические данные — особенности состава заболевших, наличие контактов между ними, выявление эпидемиологической цепочки, как и характеристика клинических проявлений, в частности закономерное развитие персистирующей генерализованной лимфаденопатии — позволили предположить инфекционный генез болезни.

Окончательным его подтверждением явилось выделение возбудителя. В 1983 г. почти одновременно в двух лабораториях — L. Montagnier (Институт Пастера, Франция) и R. C. Gallo (Национальный институт рака, США) — от больных с признаками СПИДа из лимфоцитов и пунктата лимфатических узлов удалось выделить вирус-возбудитель. Французский вариант был обозначен как Lymphadenopathy-Associated Virus (LAV),

американский — Human T-cell Leukemia Virus (HTLV-III). В дальнейшем было установлено, что это изоляты одного и того же вируса. Решением Международного Комитета экспертов по таксономии вирусов в 1986 г. он получил наименование — Human Immunodeficiency Virus (HIV), в русском переводе — Вируса Иммунодефицита Человека (ВИЧ). В том же году в лаборатории L. Montagnier было доказано существование варианта ВИЧ, не распознаваемого стандартными тест-системами. Этот вариант, выявлявшийся преимущественно в Западной Африке, получил наименование ВИЧ-2, а повсеместно регистрируемый, соответственно, ВИЧ-1.

Вирусологические методы исследования не могли быть использованы для скрининговой диагностики. Поэтому принципиально важным для повсеместной диагностики ВИЧ/СПИД-инфекции была разработка серологических методов — индикация специфических антител, анти-ВИЧ на основе иммуноферментного анализа (ИФА). В СССР в короткий срок, в течение одного года, под руководством академиков В.М. Жданова и В.И. Покровского были разработаны отечественные диагностические тест-системы для индикации анти-ВИЧ. Это обеспечило возможность проведения широких скрининговых исследований.

Важным самостоятельным аспектом проблемы является анализ предыстории пандемии ВИЧ/СПИД-инфекции. В США уже в сентябре 1982 г., т.е. всего через 15 месяцев после первого сообщения, были опубликованы результаты анализа архивов историй болезни более раннего периода под углом зрения вероятности ретроспективной постановки диагноза СПИДа. Согласно этим материалам в период 1979—1982 гг. (1-я половина) выявлено 509 больных с признаками СПИДа, из них у 209 болезнь была с летальным исходом. Анализ архива историй болезни позволил ретроспективно установить случаи СПИДа и в других странах мира. Особенно много таких больных оказалось в регионах Центральной Африки, где, судя по архивным материалам, больные СПИДом наблюдались с 1962 г. В США массовое распространение ВИЧ-инфекции началось, примерно, на 10 лет позднее. К такому выводу пришли на основании ретроспективного избирательного анализа заболеваемости гомосексуалистов. Первый достаточно убедительный случай СПИДа среди них относился к 1978 г.

Существование СПИДа в более раннем периоде получило подтверждение и при ретроспективном серологическом контроле образцов сыворотки крови и тканей, хранившихся в морозильных камерах. Таким путем диагноз СПИДа был установлен у больных, умерших в 1958—

1976 г. Важной информацией явилось обнаружение маркеров ВИЧ среди образцов донорской крови, закупленной в регионах Центральной Африки в конце 50-х годов. Следовательно, заболеваемость ВИЧ/СПИД-инфекцией существовала задолго до появления первой публикации в 1981 г., соответствовавшей уже началу ее пандемического распространения. В более ранний период заболеваемость носила спорадический эндемический характер, преимущественно локализовалась в некоторых районах Центральной Африки, и, по-видимому, в течение примерно 20 лет оставалась нераспознанной.

Допускают, что прародиной ВИЧ явился регион тропической экваториальной Африки, соответствующий ареалу обитания зеленых мартышек и шимпанзе, у которых доказано существование близкого вируса — Simian Immunodeficiency Virus — SIV (вирус иммунодефицита обезьян — ВИО). По мере проэпидемичивания популяции обезьян произошла трансформация ВИО в ВИЧ. Вирус адаптировался к условиям существования в организме человека. Это, как полагают, произошло на рубеже 50-х годов. Строго зоонозная ВИО-инфекция превратилась в антропонозную ВИЧ-инфекцию, получившую сначала спорадическое, затем эпидемическое и, в конечном счете, пандемическое распространение (Хайтов Р.М., Игнатьева Г.М., 1992). Бурно нарастающим темпам распространения ВИЧ/СПИД-инфекции способствовали множественные пути передачи, прежде всего, половой путь заражения в условиях прогрессирующего падения нравственных начал, сексуальной вседозволенности, особенно среди подростков и младшей части взрослого населения.

В отличие от ВИЧ персистенция ВИО у обезьян не сказывается на их жизнедеятельности и не приводит к гибели животных. Центр контроля за болезнями в США (CDC) рассматривает анализ столь полярных симбиоза с ВИО и тяжелых последствий контаминации ВИЧ как важное самостоятельное направление поиска путей сдерживания ВИЧ/СПИД-инфекции.

Подтверждение правомерности такой концепции видят в относительно более раннем появлении заболеваний СПИДом и с преимущественной частотой в Африке, сравнительно с Америкой и Европой. Еще одним подтверждением явилось выделение ВИЧ-2. Его структура оказалась более близкой к ВИО, сравнительно с ВИЧ-1. Возможно ВИЧ-2 явился промежуточным звеном в эволюции вируса от ВИО к ВИЧ или имеет с ВИО общих предшественников. Во всяком случае показательно, что ВИЧ-2, в отличие от ВИЧ-1, выявляется в основном в пределах африканского континента.

# ЭТИОЛОГИЯ

ВИЧ относится к семейству ретровирусов. Под таким названием выделена группа РНК-содержащих вирусов, использующих в своем жизненном цикле для репликации фрагменты клетки хозяина, что позволяет характеризовать их как "молекулярных пиратов". Само наименование "ретровирусы" соответствует наличию в их структуре фермента ретровертазы (ревертазы), обратной транскриптазы. Открытие ревертазы, оценку механизма ее действия и возможностей использования в прикладных целях относят к наиболее значимым достижениям XX столетия. Оно легло в основу принципиально новых направлений — рекомбинантной технологии, генной инженерии — и было удостоено Нобелевской премии (Temin H., Baltimore D., Dubblecco R., 1975). Действие ревертазы является ключевым механизмом так называемого ретропроцесса (процесса возврата) — трансформации генома РНК в ДНК, "впечатываемой" в геном клетки хозяина. Это позволяет целенаправленно вводить в геном клетки любой направленно или спонтанно запрограммированный код, например синтез инсулина или интерферона. При ВИЧ, как и других ретровирусных инфекциях, ретропроцесс программирует отставленный во времени фатальный исход заболевания.

В семействе ретровирусов (retroviridae) разграничивают два подсемейства — онковирусов (oncoviridae) и так называемых медленных лентивирусов (lentiviridae). К первому подсемейству отнесены вирусы, вызывающие лейкозы: выделенные в лаборатории R.C. Gallo Human T-cell Leukemia Virus I и II, вызывающие, соответственно, Т-клеточную лейкемию и хронический волосатоклеточный лейкоз, а также вирус лейкемии крупного рогатого скота. ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов. В это подсемейство входят и вирусы иммунодефицита обезьян, кошек, крупного рогатого скота, а также некоторые другие вирусы животных (висна-мэди, вызывающий демиелинизирующую энцефалопатию — висна — и хроническую интерстициальную пневмонию — мэди у овец, вирус инфекционной анемии лошадей).

Для медленных вирусных инфекций характерна многолетняя латенция, соответствующая вялой, торпидной фазе течения инфекционного процесса (фаза "покоящегося вируса") с последующим бурным финишем с реальной угрозой летального исхода. Как уже давно подчеркнули А.Г.Букринская и В.М.Жданов, латентная фаза вирусной инфекции всегда свидетельствует об "ускользании вируса от защитных факторов организма".

## СТРУКТУРА ВИЧ

Структура ВИЧ (рис. 1) включает нуклеокапсид (core, сердцевина), имеющий присущую всей группе ретровирусов коническую форму и оболочку (envelope). Общий диаметр ВИЧ составляет примерно 100 нм.

Основной белок нуклеокапсида — protein 24 (p 24), что определяет диагностическое значение его индикации. В нуклеокапсиде заключены две одноцепочные молекулы РНК и связанные с ними белки p7 и p9. В сердцевине локализуются комплекс энзимов (ревертаза, интеграз, РНКазы Н, протеиназа) и гены (главные и регуляторные), координирующие все этапы жизненного цикла ВИЧ. Нуклеокапсид окружен матриксом, состоящим из белка p17.

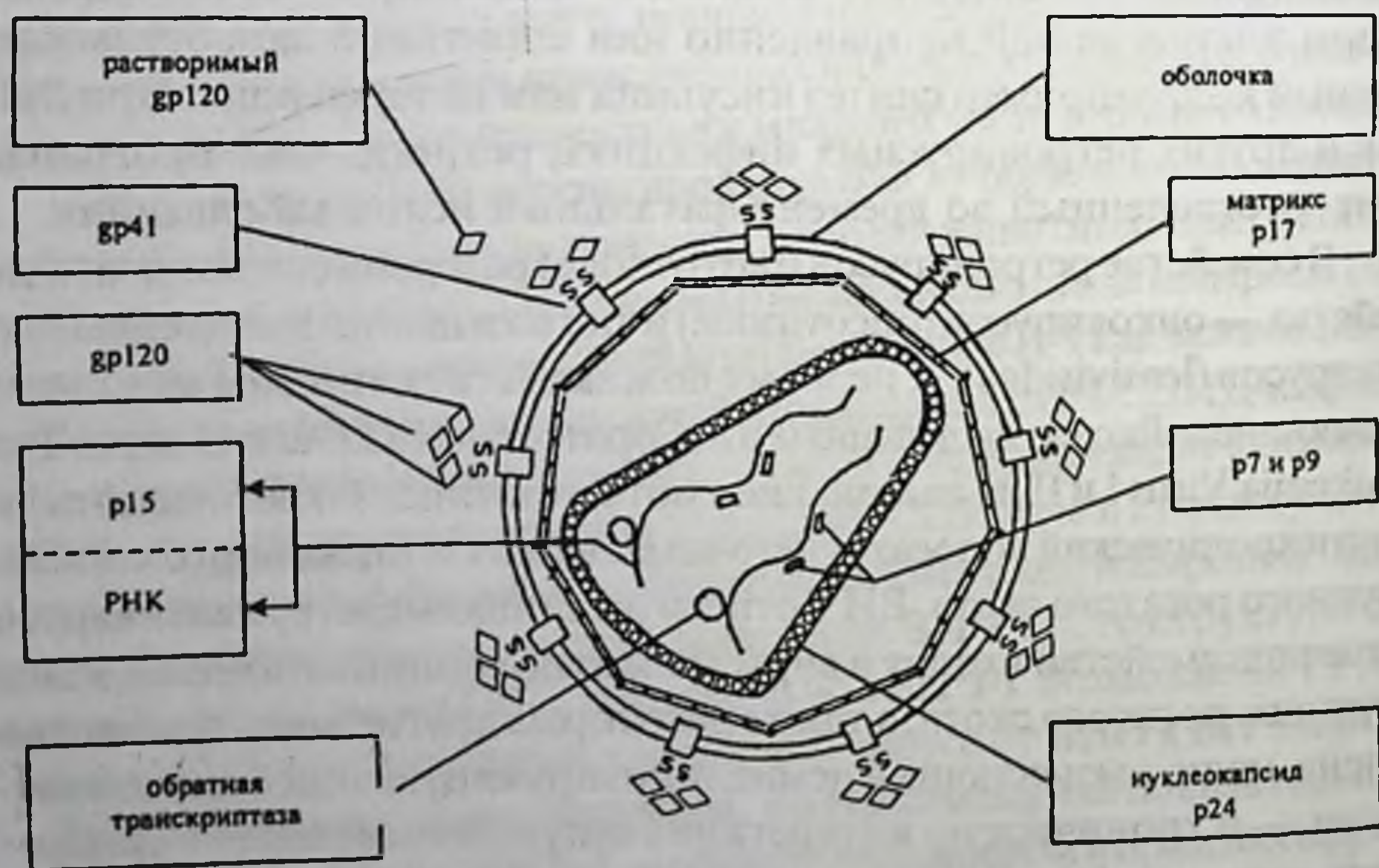


Рис. 1. Структура ВИЧ (по Начарову П.В., 1997)

Принципиально важное значение имеет структура оболочки. Она представляет фрагмент мембраны клетки хозяина — наружного ее слоя, или эндоплазматического ретикулума. В липидном слое локализуются гликопротеины (glycoprotein, gp) длиной в 160 килодальтон. Они играют ключевую роль в механизме "узнавания" вирусом клетки-мишени и проникновении внутрь клетки. По форме эти гликопротеины напоминают гриб. "Шляпка гриба" (gp 120) соответствует наружной (эпимембранной) части оболочки, "ножка гриба" (gp 41) — трансмембранной ее части, расположенной непосредственно в оболочке. Одной "ножке" соответствуют 1—3 "шляпки". Образующийся избыток gp 120 может отделяться от вириона и в растворимом виде циркулировать в крови.

## **МЕХАНИЗМЫ "УЗНАВАНИЯ" И ПРОНИКНОВЕНИЯ В КЛЕТКИ-МИШЕНИ**

Репликация вирусов происходит строго внутриклеточно. Непременным условием развития инфекционного процесса является "узнавание" вирусом клетки-мишени и проникновение в нее. Это общее положение вирусологии полностью приложимо и к развитию ВИЧ/СПИД-инфекции. Маркером клетки-мишени, который позволяет ВИЧ "узнавать", находить свою клетку, является наличие на ее поверхности рецептора CD4. CD означает Cell Differentiation Antigen (дифференцированный клеточный антиген), а цифра 4 соответствует порядковому номеру серии моноклональных антител (ОКТ-4, фирма ORTHO, США), используемых для их индикации.

У больных СПИДом вирус удается обнаруживать в большей или меньшей концентрации практически во всех биологических жидкостях и тканях. Это свидетельствует, что многие клетки организма человека имеют рецептор CD4. Наибольшее значение, с учетом их количественного содержания, имеют Т-лимфоциты, прежде всего субпопуляция хелперов (индукторов). Однако они далеко не единственные. Рецептор CD4 имеют и моноциты (макрофаги, эозинофилы, некоторые клоны В-клеток, дендритные тканевые лимфоциты и их незрелые предшественники — клетки Лангерганса, тимоциты, мегакариоциты). Все они могут явиться клетками-мишенями для ВИЧ. Процесс связывания вириона с поверхностью клетки характеризуют как рецепцию вируса (от англ. reception — прием, размещение). Ключевая роль на этом этапе



принадлежит оболочечным гликопротеинам. Более крупный гликопротеин (gp 120) как радар "находит" рецептор CD4, использует его как место внедрения и как "ключ в замок" входит в клетку. Гликопротеин меньших размеров (gp 41) связывается с клеточным белком F (fusion peptid, англ. fusion — слияние), как бы завершая процесс связывания. Происходит слияние оболочки ВИЧ и мембраны клетки хозяина с проникновением вируса внутрь клетки.

В последние годы установлено, что и при отсутствии рецептора CD4 некоторые клетки обладают способностью избирательно сорбировать на своей поверхности ВИЧ и таким образом способствовать его транспортировке. К ним, в частности, относятся сперматозоиды и М-клетки слизистой прямой кишки. Эти клетки, следует полагать, играют особенно важную роль при половом пути заражения. Определенной чувствительностью к ВИЧ, способствующей его концентрации и переносу, обладают также клетки микроглии, астроциты, олигодендроциты, частично и нейроны. Это определяет известный нейротропизм ВИЧ.

## ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

Внутриклеточная трансформация начинается с освобождения нуклеокапсида от оболочки (фаза "раздевания"). При этом допускают, что оболочка вируса становится частью мембраны клетки-мишени. Раскрытие сердцевины определяет возможность высвобождения РНК-вируса, что является исходной точкой начала ретропроцесса. С помощью ревертазы по матрице геномной ВИЧ РНК начинается синтез ДНК с образованием ДНК-провируса. При этом частично используются азотсодержащие соединения из цитоплазмы клетки.

Далее происходит проникновение образовавшегося провируса из цитоплазмы в ядро, где он встраивается в геном клетки. Предварительно молекулы провируса приобретают кольцевидную форму, что соответствует их циклизации. Этот процесс катализируется вирусной интегразой (эндонуклеазой) и соответствует фазе интеграции.

Следующую фазу характеризуют как латенцию, фазу провируса, или "покоящегося вируса", встроенного в геном инфицированной клетки. При этом экспрессия вирусных белков на поверхность клеток не происходит, что определяет отсутствие иммунного ответа, отсутствие реакций клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Фаза латенции, соответствующая бессимптомному течению ВИЧ-инфекции, мо-

жет продолжаться неопределенное, как правило, длительное время. Это одна из фундаментальных особенностей всей группы медленных вирусов. Триггерными факторами, ограничивающими продолжительность латентной фазы, могут явиться коинфекция другими вирусами, активация Т-лимфоцитарной реакции, гипертермия, ультрафиолетовое облучение, алкоголизм, наркомания и др.

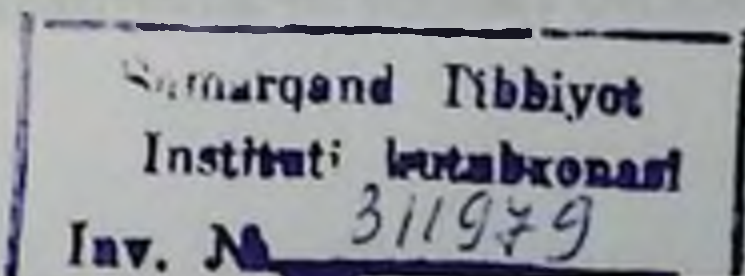
Окончание фазы латенции характеризуется оживлением ДНК-провируса, его обратной транскрипцией в матричную РНК, "покоящийся" ДНК-провирус трансформируется в "реплицирующийся" РНК-вирус. Начинается продукция его копий. Это, собственно, и соответствует началу фазы активной репликации с синтезом всех компонентов вириона. Поначалу образуются длинные полипептидные цепи белка-предшественника. С помощью вирусной протеазы они как ножницами "разрезаются", "раскалываются" на определенные сегменты, содержащие отдельные компоненты вириона (нуклеокапсид с двумя одноцепочными молекулами РНК, комплекс вирусных ферментов, оболочку). Сборка новых вирусных частиц происходит в углах инфицированных клеток. В дальнейшем они экспрессируются на клеточную мембрану. При этом формируются сферические образования, соответствующие зрелым дочерним вирионам ВИЧ. Это соответствует конечному этапу внутриклеточных преобразований ВИЧ — высвобождению дочерних вирионов из инфицированной клетки в окружающую среду с возможностью внедрения в интактные клетки.

## ГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Все этапы жизненного цикла ВИЧ кодируются и в значительной мере регулируются взаимодействием генов, заложенных в нуклеокапсиде вириона. Они подразделяются на 3 главных (крупных) гена, присущих всем ретровирусам, и 7 регуляторных (небольших) генов, являющихся прерогативой только ВИЧ. В полипептидных цепях гены ограничены длинными концевыми повторами (long terminal repeat, LTR). Они осуществляют ключевые регуляторные функции, запуская и контролируя темпы усиления и торможения транскрипции и репликации.

К главным относятся:

– ген gag (group specific antigens, группоспецифические антигены), кодирующий синтез основных белков нуклеокапсида: р 55 — предшественника р 24, р 17 (матриксный белок) и р 7 (необходим при сборке новых вирионов);



– ген *pol* (*polymerase*, полимераза) кодирует синтез белков, представляющих вирусные ферменты — протеиназу (р 52), ревертазу (р 64), РНКазу Н (р 15) и интегразу (р 31).

– ген *env* (*envelope*, оболочка) кодирует синтез гликопротеина оболочки *gp* 160, являющегося предшественником *gp* 120 и *gp* 41.

Регуляторные гены существенно дополняют программу генного контроля. Из них наибольшую роль играют гены *tat* (*trans-activator of transcription*, трансактиватор транскрипции) и *nef* (*negative regulatory factor*, негативный регулирующий фактор). Первый — кодирует синтез белка р 14, активирующего транскрипцию, что существенно ускоряет темпы репликации. Второй — оказывает противоположное влияние, кодирует синтез белка р 24, имеющего сродство к участку длинного концевового повтора (LTR), подавляющего транскрипцию мРНК. В результате активность репликации снижается. Ген *nef*, соответственно, называют регулятором медленной репликации ВИЧ. Заслуживает упоминания еще один регуляторный ген — *rev* (*regulator of virus*, регулятор вируса). Этот ген кодирует синтез ядерного белка р 19, ускоряющего переход вирусной РНК в цитоплазму, что в значительной мере потенцирует процессы репликации. В целом уникальное наличие в структуре ВИЧ регуляторных генов, во взаимодействии с главными, программирует преимущественную вариабельность течения инфекционного процесса, хорошо известную клиницистам.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. СУБТИПЫ ВИЧ

Анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ в образцах крови, полученных в разных регионах мира и в разные годы, позволил установить его генетическую неоднородность. Доля разных вариантов в общей сумме изолятов ВИЧ достигала 25%, что превышает диапазон изменчивости других известных вирусов. Столь высокая изменчивость позволила предположить существование генетических субтипов ВИЧ, что и получило широкое подтверждение. Предметом исследования явились нуклеотидные последовательности генов *env* и, частично, *gag*. Основные исследования относились к ВИЧ-1. Поначалу было выделено 2 субтипа, или "клайда" (от англ. *clade*), обозначенных буквами А и В. В дальнейшем их число достигло 10. Из них 9 (А-Л) образуют главную М-группу (от англ. *major* — главный). Им противопоставлен субтип О (от англ. *outlier*, живущий в стороне). Различия нуклеотидных последовательностей

тей в образцах, принадлежащих к каждому из субтипов группы М, составляли 5—15%, между разными субтипами — 15—30%. Наибольшие отличия были присущи субтипу группы О (35%), что и определило его наименование.

Наиболее широкое распространение в мире получил субтип В, преобладающий в странах Америки и Западной Европы. Он, соответственно, получил наименование Евро-Американского субтипа, или "вируса-космополита". Доля установления субтипа В достигает 50%. Все другие варианты ВИЧ объединяют под названием субтипов "не В". Следующими по распространенности являются субтипы А (16%), С, D, Е (около 10% каждого). Все другие субтипы (F, G, H, I, J, включая O), регистрируются существенно реже, причем только в изолятах, полученных в последние годы.

Анализ распределения субтипов ВИЧ в разных регионах и в разных группах населения явился предметом становления принципиально нового направления молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции. Субтип А с преимущественной частотой обнаруживался в странах Центральной Африки. Субтип С был основным при развитии эпидемии ВИЧ в Индии. Отмечена миграция некоторых субтипов. Так, например, субтип Е в первые годы его выделения регистрировался исключительно в регионе Центральной Африки, в дальнейшем стал встречаться в Таиланде. Доказана возможность и сочетанного заражения разными субтипами ВИЧ, в том числе разных групп М/О. Важным достижением молекулярной эпидемиологии явилось доказательство возможности возникновения мозаичных и рекомбинантных вариантов ВИЧ. Так, например, стал регистрироваться Е/А-рекомбинант. Среди циркулирующих к настоящему времени штаммов ВИЧ доля рекомбинантных и мозаичных вариантов составляет 10%. Это, следует полагать, в определенной мере способствует продолжению пандемического распространения ВИЧ-инфекции. Результаты исследований молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции, дополнительно ко всем другим материалам, подтверждают особые трудности получения эффективной вакцины против ВИЧ.

Определенные различия в соотношении субтипов ВИЧ были установлены в разных группах высокого риска заражения ВИЧ. В субпопуляции гомосексуалистов преобладал субтип В. При гетеросексуальном пути заражения какой-либо избирательной регистрации определенного субтипа не отмечено. Среди наркоманов с близкой частотой выделялись субтипы А и В, что, по-видимому, соответствовало поступлению наркотиков из разных регионов.

Молекулярно-эпидемиологические исследования, проведенные в России, подтвердили циркуляцию большей части субтипов группы М, исключение составили субтипы D и J (Бобков Г.Г., 1998; Смольская Т.Т., 1998). Как и в других регионах, отмечена эволюция результатов субтипирования штаммов ВИЧ в разные годы. У лиц, заразившихся до 1990 г., регистрировались исключительно субтипы А и В. В более поздний период спектр субтипов существенно расширился. Было показано, что установление субтипа ВИЧ является существенной "географической меткой", способствующей эпидемиологическому расследованию путей распространения ВИЧ-инфекции (Ладная Н.Н., Покровский В.В., Бобков А.Ф. и др., 1998). Так, на более раннем этапе, у российского гражданина, у которого впервые был поставлен диагноз СПИДа в СССР, был выявлен субтип В. С учетом эпиданамнеза это дополнительно подтверждало африканский источник заражения (Покровский В.В. и др., 1992).

С другой стороны, отметим, что сопоставление результатов субтипирования ВИЧ с клиническими данными не выявило каких-либо закономерных отличий течения инфекции.

## ВИЧ-1 И ВИЧ-2

Структура ВИЧ-2 и характеристика его жизненного цикла в значительной мере идентичны ВИЧ-1. Вместе с тем имеются и известные отличия. Так, оболочечные белки имеют относительно меньшую молекулярную массу — gp 105 и gp 36 (ВИЧ-1: соответственно, gp 120 и gp 41). Это определило "неузнаваемость" ВИЧ-2 стандартными диагностическими тест-системами. Несколько отличается молекулярная масса нуклеокапсидного и матриксного белков. Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 и ВИЧ-2 совпадают, примерно, на 50%. В структуре ВИЧ-2 нет регуляторного гена *vpr* (*virus protein U*, вирусный белок U). Вместе с тем присутствует ген *vpx* (*virus protein X*, вирусный белок X), которого нет в структуре ВИЧ-1. Из особенностей жизненного цикла ВИЧ-2 отмечают преимущественную продолжительность фазы латенции. ВИЧ-2 встречается почти исключительно на африканском континенте, преимущественно в странах Западной Африки. Вместе с тем приходится учитывать угрозу его заноса в другие регионы. Так, случай заражения ВИЧ-2 был зарегистрирован в СССР еще до 1991 г.

Генетическая неоднородность ВИЧ-2 оказалась относительно меньшей, что соответствует его преимущественной концентрации только в одном регионе — странах Западной Африки. Всего выделено 5 субтипов ВИЧ-2.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ: МОРАЛЬНЫЙ, СОЦИАЛЬНЫЙ, ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ

В 1997 году медицинские эксперты ООН опубликовали новые данные о распространении ВИЧ-инфекции на нашей планете. Данные весьма не утешительные, вернее драматические. Так, стало известно, что эксперты слишком недооценили эпидемию этой "чумы XX века". Выяснилось, что сегодня (данные января 1998 г.) носителями вируса, т.е. источниками инфекции, являются 30,6 миллиона человек (в 1996 году — 22,6 млн.). Ежедневно вирусом иммунодефицита заражается 16000 человек! В 1998 году от СПИДа умерло 2,3 млн. заболевших (в 1996 г. умерло 1,5 млн.). СПИДом болен один из каждых ста сексуально активных мужчин планеты. Один из каждых десяти зараженных не знает о своем состоянии, являясь потенциально "ходячей бомбой". Бич СПИДа обрушился с наибольшей силой на детей и подростков в возрасте до 15 лет. В этой возрастной группе вирусом ежедневно заражается 1600 детей (в 1996 году — 1000) и ежедневно от СПИДа умирает 1200 детей. Из 5,8 млн. заразившихся ВИЧ в 1997 году 580000 — дети до 16 лет, т.е. 10%. В общей сложности с начала распространения СПИДа (конец 70-х годов) от него умерли 117 млн. человек.

ВИЧ/СПИД-инфекция наиболее распространена в Африке, где проживают две трети всех носителей вируса иммунодефицита (20,8 млн. человек). Именно в Африке СПИД собрал самый обильный урожай смертей (9,7 млн. человек). Эксперты ООН объясняют это тем, что в Африке "культурные нормы мешают людям реалистически смотреть на эпидемию СПИДа и на предохранительные меры". В материалах XII международного конгресса по ВИЧ/СПИД-инфекции (Же-

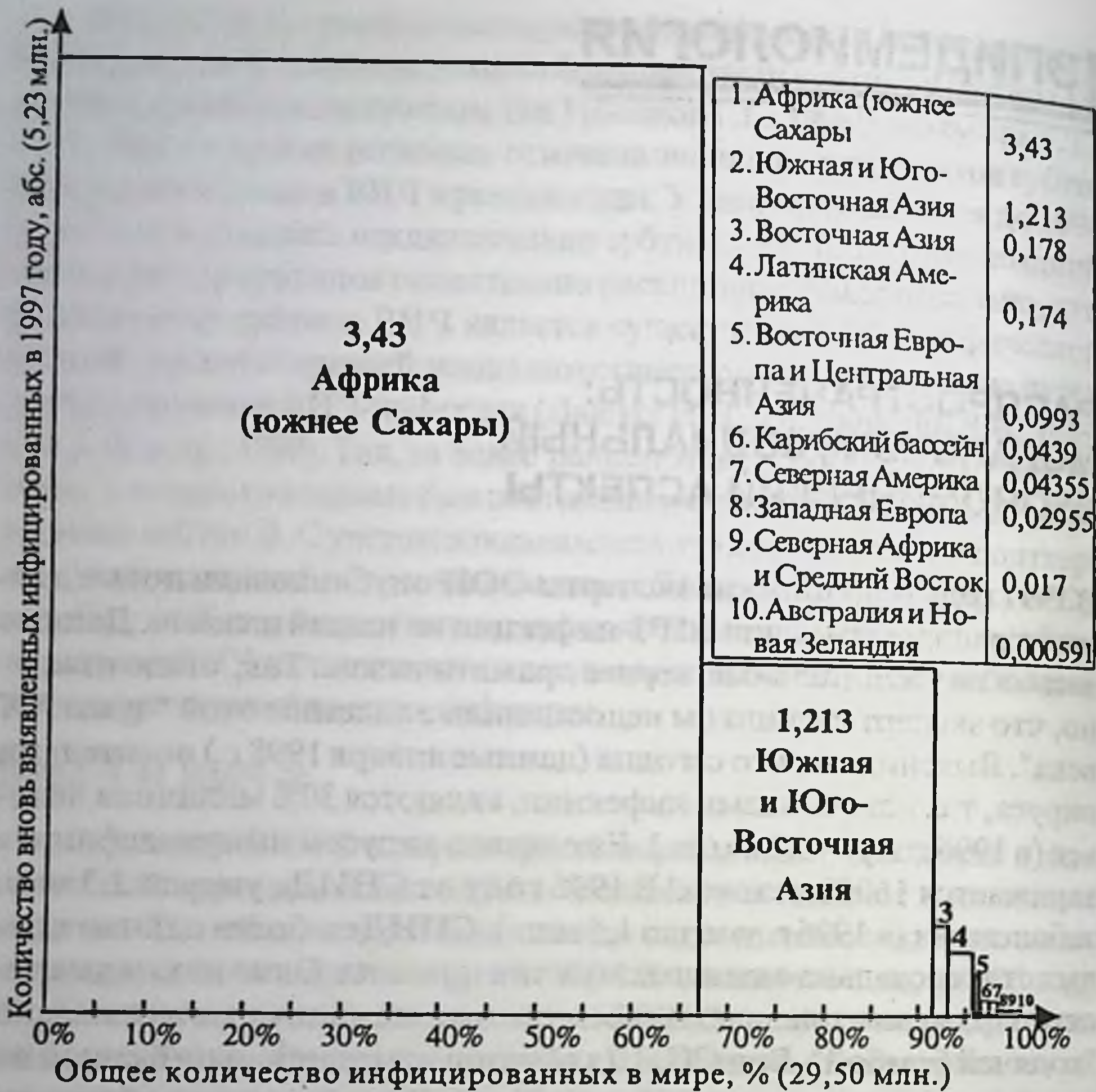


Рис.2. Прирост количества ВИЧ-инфицированных (взрослых) в 1997 году в разных регионах мира (XII международный конгресс по ВИЧ/СПИД-инфекции, Женева, 1998)

нева, 1998) приводятся данные о темпах прироста в разных регионах мира (рис.2, 3).

В Россию эпидемия ВИЧ-инфекции пришла спустя 15 лет и по мрачному прогнозу специалистов пришла навсегда. Начиная с 1987 года, когда были зарегистрированы первые случаи ВИЧ-инфекции, отмечается ее неуклонный рост (рис. 4). В настоящее время в стране насчитывается более 7000 инфицированных. Полагают, что истинное количество ВИЧ-инфицированных в России к концу 1997 г. составля-

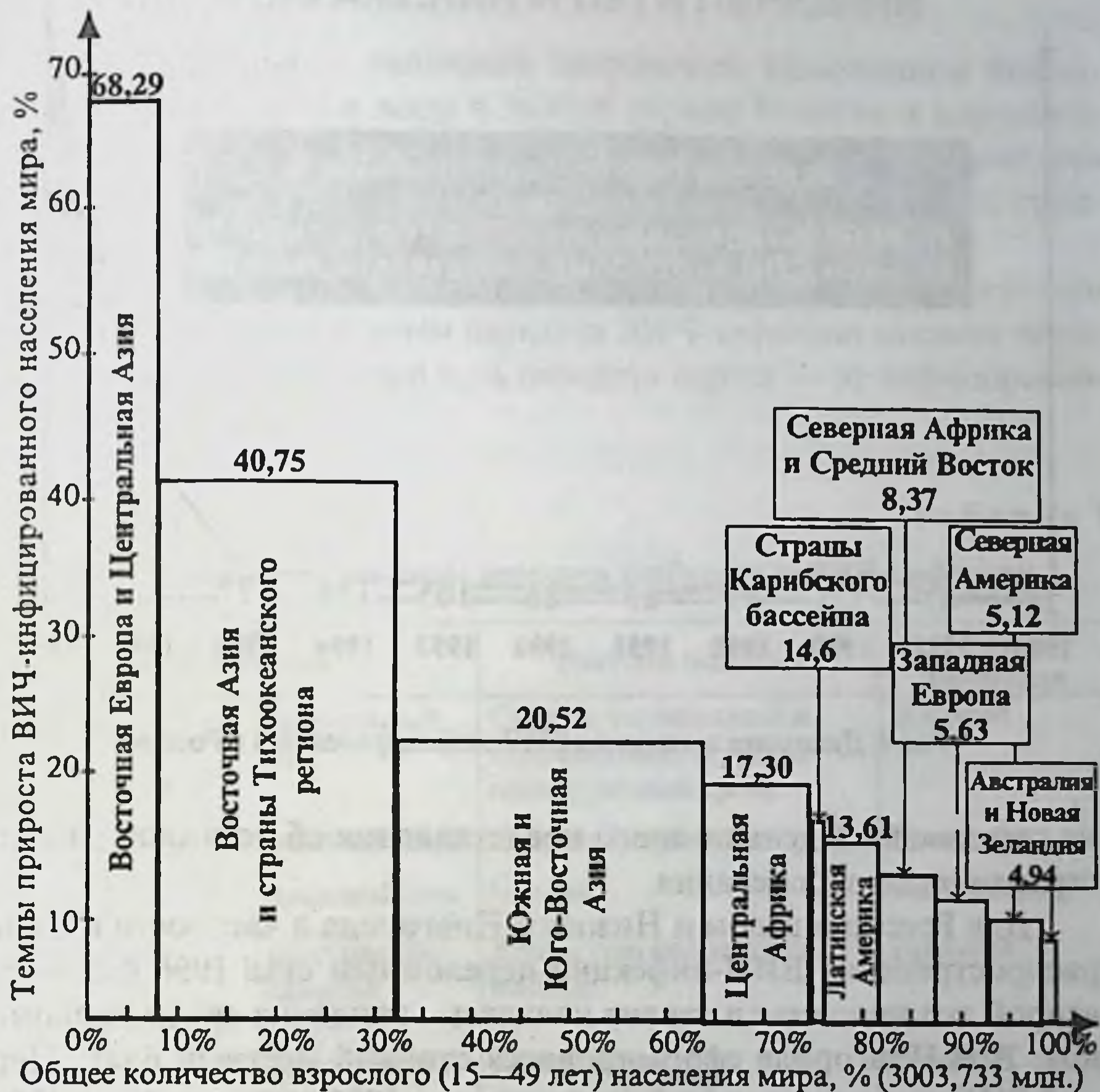


Рис.3. Темпы прироста количества ВИЧ-инфицированных (взрослых) в 1997 году в разных регионах мира (XII международный конгресс по ВИЧ/СПИД-инфекции, Женева, 1998)

ло 25—30 тысяч человек (Покровский В.В. и др., 1998). Наибольшее количество носителей вируса иммунодефицита зарегистрировано в Калининграде, Новороссийске, Краснодаре, Ростове, Мурманске, Н.Новгороде (в последнем их число превышает 600 человек). Однако, регистрация клинически выраженных новых случаев СПИДа, основанная на клинической диагностике тяжелых проявлений оппортунистических заболеваний, развитие которых характеризует отдаленный от момента заражения на 5—15 лет финал ВИЧ-инфекции, не дает и



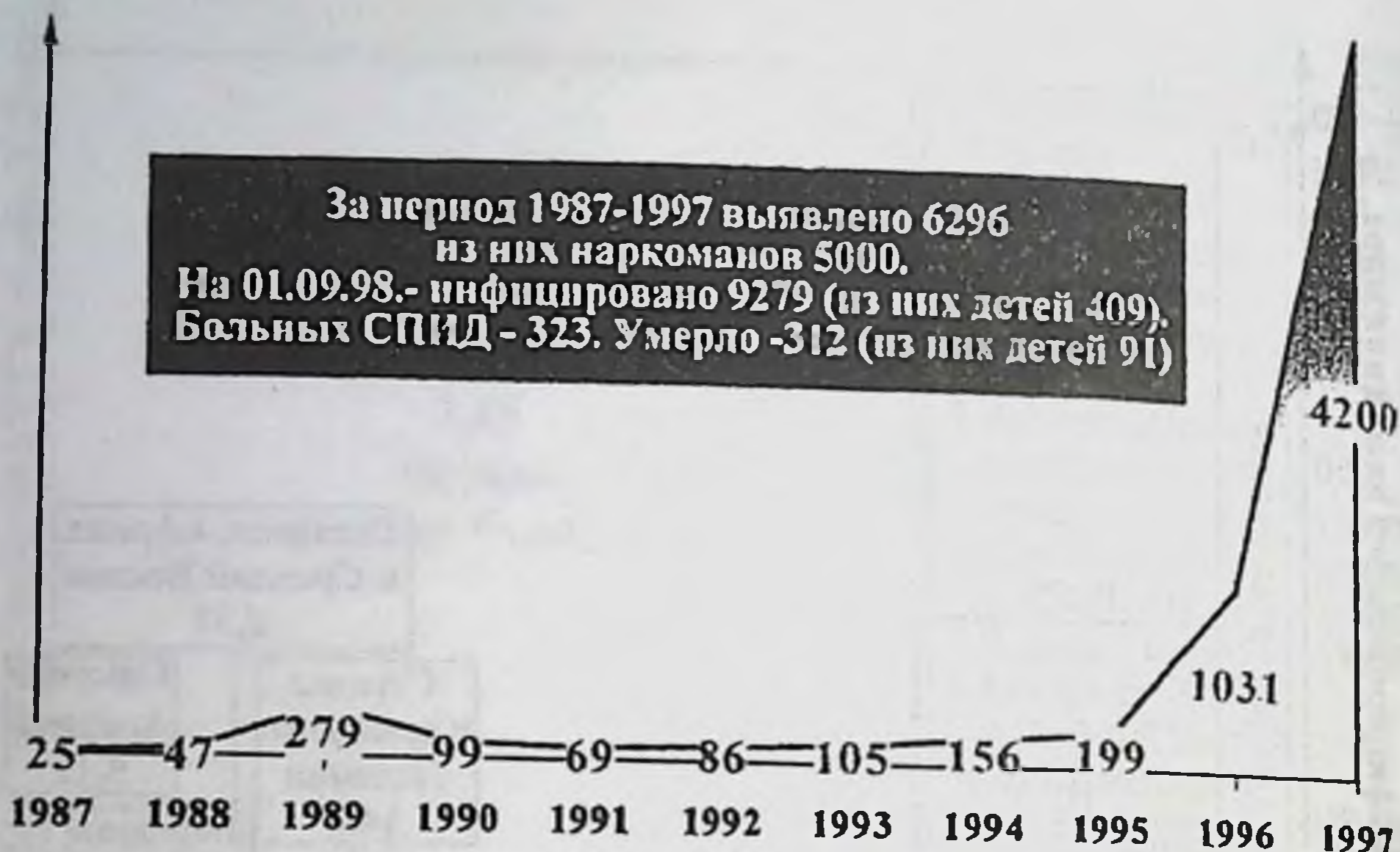


Рис.4. Динамика выявления ВИЧ-инфицированных в России

на сегодняшний день полного представления об истинной распространенности заболевания.

Для России в целом и Нижнего Новгорода в частности в плане распространения ВИЧ-инфекции переломным стал 1996 год — во второй его половине в стране началась эпидемия среди наркоманов. В Н.Новгороде сформировался стойкий местный очаг. Первый ВИЧ-инфицированный был выявлен в 1991 году, еще 4 — в 1994, 1 — в 1995 году. Все инфицированные были гомосексуалистами. В январе—июле в Нижегородской области выявлено 6 случаев ВИЧ-инфекции среди наркоманов. К концу 1996 года на территории Нижегородской области зарегистрировано 202 новых случая ВИЧ-инфекции, при этом 200 человек были инъекционными наркоманами. В 1997 году число носителей вируса иммунодефицита составило более 500 человек. В общей структуре преобладают мужчины — 85%, но быстро увеличивается удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин, число которых достигло 50 человек; зарегистрировано 13 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, у некоторых беременность закончилась срочными родами, 90% инфицированных являются жителями г. Н.Новгорода.

## ИСТОЧНИКИ ЗАРАЖЕНИЯ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

ВИЧ-инфекция — типичный антропоноз. Источником инфекции являются больные люди в любой период болезни и вирусоносители. В их организме ВИЧ обнаруживается в крови, сперме, вагинальном отделяемом, в меньших количествах — в слюне, грудном молоке, потовой жидкости.

ВИЧ-инфекция может распространяться разными путями (табл. 1). Естественным путем передачи ВИЧ-инфекции является половой. Еще один естественный путь передачи вируса — от инфицирован-

Таблица 1

Пути и вероятные факторы передачи возбудителя ВИЧ-инфекции

Пути передачи		Факторы передачи	Риск заражения
Половой	— вагинальный секс	Сперма, вагинальный и цервикальный секреты, менструальная кровь	Высокий
	— анальный секс	Сперма, слизь	Высокий
	— оральный секс	Сперма	Возможный
Парентеральный	— посттрансфузионный	Кровь, гемоконцентраты, плазма	Высокий
	— "шприцевой"	Колюще-режущий инструментарий	Высокий
	— "гемоконтактный (при повреждениях кожи, слизистой)	Кровь	Высокий
	— трансплантационный	Органы, ткани	Высокий
От матери к ребенку	— перинатальный	Кровь	Высокий
	— трансплацентарный	Кровь	Возможный
	— грудное вскармливание	Кровь, грудное молоко (?)	Возможный

ной матери ребенку. Важное значение имеет передача ВИЧ при медицинских, парамедицинских, ритуальных парентеральных вмешательствах. Доказательством полового пути передачи служат случай заражения при наличии немногих или даже одного инфицированного (полового) партнера. Половой путь передачи подтверждается многочисленными сообщениями об эпидемиологических цепочках среди лиц, связанных между собой половыми отношениями. На более раннем этапе изучения фиксировалось внимание на сексуальных контактах с выходцами из регионов, характеризовавшихся повышенной распространенностью ВИЧ-инфекции. Весьма показательны приведенные на рис.5 результаты эпидемиологического рас-

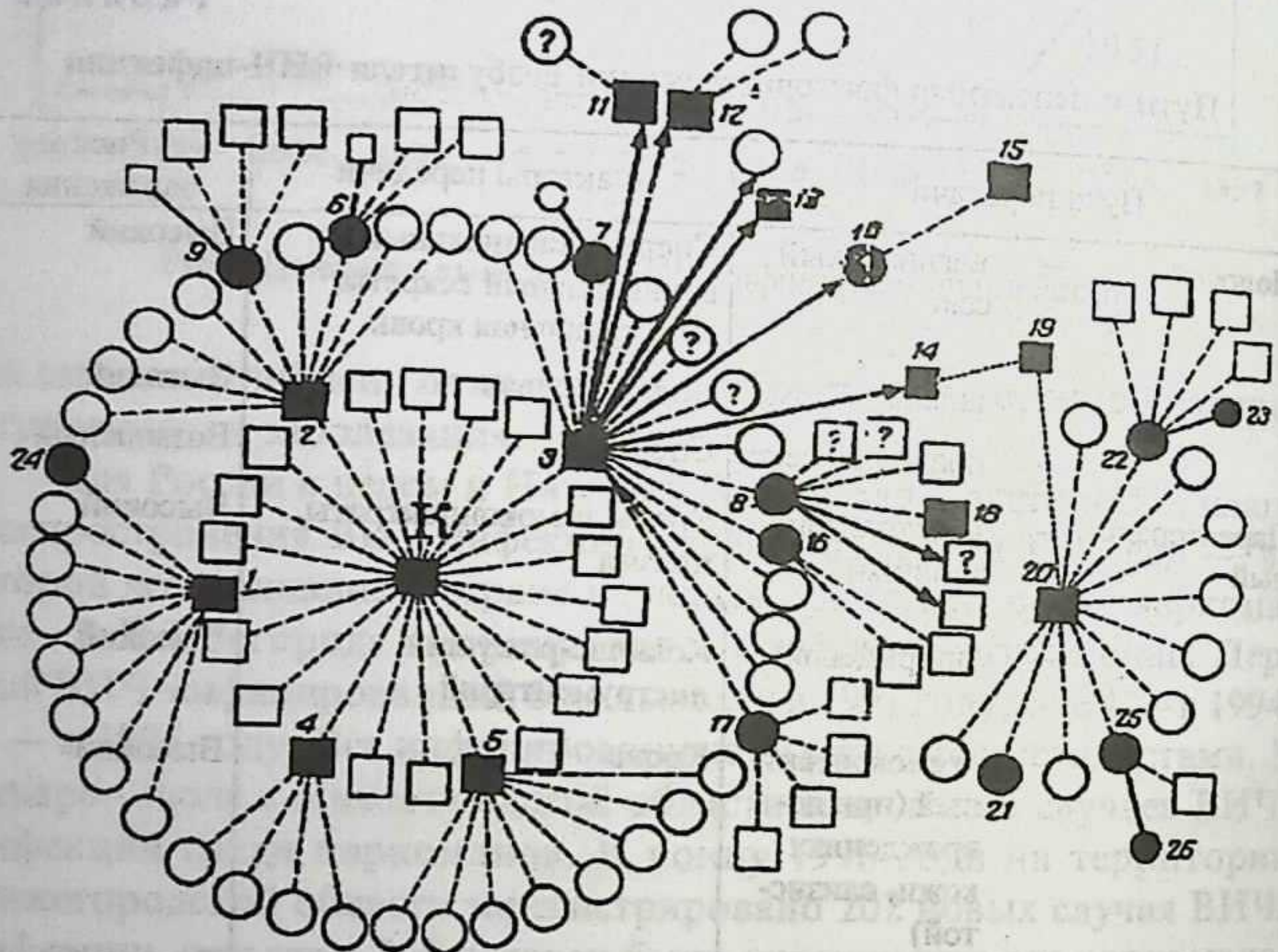


Рис.5. Прямая и непрямая передача ВИЧ от больного К. (Покровский В.В. и др., 1996)

Б-й К.— пассивный гомосексуалист, гражданин СССР, заразился в одной из Африканских стран. На рисунке квадратами показаны мужчины; кружками женщины; маленькими кружками и квадратами — дети, рожденные от ВИЧ-позитивных матерей; зачерненными — серопозитивные; пунктиром обозначены половые контакты; сплошной и точечной линиями — заражение при переливании крови и использовании контаминированного медицинского инструментария

следования передачи ВИЧ от больного К., у которого впервые в СССР был поставлен диагноз ВИЧ/СПИД-инфекции.

Основными факторами передачи ВИЧ при половых контактах являются эякулят и кровь. Большое количество половых партнеров не приводит к неминуемому заражению, но увеличивает его вероятность. Повторяемость половых контактов также повышает степень вероятности заражения. Использование во время половых сношений различных предметов, увеличивающих удовольствие от полового акта, может также иметь свое значение в передаче ВИЧ. Половой контакт в менструальный период повышает риск заражения полового партнера ВИЧ-инфекцией. К заражению приводят и вагинальные, и анальные половые контакты.

Несомненно, что микротравмы и герпетические поражения слизистой оболочки половых органов и прямой кишки, наличие венерических заболеваний, а также другие воспалительные процессы урогенитальных путей являются важными дополнительными факторами "риска", повышающими вероятность инфицирования при контакте с ВИЧ-позитивным партнером. Имеются сообщения о возможности заражения ВИЧ при поцелуях.

Заражение детей обычно связано с инфицированностью матерей ВИЧ. Считается, что более вероятна передача ВИЧ в случае заражения матери во время беременности (из-за высокой вирусности в начале инфекционного процесса), а также если беременность и роды протекают на фоне ВИЧ-инфекции у матери в поздней стадии. Повышенный риск передачи ВИЧ от матери к плоду (с 15-й недели беременности) связывают с отсутствием у матери вируснейтрализующих антител к V3 региону поверхностного антигена gp 120. Существует представление, что вероятность инфицирования при повторных беременностях выше, чем при первой.

В последние годы определенную роль в передаче ВИЧ придают грудному вскармливанию. Вопрос о том, что имеет ведущее значение в таком пути передачи ВИЧ от матери ребенку — молоко или лимфа и кровь инфицированной матери, попавшие в кровь ребенка через имеющиеся повреждения слизистой рта — требует дальнейшего изучения, тем более, что это имеет огромное значение при разработке комплекса необходимых противоэпидемических мероприятий. Эпидемиологическое расследование случаев возникновения ВИЧ-инфекции у серонегативных матерей, кормивших грудью серопозитивных детей, показало возмож-

ность инфицирования в результате контакта эрозивно измененной слизистой полости рта ребенка и околососковых трещин груди матери.

К реальным и весьма существенным путям передачи вируса относятся случаи заражения при парентеральных вмешательствах, первое место среди которых занимает внутривенное введение инфицированной крови. Кроме переливаний крови, в передаче ВИЧ может играть роль пересадка органов. Инфицированная кровь чрезвычайно заразна, когда она попадает в больших количествах непосредственно в кровоток. Риск получить ВИЧ-инфекцию при переливании единицы зараженной крови составляет 95%. ВИЧ легко передается и через инфицированные продукты крови, такие, как не подвергшиеся термической обработке факторы VIII и IX, вводимые больным гемофилией.

Считалось, что неповрежденная кожа — эффективная преграда для вируса, однако имеются сообщения, что вирусы могут проникать в организм и при отсутствии ее видимых повреждений. Когда кожу прокалывают иглами, приспособленными для нанесения татуировки, или иными проникающими инструментами, контаминированными кровью, содержащей ВИЧ, может произойти заражение.

В исследовании, проведенном Центром борьбы с болезнями (США), указывается, что 4 человека из 870 медицинских работников, которые случайно укололи кожу иглами со следами крови, инфицированной ВИЧ, заразились, но ни один из 104 медицинских работников, чьи слизистые оболочки и кожа только контактировали с кровью, не был инфицирован.

Специальное исследование риска заражения хирургов во время операции при случайной травме кожи инфицированной иглой или скальпелем проведено в США. Учитывая частоту прокола перчаток во время операций (1 случай на 40 операций), возможность прокола кожи зараженной иглой (от 3 до 90 на 10000), авторы считают, что опасность ВИЧ-инфицирования хирурга при операции зараженного больного составляет от 1 : 130000 до 1 : 4500.

Для сравнения: риск заражения при нормальном половом акте с инфицированным партнером при использовании презерватива составляет 1 : 10000, без презерватива — 1 : 1000. Если же принять во внимание частоту ВИЧ-инфекции среди населения с низким риском заражения (1 : 10000), то риск для хирурга заразиться при проведении операции у лиц из таких групп населения уменьшается до 1 : 3000000000, а при наибольшей частоте инфицирования среди оперируемых (1 : 100) составит 1 : 450000.

Существует небольшая возможность того, что содержащийся в крови вирус может проникнуть в организм через слизистую оболочку, например с брызгами крови, попав в глаз во время проведения хирургической операции. Артифициальный механизм заражения ВИЧ-инфекцией реально существует при проведении таких манипуляций, как забор крови, зондирование желудка, проведение пункций, трансфузий плазмы, венесекций, мануальных исследований больных.

Поскольку вероятность передачи ВИЧ-инфекции через кровь зависит от "дозы" инъецируемого вируса, риск заразиться через загрязненную иглу, шприц или любой другой колюще-режущий инструмент гораздо ниже, чем при переливании крови. Тем не менее, среди наркоманов, колющихся героином, кокаином и другими психотропными веществами, этот путь занимает значительное место, поскольку опасности они подвергаются очень часто — иногда повторно по несколько раз в день. В результате совместное пользование наркоманами одной иглой — одна из главных причин СПИДа во многих странах — как развитых, так и развивающихся, а кое-где это преобладающая причина.

Роль шприца как фактора передачи ВИЧ возрастает в случае его использования в условиях стационара у нескольких больных, в результате чего появляется опасность внутрибольничного инфицирования пациентов и возникновения вспышки этой инфекции, как это было в г. Элисте в 1988 году.

## ГРУППЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА

Уже на начальных этапах изучения эпидемиологии СПИДа были четко определены группы населения, к которым принадлежали первые выявленные больные, в связи с чем эти группы стали называть группами риска. Гомосексуалисты стали первой группой населения, в которой было выявлено это новое для нозологии заболевание, получившее в ту пору даже название "болезнь гомосексуалистов". До 1988 года в США, да и других странах, доля гомосексуалистов доходила до 75% всех взрослых больных. Высокая заболеваемость СПИДом среди них может быть объяснена несколькими дополняющими друг друга соображениями. Как наиболее важный фактор, способствующий вовлечению гомосексуалистов в эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции, следует рассматривать очень большое число половых

партнеров. Так, гомосексуалисты в возрасте 21 года и 33 лет сообщили, что число их половых партнеров было равно соответственно 1400 и 4000. Известно, что гомосексуалисты свободное время проводят в специально предназначенных для них "банях", где они, принимая новые наркотические препараты, вступают в интенсивные сексуальные контакты. Понятно, что в этих условиях возможность передачи вируса половым путем невероятно высока.

Специалисты, изучавшие и изучающие проблему ВИЧ-инфекции, полагают, что гомосексуалисты, относящиеся как к группе активных, так и выступающие в роли пассивных партнеров, имеют равные шансы заразиться, но активные довольно часто имеют еще и половые контакты с женщинами (бисексуальные контакты).

Вторую группу риска по частоте регистрации ВИЧ-положительных составляют наркоманы, которые к 1995 году стали основной группой. Быстрое распространение ВИЧ среди наркоманов обусловлено парентеральным введением инфицированной крови при использовании загрязненных шприцев и игл, и этот путь распространения, по мнению специалистов, будет продолжать играть важную роль в связи с продолжающимся повышением заболеваемости наркоманией в развитых и развивающихся странах, в группу которых постепенно переходит и Россия. Хотя известно, что еще в 1992 году среди наркоманов России вирус не циркулировал. "Сексуальная революция", доступность наркотиков сделали свое дело. Употребление наркотиков сопровождается высокой частотой сексуальных контактов.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что наркоманы являются прогностически наиболее неблагоприятной группой населения, так как среди них чрезвычайно трудно организовать обучение профилактике СПИДа и еще труднее добиться того, чтобы они выполняли рекомендации врачей. По данным Московского Центрального кожно-венерологического института, зараженность сифилисом превышает средний уровень у наркоманов в 825 раз, проституток — в 1400, гомосексуалистов — в 7000 раз. Один наркоман может заразить в год 120 человек, в два года — 22 тысячи. Нельзя недооценивать и такой факт, как употребление наркоманами наркотиков типа "крэка" и амфетаминов, вводимых непарентеральным путем. Многие девушки, пристрастившиеся к этому препарату, начинали заниматься проституцией, получая плату теми же наркотиками и склоняя своих партнеров к употреблению наркотика. Поскольку наркотическое опьяне-

ние способствует пренебрежению методами "безопасного секса", естественно, повышается риск инфицирования ВИЧ. Таким образом, у наркоманов обнаружены многочисленные факторы риска заражения ВИЧ-инфекцией: внутривенное введение наркотиков общим шприцем и иглой без их стерилизации, большое количество половых связей без презервативов, половые контакты с проститутками, расплата сексом за наркотик.

Большую опасность в плане заражения ВИЧ представляют женщины, ведущие беспорядочную половую жизнь, вступающие в половые связи с выходцами из стран, эндемичных по ВИЧ-инфекции, представителями других групп риска, пренебрегающие барьерными контрацептивами, страдающие венерическими заболеваниями.

Еще одной группой, в которой была обнаружена высокая заболеваемость СПИДом, оказались реципиенты крови, в частности больные гемофилией. Так, больные гемофилией составляют 0,006% мужского населения. Среди больных СПИДом их оказалось около 1%. Фактором передачи являлись антигемофильные препараты, содержащие нативные VIII и IX факторы свертываемости крови. Повышенная манифестность СПИДа среди этих больных, по-видимому, определялась угнетением иммунной системы под действием аллоантигенов, которое проявлялось анергией и уменьшением количества Т-хелперов. Впервые мысль о возможной связи заражения СПИДом и гемотрансфузиями была высказана еще в 1982 году. Но если распространение болезни среди наркоманов и гомосексуалистов ассоциировалось в те времена с наказанием за вредные привычки, а болезнь у гемофиликов казалась редкой, то случай СПИДа, вызванный гемотрансфузиями, ввел в шоковое состояние население. Достаточно высок риск возникновения СПИДа среди детей, рожденных от серопозитивных матерей.

Растущее число ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом ставит на повестку дня и проблему ВИЧ-инфицирования медицинских работников, которые выполняют свой профессиональный долг. Ежедневно тысячи врачей самых разных специальностей (хирурги, акушеры-гинекологи, стоматологи, патологоанатомы, специалисты лабораторной службы и службы крови, гематологи, реаниматологи и др.) рискуют своим здоровьем, а в дальнейшем здоровьем близких и пациентов. И хотя этот риск невелик, но с ним необходимо считаться.



Для эпидемиологии ВИЧ-инфекции характерна неравномерность географического, расового и полового распределения. В глобальных масштабах известны три категории распределения случаев ВИЧ-инфекции. В США, Англии, Канаде и других промышленно развитых странах с большим числом заболевших основные пути распространения вируса обусловлены гомосексуализмом и шприцевым введением наркотиков, при этом соотношение инфицированных мужчин и женщин составляет 10 : 1.

В странах Африканского континента и Карибского бассейна инфекция распространяется гетеросексуальным путем и количество инфицированных мужчин и женщин одинаково. В этих же регионах высок процент перинатальной передачи вируса и контаминированной вирусом донорской крови.

В странах Европы, Ближнего Востока, Азии до 1995 года регистрировались сравнительно невысокие цифры инфицированности. Это же было характерно и для России, все они эпидемиологически обусловлены сексуальными контактами с иностранными партнерами, либо приехавшими из регионов, эндемичных по ВИЧ-инфекции, либо в период командировок в эти страны. Начиная с 1995 года, ситуация в этих регионах в корне изменилась и основную группу ВИЧ-инфицированных составили наркоманы с внутривенным введением наркотиков.

В процессе анализа эпидемиологической обстановки по ВИЧ-инфекции было показано, что существуют определенные межрасовые различия в динамике заражения и прогрессирования ВИЧ-инфекции, при этом доминирующая роль принадлежит антигенам главного комплекса гистосовместимости. Оказалось, что наиболее чувствительными были представители негроидной расы, менее — европейцы и наименее — монголоиды. Система антигенов предопределяла частоту заражения и особенности течения ВИЧ-инфекции среди представителей различных национальностей и этнических групп.

## ФОНОВОЕ ЗНАЧЕНИЕ СНИЖЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПОПУЛЯЦИИ

"Иммунитет это пропуск, позволяющий человеку жить в мире микробов". Так академик Р.В.Петров сформулировал свое понимание роли иммунитета в жизни человека, СПИД — одно из немногих заболеваний, прицельно поражающих именно иммунную систему. Причем, и это важно подчеркнуть, что пандемическое распространение ВИЧ/СПИД-инфекции пришлось на два последних десятилетия XX века, которые ознаменовались снижением уровня иммунного ответа у значительной части населения земного шара.

Этому способствовали экологические катаклизмы, повышение уровня радиации во многих регионах мира, непрекращающиеся локальные войны, миграции огромных потоков людей, появление новой категории "беженцев", "перемещенных", неблагоприятные изменения внутренней среды организма, несбалансированное белковое питание, недоедание, стрессы, рост алкоголизма, наркомании, проституции и др.

Уже в более ранний период И.В.Давыдовский обозначил эти факторы как "издержки сапиентации". Доля людей, взрослых и детей, с адекватным полноценным иммунным ответом остается в постоянно суживающемся меньшинстве. На этом фоне пандемия ВИЧ/СПИД-инфекции оказалась особенно губительной. Не случайно 90% ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом приходится на развивающиеся страны третьего мира с особенно неблагоприятными условиями жизни, в значительной мере предопределяющими преимущественное снижение иммунного ответа.

## ОБЩАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА. РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Патогенез ВИЧ/СПИД-инфекции, с одной стороны, казалось бы, очевиден, с другой, остается в значительной мере не расшифрованным, требует дальнейших многоплановых исследований. Основные последовательные этапы патогенеза ВИЧ/СПИД-инфекции показаны на рис.6. Очевидным является основополагающее значение прямого инфицирования вирусом Т-хелперных клеток, инициирующих и играющих ключевую роль в формировании клеточного иммунного ответа. Прицельный "отстрел" Т-хелперов делает человека беззащитным — и не столько от экзогенных, сколько, прежде всего, от эндогенных инфекций. Выпадает система постоянного иммунного надзора, сдерживающего активацию условно-патогенной флоры, обитающей на наружных покровах человека. Не случайно 5 первых больных СПИДом, взрослых мужчин цветущего возраста, с анализа истории болезни которых началось изучение данного заболевания, погибли от пневмоцистной пневмонии, от которой, как полагали ранее, могут умирать лишь недоношенные новорожденные.



Рис.6. Патогенез СПИДа

Генерализация эндогенной инфекции представляет ключевое звено патогенеза СПИДа. Неполюценность иммунного ответа скаывается не только на оживлении разных инфекционных агентов, но и "растормаживает" систему сдерживания опухолевого роста. Этому соответствует снижение содержания натуральных киллеров. Это важнейшее звено патогенеза, так называемого онко-СПИДа, обуславливающее развитие генерализованной саркомы Капоши, В-клеточных лимфом разной локализации, мелкоклеточной лимфомы Беркитта, карциномы цервикального канала и др.

Вместе с тем остаются до конца не уточненными интимные механизмы "полома" системы иммунитета, причины несостоятельности Т-хелперного и других защитных механизмов, развивающихся при ВИЧ/СПИД-инфекции.

Прежде всего, требует ответа краеугольный вопрос — каким образом заразившемуся человеку удастся в течение столь многих лет сопротивляться ВИЧ-инфекции, при которой спонтанное выздоровление с санацией организма, если и возможно, то, во всяком случае, достоверно не доказано, а летальность близка к 100%. Правда, этот вопрос следует адресовать к пониманию патогенеза не только СПИДа, но и всей группы медленных вирусных инфекций.

## **МЕХАНИЗМ ИММУНОГЕНЕЗА**

Развивающиеся при ВИЧ/СПИД-инфекции иммунологические феномены явились предметом самого широкого изучения. Первостепенное патогенетическое значение имеет прямое цитопатическое действие ВИЧ, приводящее к истощению, преждевременному старению и, в конечном счете, прогрессирующей гибели инфицированных Т-лимфоцитов-хелперов. Именно уровень снижения содержания CD4-клеток рассматривается как наиболее надежный критерий оценки глубины развивающейся иммуносупрессии, в значительной мере определяющей терапевтическую тактику врача. Т-хелперы "запускают" целый каскад последовательных реакций, определяющих всю гамму иммунного ответа. Поэтому прогрессирующее уменьшение их пула приводит к нарушению взаимодействия других категорий иммунокомпетентных клеток.

Вместе с тем нельзя рассматривать гибель хелперов как единственную причину развития иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Это,

прежде всего, относится к начальным стадиям, при которых доля лимфоцитозированных CD4-клеток еще относительно не велика. Установлено, что в раннюю стадию инфекции преобладают штаммы ВИЧ с низкой репродуктивной активностью, получившие наименование "slow/low", т.е. "медленных/низких". В эту фазу ведущим звеном "полома" может явиться блокада рецепторов CD4 гликопротеинами gp 120, причем не только полных вирионов ВИЧ, но и свободно циркулирующих в крови. Образующийся многоядерный синцитий в значительной мере выключает CD4-лимфоциты, ВИЧ-инфицированные и неинфицированные, что не может не сказаться на характеристике иммунного ответа. По мере углубления иммунодефицита, соответствующего уже стадии СПИДа, преобладают штаммы ВИЧ с высокой активностью репликации ("rapid/high", "быстрые/высокие"), чему и соответствует прогрессирующая гибель хелперных клеток.

Взаимодействие CD4-рецепторов с вирусными gp 120 может "запустить" и аутоиммунные реакции, при этом чужеродными потенциально воспринимаются не только инфицированные, но и интактные клетки. Допускают, что при ВИЧ/СПИД-инфекции реализуется "graft versus host syndrome", GVHS ("направленный против пересаженной ткани, переходящий на хозяина синдром") широко известный при трансплантации органов. Блокада рецепторов CD4 приводит к нарушению взаимодействия популяции хелперов с белками главного комплекса гистосовместимости класса II (ГКГС II), находящимися на поверхности антигенпрезентирующих клеток, что также нарушает формирование адекватного иммунного ответа. Это, как полагают, может в определенной мере способствовать стимуляции процессов апоптоза, ускоренной инволюции (старению) хелперных клеток. В норме процессы апоптоза сдерживаются активированными CD8-лимфоцитами, стимулирующими секрецию соответствующих цитокинов. Происходящее при ВИЧ/СПИД-инфекции изменение соотношения CD4/CD8 нарушает сложившееся равновесие, что может ограничить продолжительность жизненного цикла хелперных клеток.

## НЕПОЛНОЦЕННОСТЬ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Существенным фактором патогенеза ВИЧ/СПИД-инфекции является неполноценность не только клеточного, но и гуморального звена иммунитета. Из двух субпопуляций Т-хелперов одна (ТХ-1)

усиливает клеточное, другая (ТХ-2) — гуморальное звено иммунитета. У ВИЧ-инфицированных секреция цитокинов (интерлейкинов) ТХ1-клеток (ИЛ-2) прогрессивно снижается, а цитокинов ТХ-2-клеток (ИЛ-4, ИЛ-10), наоборот, увеличивается. Специфические антитела к антигенам ВИЧ (анти-ВИЧ) циркулируют в крови на всем протяжении многолетнего инфекционного процесса. Однако они в значительной мере лишены, особенно в поздних стадиях ВИЧ/СПИД-инфекции, вируснейтрализующих свойств. Антитела активно образуются и к многочисленным возбудителям оппортунистических инфекций, закономерно развивающихся при СПИДе. Напряженной продукции антител соответствует и выявляемая у больных гипергаммаглобулинемия. Регистрируют повышенное суммарное содержание иммуноглобулинов G и A. На определенном этапе процесс антителообразования истощается, что способствует прогрессированию иммунной недостаточности. Ослабление клеточного, а в дальнейшем и гуморального звена иммунитета, лежит в основе полной несостоятельности системы иммунного надзора, что подтверждается активизацией эндогенной флоры. Присоединяющиеся коинфекции являются важным дополнительным звеном патогенеза ВИЧ/СПИД-инфекции.

## ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТА

Прогрессирование иммунодефицита варьирует при ВИЧ-инфекции в самых широких пределах. Это стало очевидным уже на ранних этапах изучения. Так, у первого в СССР больного с диагнозом СПИДа, мужчины 37 лет, продолжительность жизни от предполагаемого срока заражения составила 10 лет. С другой стороны, первый летальный исход от СПИДа наступил у беременной женщины 28 лет, у которой продолжительность болезни составила всего 4,5 месяца.

Последующие многочисленные наблюдения подтвердили преимущественные темпы прогрессирования иммунодефицита и, соответственно, болезни у женщин сравнительно с мужчинами. Прежде всего, это относится к беременным женщинам.

Установлены и закономерные возрастные отличия. ВИЧ/СПИД-инфекция — болезнь молодой части населения. Но даже в этих пределах показаны преимущественные темпы прогрессирования у подростков от 13 до 16 лет. Преимущественная скоротечность течения отмечена у детей первых 5 лет, особенно первых 12 месяцев жизни. При этом

отмечают определенное прогностическое значение перинатального заражения от ВИЧ-инфицированных матерей.

К факторам, которые могут усугубить течение ВИЧ/СПИД-инфекции, относится одновременное наличие других заболеваний, наложившихся уже на фоне иммунодефицита или имевшихся ранее. К ним, прежде всего, следует отнести туберкулез. Сочетанное течение ВИЧ/СПИД-инфекции и туберкулеза квалифицируют как "смертоносное партнерство". В качестве неблагоприятных кофакторов должны оцениваться также алкоголизм, наркомания, лекарственная полипрагмазия, длительные повторные инсоляции и др.

С другой стороны, замедлению темпов прогрессирования иммунодефицита способствует прицельная химиотерапия, направленная на подавление ВИЧ-инфекции. В этом отношении нельзя не упомянуть, что первого больного, прожившего после заражения 10 лет, в течение 3 лет активно лечили азидотимидином. В то же время у больной, погибшей спустя 4,5 месяца после заражения, диагноз ВИЧ-инфекции был установлен посмертно, соответственно, химиотерапию она не получала.

## **ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ**

Соотношение и относительная значимость разных факторов патогенеза на протяжении многолетнего течения ВИЧ/СПИД-инфекции неоднозначны. На первых этапах, при отсутствии или нерезко выраженной иммуносупрессии, важное значение приобретает тропизм ВИЧ к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы. В моноцитах/макрофагах, в отличие от хелперных клеток, репликация ВИЧ не приводит к их разрушению. Этот этап способствует диссеминации вируса и презентации его антигенов Т-лимфоцитам. Кроме того, как было установлено, в макрофагах могут образовываться мутанты ВИЧ, в частности синцитиеобразующие варианты. Взаимодействие такого синцития ВИЧ с Т-хелперами и без проникновения вируса в клетку приводит к их полной функциональной блокаде.

С другой стороны, в поздние стадии СПИДа все большее значение приобретает основной фактор патогенеза — резкое уменьшение коли-

чества клеток CD4<sup>+</sup>, менее 200 в 1 мкл крови. Это и характеризует терминальный период, наступление стадии СПИДа. Подсчитано, что на протяжении ВИЧ/СПИД-инфекции содержание CD4<sup>+</sup> снижается в 10 — 20 раз.

## **ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИЧ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

При рассмотрении патогенеза ВИЧ/СПИД-инфекции важным аспектом проблемы является поражение центральной нервной системы. Если практически все патологические изменения, развивающиеся у ВИЧ-инфицированных, в конечном счете, обусловлены прогрессирующим иммунодефицитом, то поражение центральной нервной системы в значительной мере имеет самостоятельный генез.

Установлена способность ВИЧ с инфицированными макрофагами проникать через гематоэнцефалический барьер и инфицировать клетки нейроглии. Патогенез развивающихся неврологических нарушений связывают с усиленной стимуляцией продукции цитокинов, в частности фактора некроза опухолей (ФНО). Это приводит к дисрегуляции функционального состояния центральной нервной системы.

Другим механизмом может явиться проникновение в спинномозговую жидкость растворенного gp 120. Его взаимодействие с клетками нейроглии, а частично и нейронами, может "запустить" аутоиммунный процесс против клеток центральной нервной системы.



# КЛАССИФИКАЦИЯ

ВИЧ/СПИД-инфекция — практически, пожизненная инфекция. Относится к группе медленных вирусных инфекций с многолетним латентным, частично вялым малосимптомным течением и бурным клинически манифестным финишем с реальной угрозой быстро наступающего летального исхода. Такое течение в большей или меньшей степени присуще всем лентивирусным инфекциям. Диагноз ВИЧ-инфекции правомерно устанавливается и у латентных носителей вируса, практически здоровых людей, не предъявляющих никаких жалоб, и в клинически манифестных стадиях у тяжелых госпитальных больных. Вполне понятно, что у столь полярных больных терапевтическая тактика врача неоднозначна.

Это определяет первостепенное значение регламентированной классификации ВИЧ/СПИД-инфекции, позволяющей дополнить нозологическую постановку диагноза уточнением стадии процесса, наличия или отсутствия признаков вторичных заболеваний. Собственно еще С.П.Боткин подчеркивал необходимость развернутого диагноза, поскольку название болезни, само по себе, по его выражению, это лишь "кличка", не характеризующая особенности течения болезни у каждого отдельного больного. Это справедливо для самых разных болезней, но, полагаем, приобретает особое значение при ВИЧ/СПИД-инфекции в связи с не имеющим аналогов полиморфизмом клинических проявлений. Справедливо высказывание английского исследователя Джона Спила: "Чтобы оценить клинику СПИДа, нужно знать всю медицину".

Необходимость в классификации ВИЧ/СПИД-инфекции возникла уже на самых ранних этапах ее изучения. Поначалу она преследовала цель регламентации "определения случая СПИДа", т.е. разработки перечня клинических признаков и так называемых индикаторных заболеваний, которые в своей совокупности достаточны для постановки диагноза. Позже классификация была дополнена облигатным сероло-

гическим подтверждением диагноза ВИЧ-инфекции и разграничением стадий ее течения.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В России наибольшее признание получила клиническая классификация ВИЧ/СПИД-инфекции, разработанная В.И.Покровским (1989). Главным в этой классификации является разграничение двух принципиально разных стадий. Первая обозначена как стадия первичных проявлений. Она характеризует собственно ВИЧ-инфекцию до развития СПИДа и, соответственно, включает те изменения, которые вызывает сам вирус. Только в эту стадию ВИЧ-инфекция может рассматриваться как вирусная моноинфекция. Вторая, более поздняя, получила название стадии вторичных заболеваний. Она соответствует началу развития СПИДа, подавлению иммунного ответа, снижению иммунных барьеров, лежащих в основе присоединения иммуноопосредованных вторичных заболеваний. Такое разграничение стадий первичных проявлений и вторичных заболеваний получило отражение в принятом повсеместно двойном наименовании "ВИЧ/СПИД-инфекция".

В зарубежной практике присоединяющиеся вторичные заболевания принято называть "оппортунистическими" (от лат. *opportunus* - приспособленец) т.е. приспособляющимися к развитию в условиях иммунодефицита. Их зависимость от иммунодефицита подчеркивает наименование "СПИД-ассоциированных", или "СПИД-индикаторных" заболеваний. Второе наименование характеризует их диагностическую информативность. Однако следует подчеркнуть, что иммуноопосредованные заболевания могут быть обусловлены иммунодефицитом иного происхождения, не связанным с ВИЧ-инфекцией. Поэтому, сами по себе, без индикации специфических маркеров вируса, для постановки диагноза ВИЧ/СПИД-инфекции они недостаточны.

Дискуссионно выделение в самостоятельную группу "ВИЧ-маркерных" заболеваний. К ним относят, например, вирусные гепатиты В, С, D с парентеральным механизмом заражения; заболевания, передающиеся половым путем (сифилис, трихомониаз, гонорея, хламидиоз). Однако в этом случае общность с ВИЧ-инфекцией ограничивается близостью эпидемиологической характеристики, путей передачи. Поэтому такая терминология может лишь способствовать неправильным представлениям об их этиологии.

Важно подчеркнуть, что на всем протяжении многолетнего течения ВИЧ/СПИД-инфекции, в стадию первичных проявлений и вторичных заболеваний, сохраняется активная репликация вируса. Соответственно, все категории ВИЧ-инфицированных в латентную и клинически манифестную стадии могут явиться источником заражения.

Уровень вирусемии в разные стадии ВИЧ/СПИД-инфекции неоднозначен, особенно велик в острую фазу, соответствующую первым неделям после заражения. В этот период преимущественно инфицируются не лимфоциты, а макрофаги. Содержание ВИЧ/РНК в крови достигает наибольших величин. Эту фазу характеризуют как первичную, практически, всегда резко выраженную вирусемию.

В дальнейшем все с большей интенсивностью происходит массовое инфицирование огромных количеств Т-лимфоцитов в крови и тканях, как уже отмечалось, являющихся основными клетками-мишенями для ВИЧ. Лимфоциты ограничивают репликативную активность виру-



Рис.7. Фазы течения ВИЧ/СПИД-инфекции  
(по Покровскому В.И.)

са, в значительной мере сдерживают генерализацию инфекции. Содержание ВИЧ/РНК в крови закономерно снижается. Фаза "сдерживаемой вирусемии" протекает клинически латентно и может продолжаться 5—10 и более лет.

Окончание латентной стадии, появление и нарастание клинических признаков стадии вторичных заболеваний соответствует наступлению декомпенсации, прогрессирующей реактивации ВИЧ-инфекции. Титр CD4<sup>+</sup>-клеток в эту фазу резко снижается (менее 200/мкл), что характеризует наступление глубокой иммуносупрессии. Содержание ВИЧ/РНК в крови, наоборот, прогрессивно нарастает. Эту фазу характеризуют как "неограниченную вирусемию".

Такое последовательное развитие фаз выраженной первичной, затем сдерживаемой ограниченной и на последнем этапе неограниченной прогрессирующей вирусемии подтверждает принадлежность ВИЧ/СПИД-инфекции к категории медленных вирусных инфекций с многолетним торпидным латентным течением и бурным клинически манифестным финишем с угрозой летального исхода. Графически динамика вирусемии в разные стадии ВИЧ/СПИД-инфекции приведена на рис. 7.

## **КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ**

Важным этапом становления классификации ВИЧ/СПИД-инфекции явилось признание необходимости оценки наряду с клиническими данными глубины иммунодефицита. Первым таким опытом явилась классификация, разработанная в США в Институте военной медицины имени Вальтера Рида (WR-classification). Наравне с клиническими данными учитывались результаты индикации специфических антительных и антигенных маркеров ВИЧ, контроля за содержанием CD4-лимфоцитов, постановки внутрикожных проб в целях оценки гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). В зависимости от результатов такого комплексного обследования разграничивалось 6 вариантов течения инфекции. В связи с известной сложностью эта классификация широкого применения не получила. Однако на ее основе Центром контроля за болезнями (США) в 1993 г. была разработана более доступная комплексная

клинико-иммунологическая классификация ВИЧ/СПИД-инфекции, используемая повсеместно, в том числе в России (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Классификация ВИЧ-инфекции CDC (1993), взрослые и подростки  $\geq 13$  лет

Иммуносупрессия, кол-во CD4	Клинические категории		
	A	B	C
	по Покровскому В.И. (1989)		
	II A, B, B III A	III B	III B—IV
Отсутствует CD4 > 500/мкл	A1	B1	C1
Умеренная CD4 = 200—499/мкл	A2	B2	C2
Тяжелая CD4 < 200/мкл	A3*	B3*	C3

\* — высокая вероятность СПИДа

■ — СПИД

По клиническим признакам разграничиваются три категории, обозначаемые как А, В и С. Клиническая категория А — по существу, соответствует стадии первичных проявлений, т.е. собственно ВИЧ-инфекции. Клиническая категория С — стадии вторичных заболеваний, т.е. развитию СПИДа. Клиническая категория В выделена как промежуточная. В классификации CDC клиническое разграничение стадий дополнено ранжированной оценкой глубины иммунодефицита. В качестве критерия взят количественный учет содержания CD4-лимфоцитов с выделением 3 градаций: 1) иммунодефицит отсутствует; 2) иммунодефицит умеренный; 3) иммунодефицит выраженный. В соответствии с таким комплексным подходом выявление глубокой иммуносупрессии (содержание CD4-лимфоцитов менее 200 в мкл) и при отсутствии выраженных клинических признаков (категории А3 и В3) были отнесены к СПИДу. Показанная в табл. 2 классификация относится только к взрослым и подросткам (старше 13 лет). Классификация, специально предназначенная для детей, приведена в соответствующей главе.

# СТАДИЯ ПЕРВИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Согласно классификации В.И.Покровского стадия первичных проявлений включает острую фазу, бессимптомную фазу и фазу персистирующей генерализованной лимфаденопатии. Как уже отмечалось, ВИЧ сам способен вызывать поражения центральной нервной системы, которые, соответственно, также должны быть отнесены к категории первичных проявлений. Наконец, к характеристике собственно ВИЧ-инфекции следует отнести и стадию инкубации.

## ИНКУБАЦИЯ

Продолжительность инкубации при любой инфекции соответствует интервалу времени от момента заражения до появления первых клинических проявлений. При ВИЧ/СПИД-инфекции составляет в среднем 3—6 недель. Величина эта сугубо ориентировочная, поскольку зависит от принятой 2-й точки отсчета. Клинические проявления ВИЧ/СПИД-инфекции, как и при других медленных вирусных инфекциях, отставлены во времени нередко на многие годы. Это и породило неправомерные представления о длительной многолетней инкубации. Большей частью за 2-ю точку отсчета принимают сроки появления специфических антител ("серологическая инкубация" по Лысенко А.Я., 1996). Однако этот показатель тоже может варьировать в широких пределах — до 12 недель (а иногда существенно позже) и вряд ли характеризует инкубацию в общепринятом понимании. Более точен, во всяком случае с эпидемиологических позиций, учет примерного срока начала вирусемии (3—6 недель). Правда, приходится учитывать, что при ВИЧ-инфекции длительно сохраняется фаза "покоящегося" провируса, фаза медленной репликации с концентрацией РНК в крови ниже улавливаемой. Вместе с тем и в эту фазу ВИЧ-инфицированные могут явиться потенциальными источниками заражения.

## ОСТРАЯ ФАЗА

Острая фаза — стадия первичной манифестации, острый, ретро-вирусный синдром. Не постоянна, регистрируется у 40—50% больных. Клинические симптомы появляются через 2—4 недели и позже после заражения, по своей характеристике неоднозначны. Относительно чаще развивается так называемый мононуклеозоподобный синдром, напоминающий клинику инфекционного мононуклеоза. Начинается остро, без продромы. Основные признаки: острый тонзиллит и фарингит (боли и першение в горле, гиперемия слизистой ротоглотки, увеличение миндалин), повышение температуры разной интенсивности, протекающее с познабливанием и потливостью (этому соответствует наименование — острая лихорадочная фаза). Характерны миалгии, артралгии, головные боли. При объективном исследовании отмечаются полилимфаденопатия, спленомегалия (гепатоспленомегалия), возможны краснухо- или кореподобные высыпания на лице, туловище, конечностях (включая ладони и подошвы), энантема и изъязвления на слизистой ротоглотки. При исследовании крови: количество лейкоцитов в пределах нормы или несколько повышено, относительный лимфоцитоз. Показатели СОЭ не повышены. К более редким проявлениям острой фазы относятся гастроинтестинальные (диарея, тошнота, рвота), респираторные (кашель, одышка, рентгенологические признаки интерстициальной пневмонии) расстройства. Важное самостоятельное значение имеет вызываемое ВИЧ поражение центральной нервной системы. Острая фаза продолжается недолго — от нескольких дней до нескольких недель, реже месяцев.

Ко времени развития острой фазы анти-ВИЧ в крови большей частью еще не обнаруживаются. Антитела появляются к ее завершению или позже. Поэтому острую фазу в основном устанавливают ретроспективно, в более поздние стадии ВИЧ/СПИД-инфекции при детализации анамнестических данных. Вместе с тем при достаточной целенаправленности диагноз острой фазы ВИЧ-инфекции может быть установлен и не ретроспективно. Приведем пример.

Молодая женщина, 27 лет, была снята с теплохода и экстренно госпитализирована в связи с высокой лихорадкой. Теплоход выполнял рейс по Волге для иностранных туристов. Больная работала в корабельном ресторане. Ведущие жалобы — головные боли, познабливание, боли в мышцах и суставах, боли при глотании. Температура 38,9°. Заболела остро, 3 дня назад. При осмотре зева признаки тонзиллита, на коже мелкоточечная сыпь на неизменном фоне. Отмечено уве-

личение селезенки. При исследовании крови: количество лейкоцитов —  $8,1 \cdot 10^3$ , лейкоцитраная формула с относительным лимфоцитозом (45%), СОЭ — 12 мм/ч.

При сборе эпиданамнеза половые контакты в период службы на теплоходе отрицает. Индикация анти-ВИЧ в крови дала отрицательные результаты. При бактериологическом исследовании крови какая-либо флора не была обнаружена. На рентгенограмме легких отклонения не выявлены. Течение болезни благоприятное. На 3-й день госпитализации температура устойчиво нормализовалась. Самочувствие стало удовлетворительным, никаких жалоб не предъявляла. По достижении клинического выздоровления была выписана по месту жительства. Поскольку клиническая картина болезни соответствовала описаниям мононуклеозоподобного синдрома, было рекомендовано динамическое наблюдение с повторными серологическими исследованиями. В 3-м анализе, через 1 месяц после выписки в крови были обнаружены анти-ВИЧ, что подтвердило диагноз острой фазы ВИЧ-инфекции. Больную поставили на соответствующий учет.

## БЕССИМПТОМНАЯ ФАЗА

Соответствует носительству ВИЧ в виде провируса без клинической манифестации. В основном диагностируется по окончании острой фазы. Критерием постановки диагноза служит полное исчезновение каких-либо клинических признаков, жалоб и объективных изменений при закономерном выявлении тех или иных специфических маркеров ВИЧ (РНК, антигенов, антител). Такой вариант характеризуют как вторичную латенцию. Несравненно чаще развивается первичная латенция при полном отсутствии признаков острой фазы. Диагноз может быть поставлен при скрининговых обследованиях с индикацией специфических маркеров ВИЧ в группах повышенного риска заражения, а также у доноров, беременных женщин и др. Выявленные таким образом лица, клинически здоровые, за помощью не обращаются. По принятой в России терминологии именно лица данной категории, с первичной или вторичной латенцией, оцениваются как ВИЧ-инфицированные и подлежат учету наряду со СПИД-больными. В зарубежной практике ВИЧ-инфекция диагностируется и подлежит регистрации только на клинически манифестной стадии с признаками СПИДа.

Бессимптомная фаза при ВИЧ-инфекции, как и других медленных инфекциях, может продолжаться в течение многих лет, неопределенное время без каких-либо установленных пределов. J.Малл, в недавнем прошлом руководитель глобальной программы ВОЗ по борьбе со СПИДом, допускал возможность 20-летней и даже по-



жизненной латенции. Приближающееся 20-летие формального существования ВИЧ/СПИД-инфекции подтверждает этот прогноз. Не исключено, что у какой-то, по-видимому, небольшой части ВИЧ-инфицированных при благоприятных условиях жизни и отсутствии всего комплекса кофакторов, способствующих подавлению иммунитета, трансформация латентной стадии в клинически манифестную может и не произойти. Подчеркнем, что и в этом гипотетическом случае эти лица остаются носителями вируса и могут явиться источником заражения. Истинное количество практически здоровых ВИЧ-инфицированных с полным отсутствием каких-либо клинических проявлений назвать невозможно. Не вызывает сомнения, что выявляется лишь небольшая толика от их фактического числа. По расчетным данным ВОЗ (на декабрь 1996 г.) их число составляет 21 млн. Это количество следует оценивать как сугубо ориентировочное. Тем более, что, также по расчетным данным, число вновь ВИЧ-инфицированных за тот же 1996 год превысило 3 млн.

## **ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ**

Синдром персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ) с полным основанием рассматривают, наряду с острой фазой, как первичное клиническое проявление ВИЧ-инфекции, обусловленное прежде всего воздействием самого вируса, а не присоединением той или иной вторичной инфекции. ПГЛ свидетельствует об активации В-лимфоцитарного звена, активации CD8-клеток, обладающих цитотоксическим действием, направленным на ВИЧ-инфицированные клетки. ПГЛ можно оценить как стадию кратковременного неустойчивого равновесия между инфекционным процессом и сдерживающими его развитие защитными механизмами.

Стадия ПГЛ выявляется у больных после завершения острой фазы или первично у ранее клинически здоровых ВИЧ-инфицированных. Во втором случае ПГЛ может остаться нераспознанной, поскольку ее выявление зачастую не очевидно и требует целенаправленности обследования, наличия у врача необходимых навыков. Нужно суметь методом поверхностной пальпации выявить, как правило, мелкие, мягкой консистенции малочувствительные лимфатические узлы разной локализации, не беспокоящие больного. В ос-

новном увеличиваются шейные, прежде всего заднешейные, над- и подключичные, подмышечные лимфатические лимфоузлы. Могут оказаться и сравнительно редкие в общей клинической практике увеличенные лимфатические узлы в локтевом сгибе, за ухом и др. Лимфатические узлы со временем уплотняются. Кожа над увеличенными узлами не изменена. При оценке ПГЛ у ВИЧ-инфицированных важно установить ее генерализованный множественный характер, увеличение 2—3 лимфатических узлов разной локализации. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ следует фиксировать внимание на увеличении лимфатических узлов в разных областях. При этом паховый лимфаденит рассматривают как малоинформативный. ПГЛ может протекать при отсутствии каких-либо иных клинических отклонений, может сопровождаться температурной реакцией, познабливанием, потами, редко — увеличением селезенки. Контроль за ПГЛ всегда требует динамического наблюдения, позволяющего оценить постепенную инволюцию или, наоборот, стабилизацию увеличенных лимфатических узлов.

## **ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Проникновение ВИЧ в спинномозговой канал, инфицирование клеток нейроглии, нарушение трофики центральной нервной системы определяют возможность психопатологических и неврологических расстройств разной степени выраженности. Этому способствует стимуляция продукции цитокинов, в частности фактора некроза опухолей, дополнительно помогающая возникновению и прогрессированию нарушений координации центральных механизмов.

Психопатологические и неврологические расстройства, возникающие в стадию первичных проявлений, не относятся к иммуноопосредованным заболеваниям. Они обусловлены прямым воздействием вируса. Наименование нейро-СПИД, которым пользуются для их обозначения, неправомерно.

Клинические проявления поражения центральной нервной системы варьируют в широких пределах. Нередко являются первыми субъективно ощущаемыми признаками болезни. Возникает чувство тревоги, неустойчивость настроения, стремление к уединению. Больные отмечают быструю утомляемость, неспособность сосредоточить

на чем-либо внимание, нарушается сон, отсутствует ощущение утренней свежести. Больные становятся раздражительными, легко возникают конфликты с окружающими. Прогрессирующе нарушается память.

Такой симптомокомплекс ВИЧ-деменции с той или иной степенью выраженности наблюдается, примерно, у половины больных. Может со-провождаться развитием тяжелого реактивного состояния, глубокой депрессии с попытками к суициду. Причем психопатологические расстройства могут сочетаться с другими клиническими признаками первичной манифестации ВИЧ-инфекции, а могут быть и ее единственными проявлениями.

Психопатологические нарушения соответствуют развитию вялотекущей энцефалопатии подострого течения. Однако признаки органического поражения нервной системы выражены не резко: головные боли, субфебрильная температура, значительно реже судороги, поражение черепно-мозговых нервов. Может присоединиться менингеальный симптомокомплекс, подтверждающий развитие менингоэнцефалита. Действие ВИЧ может распространиться и на периферическую нервную систему. Относительно чаще возникает сенсорная полинейропатия с выраженным болевым синдромом преимущественно в ногах.

# СТАДИЯ ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Развитие иммунодефицита и присоединение иммуноопосредованных оппортунистических заболеваний, по существу, знаменует начало СПИДа. По мере углубления иммуносупрессии можно выделить начальный этап, которому, собственно, и соответствует стадия вторичных заболеваний. Эту фазу характеризуют как СПИД-ассоциированный симптомокомплекс (англ. ARC-AIDS related complex, родственный СПИДу комплекс), по классификации CDC — категория В (ни А, ни С). Фазу полномасштабного СПИДа, протекающего с глубокой иммуносупрессией, выделяют в самостоятельную терминальную стадию собственно СПИДа. В эту фазу регистрируется особенно низкое содержание CD4-лимфоцитов, менее 100 и даже 50 в 1 мкл. Терминальная стадия клинически очерчена, что облегчает ее диагностику. Однако само наименование "терминальная стадия" характеризует весьма ограниченные возможности оказания действенной помощи больному. Поэтому в соответствии с общими принципами клинической медицины важно стремиться к распознаванию фазы начинающегося СПИДа.

## СПИД-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС

В эту фазу больные начинают предъявлять жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, отсутствие ощущения утренней свежести, потливость, плохой аппетит, иногда послабление стула. Достаточно характерны повторные интеркуррентные заболевания, ранее наблюдавшиеся существенно реже. При объективном исследовании иногда отмечаются увеличение лимфатических узлов, тенденция к похуданию, субфебрилитет, реже — более высокая лихорадка. При динамическом наблюдении, как и в стадию первичных проявлений, можно отметить прогрессирующие нарушения интеллекта, соответствующие продолжающейся ВИЧ-энцефалопатии.

В фазу СПИД-ассоциированного комплекса начинают выявляться признаки оппортунистических заболеваний, преимущественно поверхностных, с локализацией патологических изменений на коже и слизистых (кандидоз полости рта, герпетические элементы, герпес зостер, ворсистая лейкоплакия языка, себоррейная экзема, пиодермии, фурункулез), а также цитомегаловирусный сиалоаденит, пневмоцистоз, криптоспоридиоз. Степень выраженности оппортунистических заболеваний, интенсивность их клинических проявлений определяются глубиной иммуносупрессии. Согласно классификации В.И.Покровского в стадии вторичных заболеваний можно выделить 3 последовательные подстадии.

#### Стадия вторичных заболеваний\*

А. Развиваются поверхностные бактериальные, вирусные, грибковые поражения кожи и слизистых. Характерны опоясывающий лишай, повторные фарингиты, синуситы. Дефицит массы тела не превышает 10%.

Б. Ведущие симптомокомплексы — упорная диарея, не имеющая объяснений; лихорадка, продолжающаяся более месяца. Развиваются повторные или стабильные бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации), глубокие поражения кожи и слизистых. Характерны диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши, туберкулез легких, ворсистая лейкоплакия. Дефицит массы тела — свыше 10%.

В. Развиваются генерализованные бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные, паразитарные заболевания. Характерны пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, внелегочный туберкулез, диссеминированная саркома Капоши, поражения центральной нервной системы. Прогрессирующий дефицит массы тела с развитием кахексии.

Последнюю подстадию можно характеризовать как пре-СПИД. Часто выявляются беспричинная лихорадка, продолжающаяся свыше 1—2 месяцев, длительная диарея с отчетливым похуданием, характерны затяжные пневмонии, трудно поддающиеся принятой антибиотикотерапии. Весьма типичны повторные обострения эндогенных инфекций, обусловленных условно-патогенными возбудителями. Характерно клинически сглаженное течение самых разных воспалительных процессов, существенно затрудняющее их своевременное распознавание и лечение. Так, больных аппендицитом нередко оперируют уже после начавшейся перфорации.

Согласно классификации CDC к клинической категории В от-

\* По Покровскому В.И., 1989.

носятся орофарингеальный и вагинальный кандидоз, персистирующие более 1 месяца, ворсистая лейкоплакия, рецидивирующий или диссеминированный герпес зостер, бактериальные инфекции (эндокардит, менингит, пневмония, пиелит), легочный туберкулез, листериоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, периферические нейропатии, цервикальная дисплазия.

## **ПОЛНОМАСШТАБНЫЙ СПИД. ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ**

Сравнительно с предшествовавшей стадией СПИД-ассоциированного комплекса следующая стадия характеризуется дальнейшим прогрессированием иммунодефицита с особенно значительным снижением содержания CD4-лимфоцитов (ниже 50—100 в мкл), свидетельствующем о полной несостоятельности системы иммунного надзора. В этой стадии больные в своем подавляющем большинстве становятся клинически тяжелыми, требующими стационарного лечения. Оппортунистические заболевания в эту стадию достигают существенно большей выраженности.

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ перечень СПИД-ассоциированных заболеваний разделен на 2 группы. В первую включены заболевания, облигатно развивающиеся в условиях глубокого иммунодефицита и всегда соответствующие развитию терминальной стадии. Во вторую группу также вошли иммуноопосредованные заболевания. Однако они могут развиваться и при отсутствии глубокой иммуносупрессии.

### **СПИД-ассоциированные заболевания 1-й группы\***

1. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов.
2. Внелегочный криптококкоз.
3. Криптоспоридиоз с диареей более 1 мес.
4. Цитомегаловирусные поражения различных органов (помимо печени, селезенки или лимфоузлов) у детей старше 1 мес.
5. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, проявляющаяся язвами на коже и слизистых оболочках, которые персистируют более 1 мес, а также бронхитом, пневмонией или эзофагитом любой продолжительности, поражающим больных в возрасте старше 1 мес.
6. Генерализованная саркома Капоши у больных моложе 60 лет.

---

\* Бюллетень ВОЗ, 1988

7. Лимфома головного мозга (первичная) у больных моложе 60 лет.
8. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия (ЛИП/ЛЛГ комплекс) у детей преимущественно в возрасте до 12 мес.
9. Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями (микобактерии птичьего комплекса *M. avium-intracellulare complex*) с внелегочной локализацией или локализацией (дополнительно к легким) в коже, шейных лимфатических узлах, лимфатических узлах корней легких.
10. Пневмоцистная пневмония.
11. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
12. Токсоплазмоз головного мозга у детей старше 1 мес.

С наибольшим постоянством наблюдаются криптококковый менингоэнцефалит, кандидозный эзофагит, сепсис — бактериальный, грибковый, смешанный, генерализованная цитомегаловирусная инфекция с развитием энцефалопатии, ретинита, генерализованная саркома Капоши, тяжелые формы туберкулеза и внелегочного атипичного микобактериоза. Заболевания приобретают тяжелое необратимое течение с развитием истощения, серьезных поражений центральной нервной системы с угрозой быстрого летального исхода.

#### **СПИД-ассоциированные заболевания 2-й группы\***

1. Бактериальные инфекции: септицемия, пневмония, менингит, поражения костей, суставов, абсцессы, обусловленные гемофильной палочкой, стрептококками.
2. Кокцидиомикоз диссеминированный с внелегочной локализацией.
3. ВИЧ-энцефалопатия.
4. Гистоплазмоз, диссеминированный с внелегочной локализацией.
5. Изоспороз с диареей, персистирующей более 1 мес.
6. Саркома Капоши у людей любого возраста.
7. Лимфома головного мозга (первичная) у лиц любого возраста.
8. Другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа:
  - а) — мелкоклеточные лимфомы (типа лимфомы Беркитта и др.);
  - б) — иммунобластные саркомы (лимфомы иммунобластные, крупноклеточные, диффузные гистиоцитарные, диффузные недифференцированные).
9. Атипичный микобактериоз диссеминированный с поражением (помимо легких) кожи, шейных или прикорневых лимфоузлов.
10. Туберкулез внелегочный (с поражением внутренних органов, помимо легких).
11. Сальмонеллезная септицемия, рецидивирующая.
12. ВИЧ-дистрофия.

\* Бюллетень ВОЗ, 1988

При сопоставлении двух рекомендованных для руководства перечней оппортунистических заболеваний очевидно, что разница между ними не столько качественная, сколько количественная. В оба перечня в основном вошли одни и те же заболевания. Первый перечень отличается преимущественной степенью их выраженности.

В терминальной стадии оппортунистические заболевания практически всегда развиваются в разных сочетаниях. В зависимости от преобладающей локализации разграничивают легочную, кишечную и церебральную формы СПИДа. Нередко поражаются разные органы, что соответствует диссеминированной форме. Реже регистрируется так называемая недифференцированная форма септического течения с клиническими признаками, напоминающими острую фазу. Возможные клинические формы СПИДа показаны в табл.3.

Практически все формы СПИДа прогностически неблагоприятны. Причиной смерти могут явиться быстро прогрессирующие

Таблица 3

Варианты течения терминальной стадии СПИДа

Формы	Заболевания
Легочная	Пневмоцистная пневмония Туберкулез легких Диссеминированный гистоплазмоз, аспергиллез легких Тяжелые бактериальные пневмонии
Кишечная	Криптоспоридиоз Изоспороз Прогрессирующий дефицит массы тела, синдром истощения, СПИД-кахексия
Церебральная	Многоочаговая лейкоэнцефалопатия Криптококковый менингоэнцефалит Токсоплазмоз головного мозга Нейрогерпес Энцефалит прогрессивного течения, нарушение интеллекта — синдром деменции Лимфома головного мозга
Диссеминированная	Сочетанная органная патология в комбинации с генерализованной саркомой Капоши
Недифференцированная	Сепсис разной этиологии Септическая форма сальмонеллеза





# СПИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ИНФЕКЦИИ И НОВООБРАЗОВАНИЯ

Структура СПИД-ассоциированных инфекций существенно отличается от структуры инфекционных болезней, встречающихся в общей клинической практике. Первые места в ней преимущественно занимают неконтагиозные или малоконтагиозные эндогенные инфекции, не часто встречающиеся бактериальные и вирусные инфекции, а мало известные клиницистам общего профиля протобиозы и микозы. Эти отличия соответствуют принципиально разному составу больных. В широкой клинической практике инфекционная заболеваемость относится прежде всего к иммунокомпетентной популяции. С другой стороны, СПИД-ассоциированные инфекции — удел иммунокомпрометированной части населения. Избирательная частота протобиозов, микозов соответствует развивающемуся при ВИЧ-инфекции преимущественному подавлению клеточного звена иммунитета, играющему определяющую роль в сдерживании их развития. Бактериальные инфекции в большей степени обусловлены подавлением не только и не столько клеточного, сколько гуморального звена иммунитета. Общим почти для всей группы СПИД-ассоциированных инфекций и инвазий является условно-патогенный характер возбудителей. За небольшим исключением речь идет об эндогенных инфекциях. При отсутствии отягощения преморбидного фона, сохранной системы иммунного надзора генерализация этих инфекций, практически, невозможна. Отметим также, что большей части возбудителей вторичных инфекций и инвазий свойственно внутриклеточное паразитирование.

Важно подчеркнуть уникальность структуры СПИД-ассоциированных заболеваний, ее существенные отличия от структуры вторичных инфекций при иммунодефицитах иного происхождения. Так, часто встречающиеся при СПИДе пневмоцистоз, криптоспоририоз, атипичный микобактериоз крайне редко регистрируются у иммуно-

компрометированных больных при отсутствии подтверждения ВИЧ-инфекции. Характерны также существенные различия структуры СПИД-ассоциированных заболеваний на разных континентах в Африке и Европе и Северной Америке.

Всем СПИД-ассоциированным заболеваниям разного генеза присуще многомесячное или многолетнее течение, поначалу сглаженное, вялое, торпидное, а по мере углубления иммунодефицита — тяжелое, бурно прогрессирующее, с угрозой летального исхода. Темпы прогрессирования, наряду с иммунодефицитом, определяются сроками начала адекватной терапии — как ВИЧ-инфекции, так и СПИД-ассоциированных заболеваний.

К СПИД-ассоциированным заболеваниям, наряду с вторичными инфекциями и инвазиями, относятся и некоторые новообразования, поскольку в условиях иммунодефицита ослабляются механизмы сдерживания опухолевого роста. Перечень СПИД-ассоциированных заболеваний весьма велик. Те из них, которые встречаются чаще других, приведены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Наиболее часто регистрируемые СПИД-ассоциированные заболевания

Группы	Заболевания
Паразитозы (протобиозы, инвазии)	Пневмоцистоз Токсоплазмоз Криптоспоридиоз Изоспороз
Микозы	Кандидозы Криптококкоз Гистоплазмоз Кокцидиомидоз
Вирусные инфекции	Герпетическая инфекция Опоясывающий герпес Цитомегаловирусная инфекция
Бактериальные инфекции	Туберкулез Атиypical микобактериоз
Опухоли	Саркома Капоши Первичная лимфома центральной нервной системы Другие "неходжкинские" В-клеточные лимфомы Цервикальная дисплазия (карцинома)

В этой главе изложены основные сведения, характеризующие все группы СПИД-ассоциированных заболеваний, особенности их течения в условиях глубокого иммунодефицита, основные методы диагностики и специфической терапии. При этом дозировка применяемых препаратов указана для взрослых. При лечении детей она требует дополнительного уточнения.

Актуальность разных СПИД-ассоциированных заболеваний имеет региональные различия. На территории России с преимущественной частотой регистрируются цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, кандидоз, пневмоцистная пневмония. Особенности характеристики СПИД-ассоциированных заболеваний у детей выделены в самостоятельный раздел.

## **ПАРАЗИТОЗЫ (ПРОТОБИОЗЫ, ИНВАЗИИ)**

В эту группу входят пневмоцистоз, токсоплазмоз, криптоспоридиоз и изоспороз.

### **Пневмоцистоз (пневмоцистная пневмония)**

*Общие сведения.* С постановки диагноза пневмоцистной пневмонии, описанной у 5 молодых мужчин-гомосексуалистов, умерших от СПИДа (1981), собственно, и началось изучение всей группы СПИД-ассоциированных заболеваний. Истекшие два десятилетия подтвердили значение пневмоцистоза как одной из наиболее частых оппортунистических инфекций, по данным ВОЗ, регистрируемой более чем у 2/3 больных СПИДом. Причем, в отличие от других контингентов больных, при СПИДе пневмоцистная пневмония приобретает крайне тяжелое течение и может явиться причиной летального исхода. В СССР первый летальный исход от СПИДа был обусловлен развитием тяжелого пневмоцистоза.

Безотносительно к СПИДу пневмоцистоз представляет широко встречающуюся инвазию латентного течения. Клинически манифестные формы регистрируются преимущественно среди недоношенных и ослабленных новорожденных с врожденным иммунодефицитом. Среди взрослого населения существенно реже — в пожилом и преклонном возрасте на фоне снижения активности иммунной системы, а также в связи с назначением иммунодепрессантов (химиотерапия с ис-

пользованием цитостатиков при новообразованиях, лейкозах, иммуносупрессия для предупреждения отторжения пересаженных органов).

Дискуссионна эпидемиологическая характеристика пневмоцистоза. Возбудитель — *pneumocystis carinii* — находят, практически, у всех видов домашних животных, а также диких и антропоургических грызунов. Если принять его потенциальную патогенность и для человека, и для животных, то пневмоцистоз следует отнести к зоонозам. Однако допускают, что при СПИДе возбудителем является самостоятельный вид — *pneumocystis jirovecii*, патогенный исключительно для человека. В этом случае основным, если не единственным, источником заражения служат латентные носители паразитов; соответственно, пневмоцистоз должен быть отнесен к антропонозам. Механизм заражения — капельно-воздушный, что определяет возможность широкого распространения.

Патогенез пневмоцистоза связан с облигатным тропизмом возбудителя к легочной ткани. Попадая в альвеолы, пневмоцисты вызывают воспалительные изменения интерстиция альвеолярно-капиллярной мембраны. Это приводит к ее существенному утолщению. Ключевым звеном является развитие альвеолярно-капиллярного блока, лежащего в основе прогрессирующей диффузионной дыхательной недостаточности, возникновения множественных ателектазов и буллезной эмфиземы с угрозой разрыва лобулярных вздутий и спонтанного пневмоторакса.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Инкубация колеблется в широких пределах — от 1 до 7 недель. Начало заболевания медленное, постепенное. При классическом течении пневмоцистной пневмонии, не связанной с ВИЧ-инфекцией, разграничивают 3 последовательные стадии: отечную, ателектатическую и эмфизематозную. При СПИДе они в значительной мере сглажены. Клинические проявления поначалу ограничиваются продромальными симптомами. Характерны нарастающие слабость, вялость. Нарушается аппетит, отмечаются послабление стула, тенденция к похуданию. Из объективных признаков регистрируется непостоянный субфебрилитет. Легочная симптоматика появляется спустя 3—4 недели и соответствует развитию интерстициальной пневмонии. Возникает покашливание, перерастающее в постоянный, навязчивый, иногда коклюшеподобный малопродуктивный кашель. Непостоянно отделяется пенистая мокрота. Нарастает одышка. Тахипноэ, особенно у детей, может достигать значительных величин. Характерен диффузный центральный цианоз.

Сравнительно с выраженными проявлениями прогрессирующей дыхательной недостаточности изменения легочного статуса выражены слабее. Отмечается легкий тимпанит в передневерхних отделах грудной клетки и непостоянное укорочение звука в межлопаточном пространстве, иногда втягивание межреберных промежутков. Дыхание жесткое, местами ослабленное. Непостоянные сухие и влажные хрипы.

Высокоинформативно рентгенологическое исследование. В начальном периоде на рентгенограммах фиксируется усиление легочного рисунка, позже появляются симметричные билатеральные прикорневые инфильтраты. Перибронхиальная инфильтрация, сочетающаяся с участками повышенной пневматизации (буллезная эмфизема), послужила основанием для оценки рентгенологической картины как "ватных легких", "легких сквозь вуаль".

В эмфизематозную стадию признаки дыхательной недостаточности идут на убыль. Стабильно сохраняется коробочный звук по данным перкуссии. На рентгенограммах фиксируются выраженный эмфизематоз легких и развитие пневмофиброза.

Пневмоцистная пневмония протекает без лейкоцитоза. При исследовании крови отмечают лимфопения, анемия, ускорение СОЭ. Из биохимических тестов считают характерным уменьшение содержания сывороточного альбумина и высокий уровень лактатдегидрогеназы.

**Диагностика.** Подтверждение диагноза и идентификация возбудителя основывается на выявлении его тканевых форм путем окраски мазков мокроты, лаважной промывной жидкости, аспирата из бронхов. Наиболее доступным материалом может служить мокрота. Однако, поскольку при пневмоцистозе кашель в основном малопродуктивный, отделение мокроты приходится стимулировать. Для этого используют аэрозоль гипертонического раствора натрия хлорида и паровые ингаляции. Применяемые для окраски мазков красители подразделяют на две группы. К первой относится окраска по Романовскому—Гимзе, Граму, Райту, гематоксилин-эозином. Она позволяет получить предварительные результаты, требующие дополнительного подтверждения. Вторая группа красителей — окраска толуидиновым синим, серебрение по Гомори-Грохотту — обеспечивает более полную микроскопическую диагностику. Их широкое применение ограничивает высокая стоимость. Предложены и другие методы окраски. В частности, при наличии люминесцентного микроскопа может быть использована окраска мазков акридиновым оранжевым.

**Специфическая терапия и профилактика.** При лечении больных пневмоцистной пневмонией показаны препараты, обладающие избирательной антипротозойной активностью:

**Пентамидин.** Синтетический диамидин, применявшийся уже в более ранний период при лечении больных трипаносомозами. Назначают внутривенно капельно в дозе 4—5 мг/кг, 1 раз в сутки с продолжительностью инфузии в течение 60 минут. Инфузию проводят под контролем за артериальным давлением. Лечение продолжают 14 дней. Препарат разводят в 5% растворе глюкозы. Широкое применение пентамидина на фоне СПИДа ограничивает высокая токсичность.

**Септрин (ко-тримоксазол).** Комбинированный препарат, содержащий триметоприм и сульфаметоксазол. По эффективности не уступает пентамидину, однако также обладает выраженным побочным действием (тошнота, рвота, появление сыпи, анемия). Назначают сначала внутривенно, затем внутрь. Суточная доза составляет: сульфаметоксазола — 30 мг/кг, триметоприма — 6 мг/кг. Курс лечения 14 дней.

**Бисептол. Бактрим.** Аналоги септрина, назначаются в тех же дозах.

**Клиндамицин (син. далацин С).** Антибиотик группы линкозамидов. Назначается внутривенно капельно, под контролем артериального давления, а также внутримышечно и внутрь. Инфузию продолжают 45 минут. Суточная доза 1,5—2,4 г в 2—4 приема. Курс лечения 2—3 недели.

**Диафенилсульфон (син. дапсон).** Широко известный противолепрозный препарат. При пневмоцистозе менее эффективен, чем пентамидин и септрин. Может быть использован при нетяжелых формах пневмоцистной пневмонии. Назначают внутрь длительным курсом в возрастающих дозах от 0,1 до 0,2 г в сутки.

Наряду с лечением уже развившейся пневмоцистной пневмонии важное значение придают ее химиопрофилактике. В этих целях применяют в основном септрин (бисептол, бактрим). В связи с возможностью рецидивирования пневмоцистоза химиопрофилактика проводится не только первичная, но и вторичная.

## **Токсоплазмоз**

**Общие сведения.** Одна из самых широко распространенных инвазий. В разных регионах мира токсоплазмами заражено более полумиллиарда человек. В Российской Федерации, согласно расчетным

данным, заражено порядка 10—20% населения. При этом в подавляющем большинстве это бессимптомные токсоплазмоносители. Клинически манифестные формы приобретенного и врожденного токсоплазмоза регистрируются существенно реже, в основном у лиц с выраженным иммунодефицитом с подавлением клеточного звена иммунитета. Эти широко известные данные уже априорно позволяли предположить высокую долю токсоплазмоза среди СПИД-ассоциированных заболеваний. Число серопозитивных по токсоплазмозу среди ВИЧ-инфицированных достигает 15—30%.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* При СПИДе в основном регистрируется церебральная форма токсоплазмоза — прогрессирующий токсоплазмозный энцефалит. Среди больных с церебральной формой СПИДа его доля достигает 50—70%. Следует полагать, что в условиях глубокой иммуносупрессии происходит реактивация предшествующей латентной токсоплазмозной инфекции центральной нервной системы. Головной мозг и окружающие ткани представляют "безопасную зону", в которой цисты *Toxoplasma gondii* становятся недостижимыми для иммунных механизмов и могут переживать неопределенное время.

Токсоплазмозный энцефалит протекает с прогрессирующими неврологическими симптомами. Возникают двигательные расстройства и нарушения чувствительности, афазия, гемианопсия, тонико-клонические судороги. Быстро нарастает синдром интоксикации — головные боли, выраженная мышечная слабость, головокружения, шаткая походка, нарушения сна. Больной вял, заторможен, присоединяются нарушения сознания. Нередко отмечаются признаки церебральной гипертензии. Заболевание протекает с длительным субфебрилитетом или фебрильной лихорадкой. Может развиваться базальный арахноидит с гипертензивным и дизэнцефальным симптомокомплексами. При ликворологическом исследовании регистрируются повышенное содержание белка, нерезко выраженный смешанный цитоз. С помощью компьютерной томографии выявляются множественные очаги некрозов. Токсоплазмозный энцефалит оценивают как прогностически неблагоприятное заболевание. У больных СПИДом токсоплазмозный энцефалит может сочетаться с поражением глаз. Развивается хориоретинит. При исследовании глазного дна обнаруживаются одно- или двухсторонние очаговые некрозы и кровоизлияния. Из других, более редких локализаций ин-



вазии, описаны токсоплазмозные поражения легких, миокарда, паренхимы яичек (токсоплазмозный орхит) и др.

**Диагностика.** Наиболее доступны серологические тесты в ИФА с определением суммарных антител. Однако сами по себе они малоинформативны, поскольку положительные результаты с близкой частотой регистрируются при манифестных и латентных формах токсоплазмоза. С другой стороны, даже при наличии выраженных клинических признаков токсоплазмозного энцефалита антитела обнаруживаются далеко не у всех больных. Важно учитывать титры серологических реакций, придавая диагностическое значение только высоким и очень высоким титрам. Информативность серологических исследований повышается при оценке результатов в парных сыворотках, взятых с интервалом в 2—4 недели, с нарастанием титра в 4 раза и больше. Преимущественное диагностическое значение может иметь отдельная индикация антител класса IgM, особенно при проведении исследования в иммуноблоте.

Дополнительным методом диагностики является постановка внутрикожных проб с токсоплазмином. Они становятся положительными через 4—6 недель после заражения и сохраняются на всем протяжении инвазии, не характеризуя остроту процесса.

**Специфическая терапия.** При лечении токсоплазмозного энцефалита, как и других вариантов приобретенного токсоплазмоза, применяют комбинацию хлоридина (внутрь, сначала в дозе 200 мг, затем 50—75 мг/сут) и сульфазина (внутрь, 4—6 г/сут). Однако оба препарата подавляют активность токсоплазм только в стадии тахизонтов. Соответственно, терапевтический эффект можно ожидать только в фазу обострений. Курс лечения длительный — 8—9 нед. Для лечения токсоплазмозного энцефалита рекомендуют и некоторые антибиотики: клиндамицин (в сочетании с хлоридином), макролиды (рокситромицин, азитромицин, кларитромицин).

## Криптоспоридиоз

**Общие сведения.** Протозойная кишечная инфекция, вызываемая *Cryptosporidium Tyzzer* из семейства кокцидий. Регистрируется у животных и человека. Источником заражения преимущественно являются новорожденные сельскохозяйственные, а частично и домашние животные (телята, ягнята, поросята, котята, щенки) первых месяцев жизни, у которых развивается "неонатальная криптоспори-

диозная диарея". Возможны разные пути передачи. Наряду с пищевым, прежде всего молочным, важное значение придают контаминации воды, пищевого льда. В определенных условиях возможен и контактный путь заражения от человека, больного или латентного носителя криптоспоридий. Возбудитель криптоспориоза был открыт еще в начале столетия. Однако до начала пандемии ВИЧ/СПИД-инфекции криптоспориоз не привлек к себе особого внимания. Криптоспориоз рассматривали как редкую, преимущественно бессимптомную, самоограничивающуюся инфекцию. Заражаются в основном жители сельской местности, животноводческих ферм — дети первых 5 лет жизни и работники ферм, особенно ухаживающие за молодняком коров, овец, свиней и других животных. Только в более поздний период обратили внимание на преимущественное развитие клинически манифестных форм и преимущественную тяжесть течения криптоспориоза среди иммунокомпетентных контингентов, прежде всего больных ВИЧ/СПИД-инфекцией. Так, уже в 1984 г., т.е. на самом раннем этапе изучения ВИЧ-инфекции, диагноз криптоспориоза был поставлен сначала у 21, а вскоре у 33 больных СПИДом.

Инкубация чаще составляет 7 дней, может удлиняться до 2 недель. Основной клинический признак, с которого дебютирует криптоспориоз — диарея. Стул каловый, жидкий, водянистый, с резким запахом, без патологических примесей. Частота стула в основном составляет 5—10 раз в сутки. Диарея сопровождается болями в животе, преимущественно в верхних отделах. Выраженный метеоризм. При пальпации живота отмечается разлитое урчание. Синдром энтерита протекает с температурной реакцией, чаще субфебрилитетом, и другими общими проявлениями инфекционно-токсического синдрома (головные боли, слабость, отсутствие аппетита, боли в мышцах). Назначение антибиотиков, обычно купирующих диарею бактериальной природы, при криптоспориозе не эффективно. У иммунокомпетентных лиц заболевание протекает легко и в пределах 7—14 дней заканчивается спонтанным выздоровлением с полной санацией организма.

**Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.** Криптоспориоз у иммунокомпрометированных лиц, особенно ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, имеет затяжное, непрерывное или рецидивирующее течение, растягивающееся на месяцы и даже годы. Про-

грессирующая частота обильного водянистого стула с нередко присоединяющейся тошнотой, рвотой приводит к дегидратации. Она достигает наибольшей степени выраженности при развитии СПИДа у детей первых 5 лет жизни. Признаками дегидратации являются нарастающая жажда, сухость во рту, глухость голоса, снижение тургора кожи, уменьшение мочеотделения. Прогрессирующая дегидратация при криптоспориidioзе связана с разрушением микроворсинок кишечника. Развивающаяся мальабсорбция приводит к выраженному истощению. Дефицит массы тела может достигать 10–20%. При расчете должных величин массы тела пользуются индексом Брока ( $A = \text{рост} - 100$ ) с коррекцией. У мужчин должная масса тела ( $M$ ) равна  $A - 1/5 (A - 52)$ , у женщин  $A - 2/5 (A - 52)$ . Тяжесть течения криптоспориidioза у больных СПИДом, прежде всего степень выраженности истощения, находится в прямой зависимости от глубины иммуносупрессии, степени снижения содержания CD4<sup>+</sup>-клеток. Тяжелое течение криптоспориidioза с развитием так называемой СПИД-кахексии с преимущественной частотой регистрируется в странах Африки, где заболевание получило наименование "slim disease", в переводе с английского "болезнь худобы". Еще одной особенностью течения криптоспориidioза в условиях глубокого иммунодефицита является возможность развития внекишечной локализации (желчные пути, желчный пузырь, легкие).

**Диагностика.** Основывается на паразитологических исследованиях — микроскопии мазков и фекалий, позволяющей выявить ооцисты криптоспориидий. Предложены разные способы окрашивания мазков. Наибольшее распространение получила окраска модифицированным методом по Цилю—Нельсену с добавлением к карболфуксину диметилсульфоксида. Это позволило существенно сократить скорость окрашивания. Ооцисты криптоспориидий отчетливо видны в виде ярко-красных (ярко-оранжевых) дуг. Для увеличения содержания ооцист используют методы обогащения путем флотации или седиментации. Наряду с микроскопией мазков в диагностике криптоспориidioза могут быть использованы и иммунологические реакции, в частности метод флуоресцентных антител.

**Специфическая терапия.** Представляет сложную нерешенную проблему. Широко используемые антипротозойные препараты при криптоспориidioзе оказались неэффективными. Согласно последним рекомендациям предпочтительны некоторые антибиотики. В

частности, азитромицин (сумамед) из группы макролидов. Препарат назначают внутрь. Дозы варьируют от 500 до 1000 мг в сутки в один прием. Имеется также опыт применения паромомицина (гуматина) — антибиотика группы аминогликозидов — внутрь, по 500 мг, 2—3 раза в сутки. При тяжелом течении криптоспориоза, развивающемся у больных СПИДом, наряду с этиотропным лечением, направленным на подавление возбудителя, первостепенное значение имеют мероприятия, обеспечивающие регидратацию, а при необходимости и назначение парентерального питания.

## Изоспороз

*Общие сведения.* Протозойная кишечная инфекция, поражающая человека и животных. Возбудитель относится к группе кокцидий. Из большого числа разновидностей для человека патогенны *Isospora belli*. По своей эпидемиологической характеристике и патогенезу изоспороз близок к криптоспориозу. Изоспоры, как и криптоспоридии, внедряются в эпителиальные клетки тонкого кишечника, что сопровождается нарушением процессов всасывания жидкости и питательных веществ. Это лежит в основе развивающегося энтерита. Изоспороз может встречаться в комбинации с криптоспориозом. У иммунокомпетентных лиц изоспороз протекает по типу острой самоограничивающейся кишечной инфекции. Клиническая симптоматика ограничивается нерезко выраженной, быстро проходящей диареей. Инфекционный процесс может протекать и латентно.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Развитие изоспороза у иммунокопрометированных, в частности больных СПИДом, приобретает затяжное, хроническое течение. Диарея упорная, интенсивная. Возникают разлитые схваткообразные боли в животе. Живот вздут, при пальпации разлитое урчание. Энтерит сочетается со рвотой, лихорадкой разной интенсивности. Профузный понос и повторная рвота приводят к выраженному обезвоживанию, истощению с прогрессирующим дефицитом массы тела, в конечном счете, с угрозой летального исхода. При тяжелом течении регистрируется и внекишечная локализация процесса с развитием диссеминированного изоспороза.

*Диагностика.* Как и при криптоспориозе, основывается на микроскопии окрашенных мазков — отпечатков из фекалий. Поскольку концентрация изоспор, как правило, меньшая, чем криптоспоридий, осо-

бенно важны методы обогащения. После обогащения мазки окрашивают по Цилю—Нельсену.

**Специфическая терапия.** Проблема специфической терапии изоспороза хронического течения, развивающегося у больных СПИДом, как и криптоспоридиоза, не может считаться решенной. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ предпочтительны препараты ко-тримоксазола (септрин, бисептол, бактрим). Их назначают в принятых дозах (сульфаметоксазола — 30 мг/кг, триметоприма — 6 мг/кг) ежедневно. Курс лечения 14 дней. При отсутствии эффекта лечение продолжают по программе поддерживающей терапии (3 приема в неделю). Для поддерживающей терапии рекомендован также фансидар, комбинированный препарат, включающий фанасил (сульфадоксин) — 50 мг и дараприм (пириметамин) — 25 мг, одну таблетку в неделю.

## МИКОЗЫ

У больных ВИЧ/СПИД-инфекцией многие микозы, как и протозоозы, регистрируются с избирательной частотой. Это относится и к часто встречающимся микозам, ограничивающимся поверхностными изменениями кожи (кератомикоз, рубромикоз, онихомикоз), и более редким микозам, протекающим с поражением внутренних органов (аспергиллез). Из числа грибковых заболеваний в перечень №1 вошли, прежде всего, кандидоз, криптококкоз, гистоплазмоз и кокцидиоидоз.

## Кандидоз

**Общие сведения.** Микотическая инфекция, вызываемая дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые отнесены к категории условно-патогенных. Род *Candida* насчитывает большое число (155—196) видов. Наибольшее значение в качестве потенциального возбудителя кандидоза у человека имеют *Candida albicans* (*C. albicans*). Его доля составляет 80—90%. Второе место по частоте выявления у больных кандидозом занимает *C. tropicalis*.

Частота выявления кандид у ВИЧ-инфицированных достигает 60—80%. Чаще всего речь идет о развитии кандидоза полости рта. Субъективные ощущения могут отсутствовать или появляются жалобы на сухость во рту, ощущение жжения, боли в сосках языка, чувство стягивания слизистой губ. При осмотре слизистой полости рта выявляется

характерная картина кандидного стоматита. На фоне диффузной гиперемии слизистой множественные белые мелкие бляшки ("молочница"). Характерны десквамация, отслойка и шелушение верхнего слоя эпителия, трещины, эрозии, точечный налет желтоватого цвета в виде "манной крупы". Кандидный стоматит может сочетаться с "волосатой" лейкоплакией полости рта в виде белых высыпаний на боковых поверхностях языка и слизистой щек. Орофарингеальный кандидоз, как и поражение гениталий у женщин (кандидный вульвовагинит), нередко обнаруживаются и среди иммунокомпетентного населения. У ВИЧ-инфицированных они выявляются с преимущественной частотой. Это относится и к бессимптомному носительству кандид. К категории СПИД-ассоциированных вторичных заболеваний могут быть отнесены лишь случаи висцерального кандидоза, протекающие с поражением слизистой пищевода, бронхов.

В стадию первичных проявлений иммунодефицит еще не развивается, содержание CD4-клеток выше порогового уровня (500/мкл у взрослых, 1500/мкл — у детей 1-го года жизни). Соответственно, локальный кожно-слизистый кандидоз без диссеминации процесса на внутренние органы и, тем более, клинически латентный вариант, к СПИД-ассоциированным заболеваниям не относят. Вместе с тем и такие поверхностные варианты кандидоза подлежат учету и в совокупности с эпидданными и другими характерными клиническими проявлениями диагностически информативны.

Эпидемиологическая характеристика кандидоза достаточно многообразна. Кандидоз может развиваться как эндогенная и экзогенная инфекция. Чаще кандидоз развивается эндогенно в результате активизации латентного носительства. Этому могут способствовать неблагоприятные экологические условия, ятрогенные факторы — лекарственные воздействия (антибиотики, сульфаниламиды, глюкокортикостероиды, другие иммунодепрессанты), профессиональные факторы (онихомикоз у рабочих кондитерских фабрик). При развитии экзогенной инфекции источником заражения, наряду с больными и носителями, могут явиться домашние животные, а также внешняя среда — почва, вода. Пути передачи: контактный, алиментарный, водный, половой, респираторный. При активизации эндогенной инфекции и экзогенном инфицировании велика роль сопутствующего дисбактериоза. Нормальная микрофлора в определенной мере сдерживает возможность развития кандидоза, кон-

курируя с грибами в прикреплении к рецепторам слизистых оболочек.

При орофарингеальном кандидозе основным проявлением являются творожистые наложения белого цвета на слизистой оболочке щек, на деснах, мягком и твердом небе. Наложения могут сливаться. При удалении налетов возможно образование кровоточащих эрозий. При поражении языка характерны отечность, неравномерная гиперемия с бороздами. Язык становится чувствительным к горячей и острой пище. Могут возникать кандидоз миндалин (грибковая ангина), кандидоз углов рта (заеда), красной каймы губ (хейлит).

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Диссеминированный кандидоз у больных СПИДом чаще всего характеризуется развитием кандидозного эзофагита. Развивается при прогрессировании орофарингеального кандидоза, иногда регистрируется и без предшествующей "молочницы". Затрудняется прохождение пищи по пищеводу, появляются боли за грудиной, чувство жжения. Больные отказываются от пищи. При нередко затяжном течении развиваются прогрессирующая дисфагия, срыгивание пищи с примесью пленок, образованных кандидами, поперхивание, рвота. Регистрируется быстро прогрессирующее похудание. В отличие от эзофагита кандидный гастрит наблюдается редко.

Кандидоз органов дыхания как СПИД-ассоциированное заболевание возникает реже эзофагита. Появляются кашель (сухой "царапающий", позже с отделением небольших количеств негнойной мокроты), боли в грудной клетке, боли при глубоком дыхании. При физическом исследовании легких — признаки бронхита с рассеянными, преимущественно сухими хрипами. Респираторные симптомы сочетаются с повышением температуры, развитием интоксикации (общая слабость, головные боли). При прогрессировании процесса появляются признаки очаговой пневмонии. Отличительным признаком кандидной пневмонии является затяжное течение и резистентность к принятым методам антибиотикотерапии и, наоборот, эффективность противогрибковых препаратов. Может возникать абсцедирование. В отличие от орофарингеального кандидоза развитие диссеминированного кандидоза и его течение прямо коррелируют с глубиной иммунодефицита. В конечном счете, может развиться кандидная септицемия.

*Диагностика.* Основывается на выявлении активно вегетирую-

щих форм грибов (псевдомицелии и покоящиеся бластоспоры). Для исследования направляют соскобы с кожи и слизистых, в частности языка, рвотные массы с кусочками пленок, мокроту, другие биологические субстраты. Материал со слизистой полости рта и зева забирают стерильным влажным тампоном. Для микологического исследования используют разные методы окраски по Граму, Цилю—Нельсену, Гомори—Грохотту и др. с последующей микроскопией. Важное значение имеет дифференциальный диагноз с поражениями кожи и слизистой полости рта иного происхождения (Pogras V. et al, 1998). Особенности клинических проявлений разных заболеваний — себорейного дерматита, ворсистой лейкоплакии языка, рубромикоза, онихомикоза, ихтиоза, контагиозного моллюска — проиллюстрированы на рис. 8—16, цветная вкладка.

**Специфическая терапия.** Показаны препараты избирательно антимикотического действия. К ним относятся: кетоназол (низорал по 200—400 мг/сут), флуконазол (дифлукан), внутрь или внутривенно в дозе 200—400 мг/сут. При тяжелом течении диссеминированного кандидоза рекомендован также амфотерицин В, внутривенно 0,3 мг/кг/сут. Возможность его применения ограничивает высокая токсичность. Продолжительность курса лечения 2—3 недели, с учетом динамики данных может быть увеличена. Рекомендованы повторные курсы поддерживающей терапии: кетоназол (200 мг), флуконазол (100 мг), нистатин или леворин для полоскания (500000 ЕД) или внутрь (5 табл/сут). Общую терапию можно сочетать с применением антимикотических мазей и кремов (клотримоксазол).

## Криптококкоз

**Общие сведения.** В более ранний период относили к редко встречающимся микозам. Однако с началом пандемии ВИЧ/СПИД-инфекции при проведении скрининговых исследований разных групп населения была подтверждена достаточно широкая распространенность криптококкоза. Возбудитель относится к дрожжеподобным грибам рода *Cryptococcus*. Патогенными для человека являются почти исключительно *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*). Криптококки принадлежат к убиквитарным микроорганизмам, космополитам, широко представленным во внешней среде — в почве,



особенно загрязненной пометом голубей. Механизм заражения воздушно-пылевой. Возможно внедрение возбудителя через поврежденные участки кожи и слизистые. Криптококкоз относится к зоонозам. Соответственно, источником заражения являются животные (в частности домашние) и птицы. Возможность заражения человека от человека не доказана.

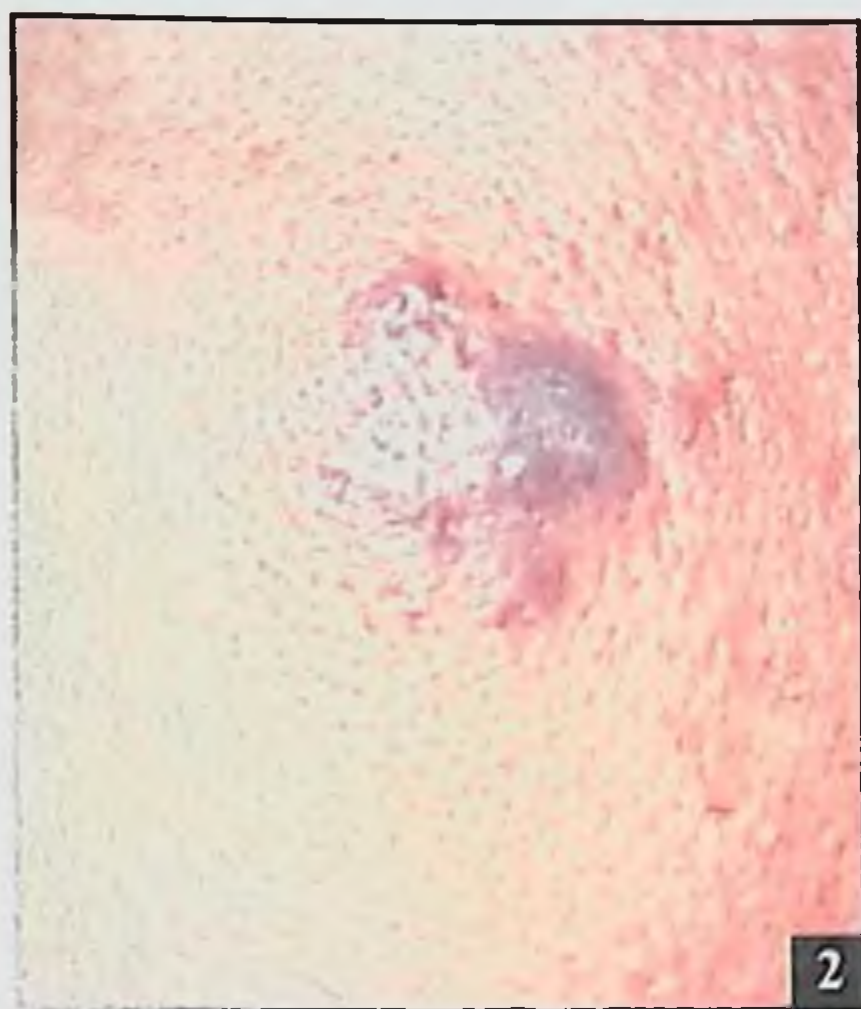
У иммунокомпетентных лиц заражение криптококками, как правило, ограничивается возникновением первичных очагов в месте входных ворот инфекции, чаще всего в легких. Заболевание большей частью протекает латентно, реже — малосимптомно и сглажено. Очаги могут сохраняться в течение длительного времени, однако прогностически благоприятны, заканчиваются спонтанным выздоровлением с инкапсулированием возбудителя.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* У иммунокомпрометированных лиц криптококкоз протекает с клинически манифестными проявлениями, причем степень их выраженности находится в прямой зависимости от глубины иммуносупрессии. Криптококки при контаминации образуют вокруг себя слизистые капсулы затрудняющие их распознавание и сглаживающие иммунный ответ. Образующиеся капсулы ограничивают и фагоцитоз, задерживают нейтрофильную реакцию. Эти механизмы способствуют латентному ареактивному течению криптококкоза с возможностью реактивации в условиях прогрессирующего иммунодефицита. Чаще всего развивается криптококкоз легких, протекающий или бессимптомно или по типу подострой инфекции со слабо выраженными признаками бронхита. Больные жалуются на кашель — непродуктивный или с небольшим количеством мокроты. Выслушиваются сухие хрипы. Отмечается непостоянный субфебрилитет.

Для больных СПИДом характерны не любые варианты течения криптококкоза, а только его внелегочные проявления. Именно внелегочный криптококкоз включен в перечень СПИД-индикаторных заболеваний. В основном речь идет о поражениях ЦНС с развитием криптококкового менингита или менингоэнцефалита. Криптококковая инвазия входит в число основных причин поражений ЦНС при СПИДе.

Криптококкоз ЦНС возникает в результате распространения возбудителя из первичных очагов в легких или коже и реактивации инфекционного процесса в условиях прогрессирующего иммуно-

**Поражения кожи и слизистой полости рта  
у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией (фото Ю. Турянского)**



2

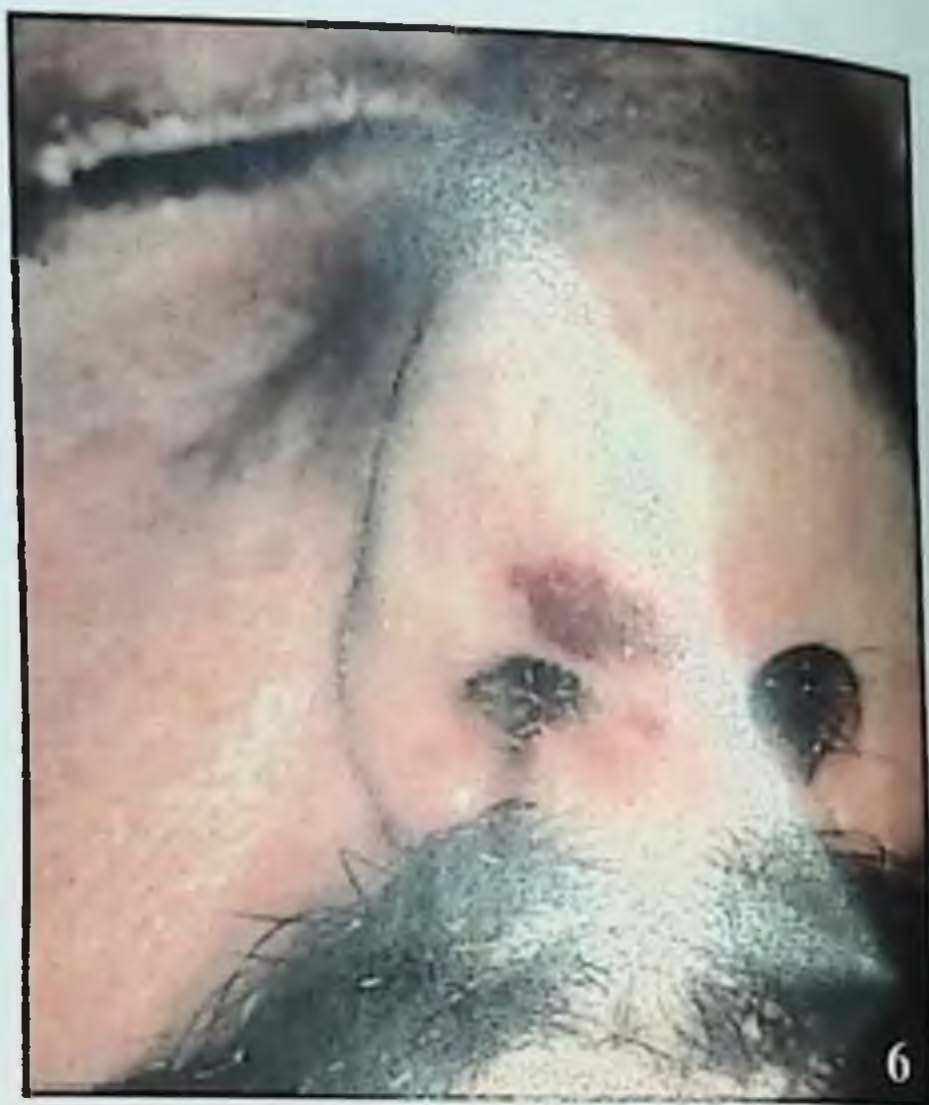


3



4

**Саркома Капоши (рис. 1-4)**



**Саркома Капоши (рис. 5–7).  
Себорейный дерматит (рис. 8)**



**Ворсистая лейкоплакия языка (рис. 9–10).  
Рубромикоз (рис. 11–12)**



Онихомикоз (рис. 13). Ихтиоз (рис. 14–15).  
Контагиозный моллюск (рис. 16)

дефицита. Практически всегда протекает тяжело, характеризуется неблагоприятным прогнозом с угрозой летального исхода. Течение чаще подострое, растягивающееся на месяцы. Начало постепенное. Возникают головные боли, поначалу перемежающиеся, в дальнейшем постоянные. Головные боли нарастающей интенсивности, локализируются преимущественно в лобной области, сочетаются с головным давлением. В поведении больных появляется раздражительность, нередко возникают психические расстройства. Тошнота, церебральная рвота непостоянны. Менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского — выражены слабее, чем при бактериальных менингитах. При поражениях черепно-мозговых нервов отмечаются глазные симптомы (снижение остроты зрения, нистагм, диплопия, фотофобия, анизокория), соответствующие развитию нейроретинита и паралича лицевого нерва. При исследовании глазного дна выявляются застойные соски зрительного нерва. Энцефалит протекает с нарушением памяти, последовательным развитием заторможенности, сомноленции и комы. Температурная реакция при криптококковом менингите (менингоэнцефалите) большей частью ограничивается субфебрилитетом. При исследовании крови непостоянный умеренный лейкоцитоз. Спинальная жидкость вытекает под повышенным давлением, в пределах 150—300 мм водяного столба, прозрачная, реже ксантохромная. Содержание белка имеет тенденцию к повышению, содержание глюкозы, наоборот, к снижению. Цитоз лимфоцитарный, низкий.

**Диагностика.** Основывается на микологических и иммунологических исследованиях. При криптококковом менингите проводится микроскопия спинномозговой жидкости — так называемых "тушевых препаратов". На предметное стекло наносят сначала каплю мелкодисперсной туши, а затем каплю нативной спинномозговой жидкости или ее осадка после центрифугирования. Подтверждением диагноза криптококкоза служит обнаружение на темном фоне дрожжевых клеток (бластоспор), окруженных светлым ободком (капсулой). Иммунологические исследования в начальном периоде заболевания направлены на выявление в спинномозговой жидкости специфических антигенов криптококков, в более поздних стадиях — специфических антител. Для этих целей используют реакцию латексагглютинации (РЛА) и иммуноферментный анализ (ИФА).

**Специфическая терапия.** При лечении больных криптококковым

менингитом (менингоэнцефалитом) препаратом выбора является амфотерицин В. Назначается внутривенно капельно в дозе 0,5—1,0 мг/кг в сутки, оптимально в сочетании с другим противогрибковым препаратом — 5-флуцитозин (100 мг/сут). Флуцитозин, сам по себе, вне сочетания с амфотерицином В, недостаточен. Лечение продолжают 4—6 недель. От применявшегося в более ранний период эндолюмбального введения амфотерицина В отказались в связи с возможностью развития арахноидита. Из противогрибковых препаратов, менее токсичных, может быть использован дифлукан — внутривенно в дозе 200—400 мг/сут. Эти же препараты — амфотерицин В (1,0 мг/кг/сут) и дифлукан (100—200 мг/сут) могут быть использованы в целях поддерживающей терапии при нередкой стабилизации неврологических расстройств. Обсуждается в литературе возможность использования дифлукана (100 мг/сут) в целях первичной и вторичной химиопрофилактики криптококкоза.

## Гистоплазмоз

*Общие сведения.* Глубокий микоз, входит в группу особоопасных грибковых инфекций. В отличие от кандидоза и криптококкоза гистоплазмоз относится к эндемичным микозам, получившим избирательное распространение в некоторых регионах Америки (возбудитель *Histoplasma capsulatum*) и Африки (возбудитель *Histoplasma duboisii*). Всего в мире насчитывается порядка 10 млн. инфицированных гистоплазмами. Американский, или классический, гистоплазмоз протекает с поражением висцеральных органов (легкие, печень, селезенка) и лимфатических узлов. Для африканского гистоплазмоза характерны в основном поражения кожи (абсцессы, изъязвления, свищи) и костной ткани (кости черепа, длинные трубчатые кости). На других континентах, вне эндемичных регионов, гистоплазмоз, в основном классический, имеет спорадическое распространение, преимущественно завозного происхождения. Источником заражения служит почва, обогащенная пометом птиц и летучих мышей, в которой сапрофитизируют гистоплазмы. Механизм заражения воздушно-пылевой. Инфицирование от человека не происходит. Входные ворота инфекции — прежде всего, легкие, а также слизистые верхних дыхательных путей, ротоглотки, гениталий

и поврежденная кожа. Первичные очаги инфекции состоят из скопленных макрофагов, фагоцитировавших гистоплазмы. При этом в связи с незавершенностью фагоцитоза, дрожжевые клетки не погибают, продолжают размножаться. Образующиеся воспалительные инфильтраты достигают размеров, различаемых рентгенологически. Важное значение имеет достаточно высокая начальная доза инфекта. У иммунокомпетентных лиц, зараженных гистоплазмами, первичные очаги клинически существуют латентно или с некоторым увеличением региональных лимфатических узлов и легкой гриппоподобной симптоматикой со спонтанным, быстрым выздоровлением.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* У больных СПИДом в эндемичных регионах развиваются диссеминированные формы гистоплазмоза острого или хронического течения.

При американском гистоплазмозе регистрируется преимущественно легочная форма болезни. Появляются и быстро прогрессируют продуктивный кашель с мокротой, кровохарканье. При объективном клиническом и рентгенологическом исследовании выявляются множественные воспалительные очаги с склонностью к абсцедированию. Течение затяжное с повторными обострениями, протекающими с нарастающей дыхательной недостаточностью. Характерны персистирующие очаговые изменения, устанавливаемые клинически и рентгенологически, увеличение лимфатических узлов в области корней легких. Возможно развитие и плеврального выпота. В условиях глубокого иммунодефицита происходит диссеминация гистоплазм из легких в разные органы и ткани, богатые ретикулоэндотелием. Заболевание протекает с лихорадкой, выраженными проявлениями интоксикации. Нередко регистрируется гепатоспленомегалия. С большой частотой развивается подавление гемопоэза: анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Заболевание может осложниться прогрессирующим тромбогеморрагическим синдромом, развитием острой почечной недостаточности.

Африканский гистоплазмоз у больных СПИДом также приобретает тяжелое течение. В отличие от локализованных форм возникают генерализованные сочетанные многоочаговые полиорганные поражения — кожи, костной системы, печени, селезенки, легких с прогрессирующим нарастанием тяжести и угрозой летального исхода. Выявляются на рентгенограммах изменения костей черепа.

*Диагностика.* Учитываются данные географического анамне-



за, проживание или пребывание в эндемичных регионах. Специфическая диагностика основывается на микроскопии окрашенных мазков — препаратов костного мозга, крови, биоптатов. При этом используют окраску по Граму, Романовскому—Гимзе, Цилю—Нельсену и др. Преимущественные трудности представляют культуральные исследования с посевом клинического материала на среду Сабуро и другие среды. Важное значение имеет постановка внутрикожных проб с гистоплазмином, представляющим инактивированный экстракт культуры *H. capsulatum*. Положительному результату соответствует образование папулы размером более 5 мм. Для диагностики гистоплазмоза используют и серологические тесты.

**Специфическая терапия.** При тяжелом течении гистоплазмоза применяют **амфотерицин В** — внутривенно капельно в дозе 0,5—1,0 мг/кг/сут. Курс лечения 4—6 недель. Из других антифунгальных препаратов может быть использован **итраконазол** — внутрь по 200—400 мг/сут длительным курсом. Этот же препарат может быть применен в целях поддерживающей терапии. Низорал и дифлукан недостаточно эффективны.

## Кокцидиоидоз

**Общие сведения.** По своей характеристике в значительной мере близок гистоплазмозу — также относится к глубоким особоопасным микозам, имеет эндемичное распространение (США, Центральная Америка). Возбудитель — *Coccidioides immitis*. Сапрофитирует в почве, преимущественно в зонах полусухого климата с малым количеством осадков. В США ежегодно заболевают порядка 100000 человек. В неэндемичных регионах регистрируется исключительно завозной кокцидиоидоз. Механизм заражения воздушно-пылевой. У иммунокомпетентных лиц чаще протекает клинически латентно, реже — по типу легкой самоограничивающейся легочной инфекции. Инкубация составляет 10—20 дней, после чего появляются боли в грудной клетке, кашель, повышается температура. Такой гриппоподобный синдром большей частью продолжается недолго и заканчивается спонтанным выздоровлением с полной санацией организма. Кокцидиоидный микоз контролируется именно клеточным звеном иммунитета. Соответственно, при его подавлении кокцидиоидоз приобретает тяжелое и крайне тяжелое течение.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Кокцидиоз как СПИД-ассоциированное заболевание протекает по типу диссеминированного генерализованного микоза. Поначалу прогрессирует легочная симптоматика с развитием множественной мелкоочаговой пневмонии с склонностью к абсцедированию, протекающей с прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью. Возникают кашель со слизисто-гнойной мокротой, кровохарканье, нарастает одышка. Нередко отмечаются признаки распространения воспалительного процесса на плевру. Затем на фоне продолжающейся пневмонии происходит диссеминация инфекционного процесса в другие органы и ткани. Характерны полилимфаденопатия, высокая лихорадка, ночные поты, похудание с выраженным дефицитом массы тела. У части больных развивается менингит. Терминальную фазу болезни характеризуют как кокцидиоидный сепсис.

*Диагностика.* Как и при гистоплазмозе, основывается на микроскопии окрашенных мазков мокроты, крови, спинномозговой жидкости, результатах постановки внутрикожной пробы с кокцидиоидином, серологических реакциях. Из неспецифических тестов считают информативным выявление эозинофилии разной степени выраженности.

*Специфическая терапия.* При диссеминированном кокцидиоидозе показан амфотерицин В — внутривенно капельно, в дозе 0,5—1,0 мг/кг/сут в течение 4—6 недель. Для поддерживающей терапии может быть использован итраконазол — 200—400 мг/сут.

## **ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

Наибольшее значение повсеместно имеют герпетическая, цитомегаловирусная, герпес зостер вирусная инфекции, в некоторых регионах — паповавирусная инфекция.

### **Герпетическая инфекция**

*Общие сведения.* Группа герпес-вирусов обширна. К настоящему времени насчитывает 8 самостоятельных видов. Из них возбудителями собственно герпетической инфекции являются только альфа-герпесвирусы — простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 — Herpes simplex-1 и ВПГ-2 — Herpes simplex-2). ВПГ-1 и ВПГ-2 являются ДНК-геномными вирусами. Само наименование "herpes" в

переводе с греческого означает "ползучий", что удачно характеризует широко известные особенности герпетических высыпаний на коже и слизистых. Герпетическая инфекция — самая распространенная убикивитарная вирусная инфекция человека. Согласно результатам сероэпидемиологических исследований к 13—14-летнему возрасту антительные маркеры к вирусам герпеса обоих типов обнаруживаются у 70—80%, а к 50 годам и старше — у 90%. Особенно широко представлены в популяции антитела к ВПГ-1 (99%).

По эпидемиологической характеристике герпетическая инфекция строгий антропоноз. Единственным источником заражения является человек, больной с любыми клиническими проявлениями или латентный вирусоноситель. Существенное значение имеет угроза передачи вируса от матери к плоду (пре-, интра- и постнатальная) с возможностью развития у недоношенных детей врожденного герпеса. Частота неонатального герпеса в некоторых регионах достигает 1:3000 родов. Передача инфекции возможна и при поцелуе (орооральный герпес). В фазу виремии возможен и парентеральный механизм, во всяком случае, наркоманов с внутривенным введением наркотиков относят к группам повышенного риска заражения герпетической инфекцией. Не исключены и ятрогенные медицинские парентеральные пути передачи. Входные ворота: кожные покровы и слизистые оболочки (ротовой полости, носа, конъюнктивы, гениталий). В классификации герпетической инфекции разграничивают латентную и клинически манифестную формы. Все манифестные формы протекают с развитием характерных везикулезных высыпаний разной локализации. Разграничивают также первичную и вторичную (рецидивирующую), локализованную и распространенную формы. Особого внимания требует наиболее тяжелая — генерализованная форма, которую подразделяют на висцеральную и диссеминированную. Первичный герпес соответствует первой встрече с инфекцией, развивается по окончании инкубации (в среднем 6—8 дней с колебаниями от 1—3 дней до 3—4 недель). Наблюдается преимущественно у детей 2-го полугодия жизни и до 5 лет. В 1-м полугодии продолжают циркулировать защитные материнские антитела, а старше 5 лет появляются уже собственные антитела. У подавляющего большинства детей и, тем более, у взрослых первичный герпес протекает латентно, существенно реже — с клиническими проявлениями. В этом случае заболевание может протекать по типу ОРЗ и остается

нераспознанным или возникают типичные герпетические высыпания на губах, в области крыльев носа, реже с распространением процесса на слизистую полости рта (орофациальный герпес). У маленьких детей часто возникает афтозный стоматит. При половом пути заражения развивается генитальный герпес.

Вторичный герпес соответствует реактивации латентной дремлющей инфекции, протекает с локализованными поражениями кожи и слизистых, сочетающимися или не сочетающимися с температурной реакцией и нерезко выраженной интоксикацией. Важные самостоятельные аспекты проблемы представляют офтальмогерпес (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит, хориоретинит, увеит, васкулит сосудов сетчатки) и нейрогерпес с поражением периферической нервной системы (ганглионит, ганглионеврит, полирадикулоневрит).

Однако у подавляющего большинства людей, у которых обнаруживаются специфические противогерпетические антитела, подтверждающие факт инфицирования, клинические проявления болезни не регистрируются. Это соответствует способности ВПГ-1 и ВПГ-2 длительно, практически пожизненно персистировать в нейронах периферических сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы без какой-либо манифестации. При этом сохраняется возможность реактивации инфекции под влиянием провоцирующих факторов. Это и лежит в основе рецидивирующего течения герпетической инфекции.

У иммунокомпетентных лиц герпетическая инфекция протекает бессимптомно или в виде локализованных очаговых поверхностных процессов легкого течения. Инкубация составляет 6—8 дней, с максимальной продолжительностью до 3 недель.

Клинически манифестная герпетическая инфекция протекает с поражением кожи (губ, носа, ушных раковин, рук — простой пузырьковый лишай), слизистых (стоматит, гингивит, тонзиллит), глаз, ануса, гениталий. ВПГ-1 преимущественно свойственна локализация процесса в верхней половине тела, ВПГ-2 — в нижней. В частности, заражение ВПГ-2 относили к группе заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП). Во многих странах мира генитальный (урогенитальный, аногенитальный) герпес диагностируют во много раз чаще, чем сифилис. Однако это само по себе не обязательно свидетельствует о том, что возбудителем является ВПГ-2. Широкие скрининговые исследования показали, что местоположение поражений кожи и слизистых при инфицировании ВПГ-1 и ВПГ-2 не столь полярны, как это казалось в более ранний период.

При развитии герпетической инфекции у иммунокомпетентных лиц общие проявления заболевания — лихорадка, интоксикация — отсутствуют или выражены незначительно.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Важнейшим фактором, определяющим реактивацию латентной герпетической инфекции, является подавление защитных иммунных механизмов, в частности у ВИЧ-инфицированных с прогрессирующим иммунодефицитом. Это и определяет первостепенное значение герпетической инфекции как одного из основных СПИД-ассоциированных заболеваний.

В условиях прогрессирующего иммунодефицита, развивающегося у ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, герпетическая инфекция протекает значительно тяжелее. Герпетическая инфекция, как правило, предшествует заражению ВИЧ. Это подтверждается наличием антител к ВПГ. Следовательно, у больных СПИДом развивается не первичный, а рецидивирующий герпес. Согласно определению экспертов ВОЗ к СПИД-ассоциированным заболеваниям относят язвенно-некротические поражения кожи и слизистых, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, продолжающиеся не менее 3 месяцев. Они сопровождаются интенсивной болью, жжением, длительно не заживают, протекают с регионарным лимфаденитом, на местах разрешения некротических изменений могут оставаться рубцы. Отличительной особенностью герпетических поражений у больных СПИДом является их преимущественная распространенность. В процесс вовлекаются слизистые языка, глотки, пищевода. При генитальном герпесе герпетические элементы распространяются на промежность, перианальную область. Может возникнуть проктит. С преимущественной частотой регистрируется атипичное течение герпетической инфекции: опоясывающий зостероподобный вариант, отечная форма, герпетиформная экзема. Наибольшая тяжесть течения герпетической инфекции как СПИД-ассоциированного заболевания присуща начинающемуся поражению центральной нервной системы. Развиваются менингит, менингоэнцефалит, энцефалит на фоне локализованных герпетических поражений кожи и слизистых или при их отсутствии.

В отличие от бактериальных гнойных менингитов при герпес-вирусной инфекции развивается серозный менингит. Менингеальный симптомокомплекс выражен слабо, иногда даже отсутствует. Клинические проявления ограничиваются интенсивной головной

болью, повторной церебральной рвотой, повышением температуры, нередко ознобом, признаками интоксикации. Диагноз менингита устанавливается при исследовании спинномозговой жидкости — характерен умеренный лимфоцитарный цитоз.

Наибольшую опасность представляет герпетический энцефалит (менингоэнцефалит). Начинается чаще остро с высокой лихорадки с ознобом, нарастающей головной боли, головокружений, повторной рвоты. Развивается и быстро прогрессирует заторможенность, сонливость. Выявляется очаговая симптоматика — могут возникать парезы, судороги, нарушения чувствительности. Нарушается сознание с последовательным развитием прекомы и комы.

Висцеральные формы герпетической инфекции могут также характеризоваться поражением легких, печени, пищевода и желудка, почек и надпочечников.

Особенно ответственен прогноз при диссеминированном генерализованном герпесе. Развивается при резко выраженной иммуносупрессии с уменьшением содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ниже 100/мкл. Легко присоединяется вторичная бактериальная инфекция с развитием сепсиса. Клинические проявления характеризуются гектической лихорадкой, выраженной интоксикацией, присоединением ДВС-синдрома (геморрагические высыпания, кровоизлияния, кровотечения).

**Диагностика.** Как и при других СПИД-ассоциированных заболеваниях принципиально важны учет эпиданамнеза, обнаружение характерных клинических проявлений, установление наличия и степени выраженности иммунодефицита. При типичном манифестном течении герпетической инфекции выявление на коже и слизистых характерных элементов простого пузырькового лишая существенно облегчает клиническую диагностику. Вместе с тем решающее значение имеет подтверждение диагноза с помощью индикации специфических маркеров ВПГ-1 и ВПГ-2. Наиболее информативны вирусологические методы исследования с выделением герпесвируса в культуре тканей. Однако в условиях клинической практики они недоступны. Это относится и к неспецифическим цитологическим методам диагностики с помощью световой микроскопии, направленным на выявление характерных клеток с внутриядерными включениями. Удобны экспресс-методы оценки: флуоресцирующих антител (МФА), латекс-агглютинации (РЛА), моноклональных анти-

тел. Вместе с тем полученные результаты не абсолютно специфичны. При использовании серологических тестов в ИФА важна оценка парных сывороток с учетом нарастания титров антител. Наиболее перспективна индикация герпесвирусной ДНК на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и метода молекулярной гибридизации.

**Специфическая терапия.** Герпесвирусы — облигатные внутриклеточные паразиты. Поэтому единственной ареной воздействия любых химиотерапевтических средств являются инфицированные клетки. Вместе с тем, как уже давно подчеркнул академик А.А.Сморodinцев, взаимодействие вируса и клеток-мишеней таково, что "все, что полезно клетке, полезно и вирусу, а что вредно вирусу, вредно и клетке". И все же задача прицельной химиотерапии герпетической инфекции была решена. Фирме Wellcome (США) после 12 лет целенаправленных комплексных исследований удалось разработать такой препарат, обладающий способностью проникать в клетки, не оказывая цитотоксического действия, и избирательно подавлять репродукцию вируса, причем в минимальных дозах, не вызывающих привыкания. Такими свойствами обладал зовиракс (ацикловир). Его открытие знаменовало новую эру эффективной химиотерапии герпетической инфекции. Открытие зовиракса было удостоено Нобелевской премии (J. Hitchings, H. Ilion, 1988). В условиях глубокого иммунодефицита ацикловир назначают в повышенных дозах 2,0—4,0 г/сут. Начинают с внутривенных капельных инфузий в дозе 5 мг/кг каждые 8 часов, затем продолжают внутрь. Но и при такой массивной дозировке у больных с глубоким иммунодефицитом ацикловиррезистентные штаммы ВПГ-1 и ВПГ-2 регистрируются примерно в 2 раза чаще, чем у иммунокомпетентных больных (в 7,6—10% и 3—5% соответственно). Применяемые при локализованном герпесе дозы ацикловира (1,0 г/сут) для больных СПИДом недостаточны. Ацикловир при герпетической инфекции рекомендован и для целей поддерживающей терапии (0,2 г 3 раза в день). Зовиракс входит в состав кремов для наружного применения. Однако в стадии СПИДа они существенного значения не имеют.

При лечении герпетической инфекции накапливается опыт применения и других препаратов группы ациклических нуклеозидов. Так, при рецидивирующем герпесе рекомендуют фамцикловир, его назначают по 125 мг, 2 раза в сутки, в течение 5 дней. Наибольшие перспективы связывают с валцикловиром (валтрекс).

Валцикловир представляет ацикловир 2-го поколения. При назначении внутрь валцикловир, поступая в кишечник, подвергается ферментативному гидролизу, освобождается от своей эфирной "надстройки", превращаясь в ацикловир. Это определяет преимущественную всасываемость валцикловира. При первичном герпесе валцикловир назначают по 1,0 г два раза в сутки в течение 10 дней, при рецидивирующем варианте герпетической инфекции — по 0,5 г два раза в сутки, на протяжении 5 дней. При тяжелом течении герпетической инфекции считают показанными повторные внутривенные капельные инфузии ф о с к а р н е т а, по 40 мг/кг через каждые 8 часов.

## Герпес-зостер-вирусная инфекция

*Общие сведения.* Широко известная вирусная инфекция, возбудитель которой *Varicella-zoster virus* у детей вызывает ветряную оспу, а у пожилых людей — опоясывающий герпес. Возбудитель относится к группе альфа-герпесвирусов, представляя герпесвирус 3-го типа. Опоясывающий герпес, в отличие от ветряной оспы, относится к рекуррентным возвратным инфекциям. Вирус обладает тропизмом к клеткам сенсорных ганглиев — межпозвоночных, тройничных, лицевых нервов и др. После первичного заражения в детском возрасте вирус проникает в ганглии, где пожизненно сохраняется в неактивном состоянии. Клиническая манифестация заболевания у пожилых соответствует возрастному ослаблению системы иммунного надзора, приводящему к активизации дремлющей инфекции. Определяющая роль в сдерживании герпес-зостер-вирусной инфекции принадлежит клеточному звену иммунитета.

Эпидемиологическая характеристика варицелла-зостерной инфекции близка к герпетической. Высококонтагиозный антропоноз с капельно-воздушным механизмом заражения. Значительно реже реализуются другие пути передачи: контактный, от матери к ребенку, Клинические проявления соответствуют поражению грудных симпатических ганглиев и ганглиев черепно-мозговых нервов. Возникают жгучие нестерпимые опоясывающие боли по ходу межреберных нервов с поражением одной стороны. Боли на 1—7 дней предшествуют появлению характерных герпетических высыпаний. В пораженной зоне нарушается чувствительность. Локальные изменения сопровождаются выраженной температурной реакцией и развитием общей интоксикации. Такая



наиболее частая форма варицелла-зостерной инфекции, собственно, и послужила основанием для наименования болезни "опоясывающий лишай". Эта форма герпес-зостер-вирусной инфекции может протекать с развитием серозного менингита.

Второй по частоте формой герпес-зостер-вирусной инфекции является поражение Гассерова узла. В этом случае боли, а затем и высыпания, локализуются по ходу ветвей тройничного нерва. Возможны поражения лицевого нерва с развитием парезов мышц лица. При опоясывающем герпесе в патологический процесс нередко вовлекаются и вегетативные ганглии с появлением вазомоторных и трофических расстройств. У больных иногда наблюдается синдром Горнера (миоз, псевдоптоз, энофтальм), свидетельствующий о нарушениях симпатической иннервации глаза.

**Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.** К числу СПИД-ассоциированных заболеваний отнесен рецидивирующий диссеминированный опоясывающий герпес у лиц моложе 60 лет. Выявление опоясывающего герпеса у молодых людей всегда ответственно и требует обязательной оценки иммунологического статуса, исключения ВИЧ/СПИД-инфекции и проведения необходимой иммунокоррекции. На фоне глубокого иммунодефицита с преимущественной частотой развивается язвенно-некротическая форма болезни с обильными быстро пустулизирующимися элементами, образованием эрозий и язв. При генерализации инфекции наряду с нервными ганглиями, кожей, слизистыми, в процесс вовлекаются внутренние органы. Могут развиваться варицелла-зостерные пневмониты, гепатит. Возможно развитие лейкоэнцефалита, миелорадикулоневрита, распространение процесса на зрительный нерв с угрозой полной потери зрения.

**Диагностика.** Манифестность клинических проявлений существенно облегчает диагностику опоясывающего герпеса. Для подтверждения диагноза могут быть использованы серологические тесты с индикацией специфических антител (методы ИФА, встречного иммуноэлектрофореза).

**Специфическая терапия.** Показаны те же противовирусные средства, что и при герпетической инфекции — ацикловир и его аналоги: валтрекс, фамцикловир. Однако чувствительность к ним *Varicella-zoster virus* сравнительно с *herpes-simplex virus*, по крайней мере, в 10 раз меньшая. Это требует назначения более высоких доз. Ацикловир рекомендуют внутрь по 800 мг 5 раз в сутки, а внутри-

венно в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов. Рекомендованы и препараты альфа-интерферона. Непременным компонентом терапии герпес-зостер-вирусной инфекции является купирование боли. С другой стороны, в литературе подчеркивается необходимость весьма осторожного отношения к назначению глюкокортикостероидов.

## Цитомегаловирусная инфекция

*Общие сведения.* Наименование болезни соответствует способности возбудителя при проникновении в клетку хозяина вызывать ее увеличение (мегалию) в 3—4 раза сравнительно с неинфицированными клетками (цитомегаловирусный метаморфоз). Образуются гигантские клетки с внутриядерными и цитоплазматическими включениями, в световой микроскопии сравниваемые с "птичьим или совиным глазом". Цитомегаловирус (ЦМВ, *Cytomegalovirus hominis*) — ДНК-геномный вирус. Основное значение в качестве потенциального возбудителя цитомегаловирусной инфекции имеет ЦМВ-IV. Цитомегаловирусы входят в группу герпесвирусов; в отличие от ВПГ-1, ВПГ-2 и герпес-зостер относятся к бета-герпесвирусам. "Ближайшим родственником" цитомегаловирусов является вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6).

Близость этиологии определила значительную общность цитомегаловирусной и герпетической инфекций. Обе инфекции относятся к убикуитарным, имеют самое широкое распространение. Среди взрослого населения число лиц, у которых обнаруживаются специфические антитела к ЦМВ (как и к ВПГ), достигает 70—100%. Общим является и преимущественно латентное бессимптомное течение ЦМВ-инфекции, доля клинически манифестных форм, как и при ВПГ-инфекции, невелика. При обеих инфекциях имеется прямая зависимость течения и исхода болезни от полноценности иммунного статуса, наличия или отсутствия иммунодефицита. Это, собственно, и определило принадлежность и цитомегаловирусной, и герпетической инфекций к СПИД-ассоциированным заболеваниям. Причем инфицирование ЦМВ, как и ВПГ, предшествует заражению ВИЧ. Следовательно, у ВИЧ-инфицированных лиц манифестные формы цитомегаловирусной, как и герпетической инфекции, являются результатом реактивации ранее латентной инфекции.

Вместе с тем в характеристике цитомегаловирусной и герпе-

тической инфекции имеются и существенные различия. К ним следует отнести преимущественную политропность ЦМВ, возможность поражения практически всех органов и тканей — легких, печени, желчных протоков, почек, желудочно-кишечного тракта, лимфатических узлов, нервной системы, глаз. Это существенно затрудняет клиническую диагностику цитомегаловирусной инфекции. Она часто не укладывается в рамки какой-либо определенной нозологической формы, протекает под маской самых разных заболеваний. При этом нет патогномоничных симптомов, как, например, столь характерных пузырьковых высыпаний, облегчающих диагностику герпетической инфекции. Правда, в отличие от ВПГ-1 и ВПГ-2, ЦМВ избирательно поражает эпителиальные клетки мелких протоков слюнных желез с развитием сиалоаденита. Цитомегаловирусную инфекцию даже называют "болезнью, вызванной вирусом слюнных желез". У женщин цитомегаловирусную инфекцию можно предположить при установлении невынашиваемости беременности и мертворождений.

Особенностью ЦМВ сравнительно с ВПГ-1 и ВПГ-2 является преимущественная способность вызывать подавление клеточного звена иммунитета хозяина. Этому соответствует закономерное развитие у ЦМВ-инфицированных снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и индекса иммунорегуляции. В более ранний период, до открытия ВИЧ, именно в инфицировании ЦМВ видели одну из важных причин формирования иммунодефицита. Следовательно, в иммуногенезе цитомегаловирусной инфекции приходится учитывать не только зависимость течения болезни от ответной реакции хозяина, но и определенную роль в этом отношении самого возбудителя.

Существенным отличием цитомегаловирусной инфекции сравнительно с герпетической является несоизмеримо большая доля врожденной патологии с преимущественно частым развитием эмбриопатий и поражений новорожденных. Причем, заражение ребенка от матери может произойти не только при ее первичном инфицировании во время беременности, но и в результате реактивации более ранней латентной инфекции. Это отличает цитомегаловирусную инфекцию от таких классических инфекций, вызывающих врожденную патологию, как краснуха и токсоплазмоз.

Неоднозначна и эпидемиологическая характеристика цитомегаловирусной и герпетической инфекций. Общим является то, что обе инфекции относятся к строгим антропонозам, источником зараже-

ния являются больные с любыми столь многочисленными проявлениями болезни и в равной степени хронические латентные вирусоносители. При цитомегаловирусной инфекции более широким является спектр механизмов и путей передачи. Возможны посттрансфузионный, парентеральный, от матери к ребенку, трансплантационный, контактно-бытовой, гемоперкутанный, половой, орооральный, воздушно-капельный, фекально-оральный пути. Многочисленные пути передачи и определяют особенно широкий состав групп повышенного риска заражения, к которым, в частности, относится и персонал лечебно-профилактических учреждений. Подчеркивается преимущественное значение всех возможных путей передачи от матери к ребенку (пре-, интра- и постнатальное заражение), парентеральных механизмов, в частности реализуемых при пересадке органов и тканей, особенно в связи с необходимостью иммуносупрессии в целях предупреждения отторжения трансплантата. К факторам передачи относят практически любые биологические жидкости и выделения человека: кровь, мочу, слюну, фекалии, мокроту, сперму, вагинальный и цервикальный секреты, грудное молоко, слезную жидкость, ткани, используемые для трансплантации.

Еще одной особенностью эпидемиологической характеристики цитомегаловирусной инфекции является преимущественная зависимость ее распространения от социально-экономических и гигиенических условий жизни населения, роль скученности, низкого уровня санитарной культуры.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Приобретенная ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных лиц большей частью (90%) протекает латентно, у иммунокомпрометированных — клинически манифестно, в условиях глубокого иммунодефицита приобретает черты генерализованной диссеминированной инфекции тяжелого и крайне тяжелого течения. У ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа среди оппортунистических инфекций и инвазий поражения ЦМВ занимают по частоте 2-е место после пневмоцистной пневмонии, а среди вирусных оппортунистических инфекций — 1-е место.

Цитомегаловирусная инфекция встречается у 20—50% больных СПИДом, причем у многих может явиться непосредственной причиной смерти. В последние годы доля генерализованной ЦМВ-инфекции в спектре СПИД-ассоциированных заболеваний заметно возросла.

Из тяжелых вариантов течения с наибольшим постоянством

регистрируются поражения сетчатой и сосудистой оболочки глаз, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких. Цитомегаловирусный хориоретинит представляет наиболее частую ЦМВ-патологию (51%). Больные отмечают ухудшение зрения, "пелену перед глазами". Регистрируется сужение полей зрения, при офтальмоскопии — появление белых ватоподобных очагов на сетчатке, окруженных геморрагиями. В конечном счете развивается ретинальный некроз с полной потерей зрения. С большой частотой (41%) регистрируется и цитомегаловирусный энцефалит, нередко в сочетании с хориоретинитом. Энцефалит начинается постепенно. Течение затяжное. Клинические проявления соответствуют диффузному поражению головного мозга. Характерны упорные головные боли, заторможенность, сонливость, быстрая утомляемость, неспособность концентрировать внимание, психические расстройства, спутанность сознания. Энцефалит протекает с повышением температуры разной степени выраженности, может сочетаться с признаками серозного менингита. В спинномозговой жидкости — умеренный плеоцитоз, повышенное содержание белка. Относительно реже развивается ЦМВ-полирадикулоневропатия: у таких больных появляются боли и парестезия в ногах и области крестца, слабость и дряблость мышц, арефлексия, функциональная недостаточность сфинктеров. Позже присоединяется слабость в руках. Характерна полиорганность с поражением нескольких органов одновременно.

К тяжелым проявлениям ЦМВ-инфекции, развивающимся в стадии СПИДа, относится ассоциативная пневмония с присоединением бактериальной флоры. Начинается с интерстициальной пневмонии, сочетающейся с бронхитом, протекающей с приступообразным непродуктивным кашлем, нарастающей одышкой, цианозом. На рентгенограммах выявляются затемнения в области корней легких, усиление легочного рисунка. Нередко возникают также поражения желудочно-кишечного тракта (эзофагит, гастрит, энтероколит), которые могут протекать с язвенными поражениями слизистой с угрозой перфорации. Поражения желудочно-кишечного тракта протекают с анорексией, похуданием и прогрессирующим дефицитом массы тела. Характерны поражения поджелудочной железы. ЦМВ-инфекция у больных СПИДом может сопровождаться угнетением гемопоза, развитием анемии, тромбоцитопении, гранулоцитопении.

*Диагностика.* В более ранний период основным был цитологический метод с оценкой наличия и количества гигантских клеток диаметром 25—40 мкм с характерными включениями в препаратах, представляющих осадок мочи, слюны, мокроты, спинномозговой жидкости, грудного молока и других биологических субстратов. Однако этот метод недостаточно специфичен. Малоинформативны и серологические методы исследования. При приобретенной ЦМВ-инфекции, развивающейся у взрослых, в частности ВИЧ-инфицированных, трудно улавливается сероконверсия. Для этого требуется динамический контроль, установление смены ранее негативного результата на позитивный, учет нарастания титра антител. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных в связи с сочетанным наличием разных инфекций и инвазий, могут возникнуть затруднения в оценке полученных результатов. Так, выявление у них анти-ЦМВ IgM не обязательно свидетельствует о первичном заражении. Предпочтительна индикация специфических антигенов ЦМВ с помощью иммунофлуоресцентного и иммуноферментного методов. Последние годы в клиническую практику внедрены молекулярно-биологические методы исследования, в частности ПЦР, сделавшие доступной прямое обнаружение ЦМВ-ДНК. Наиболее информативно установление высокого титра ЦМВ-ДНК в лейкоцитах периферической крови. Культивирование вируса с оценкой результатов по данным электронной микроскопии в условиях практической медицины недоступно.

*Специфическая терапия.* При цитомегаловирусной инфекции, сравнительно с герпетической, представляет дополнительные трудности. Они определяются тем, что чувствительность ЦМВ к ациклическим нуклеозидам, в частности ацикловиру, в сотни раз меньшая, чем ВПГ-1 и ВПГ-2. В последних рекомендациях экспертов ВОЗ (1996) в отношении химиотерапии ЦМВ-инфекции, в отличие от других герпесвирусных инфекций (простой герпес, герпес-зостер), ацикловир и валцикловир не упоминаются. Для противовирусной терапии цитомегаловирусной инфекции тяжелого течения, развивающейся у больных СПИДом, рекомендован ганцикловир (син. цимевен). При тяжелом течении начинают с внутривенных инфузий (2—3 раза в день в дозе 10—15 мг/кг), а затем переходят на пероральные приемы (6 мг/кг/сут, 5 дней в неделю). Продолжительность курса определяется характеристикой и динамикой клинических данных. В связи с высокой гепато- и гематотоксичностью в пе-

диатрической практике ганцикловир не разрешен. При лечении цитомегаловирусной инфекции, кроме ганцикловира, применяют фоскарнет (внутривенно, 60 мг/кг, 3 раза в сутки) и цидофовир (в дозе 5 мг/кг, первую неделю внутривенно, в дальнейшем 2 недели — внутрь). Первичный курс лечения продолжается 2—3 недели, после чего переходят на поддерживающую терапию теми же препаратами в несколько меньших дозах. При развитии цитомегаловирусного хориоретинита ганцикловир дополнительно назначают интраконъюнктивально. Ганцикловир внутрь может быть использован и в целях химиопрофилактики цитомегаловирусной инфекции. Длительное применение ганцикловира может сопровождаться развитием нейтропении. В этом случае при невозможности отмены ганцикловира параллельно назначают нейпоген (филграстим), подкожно, 300 мкг/сут, 3—7 дней в неделю под контролем повторных исследований крови. При цитомегаловирусной инфекции наряду с химиотерапевтическими средствами имеется опыт применения специфического гипериммунного иммуноглобулина. Его назначают в основном в целях профилактики первичной цитомегаловирусной инфекции, при пересадке костного мозга. Иммуноглобулин вводят внутримышечно в дозе 6—12 мл.

## **Паповавирусная инфекция.**

### **Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия**

Широко распространенная в некоторых регионах зоонозная инфекция, поражающая многие виды диких, сельскохозяйственных и домашних животных. Возбудители паповавирусной инфекции представляют объединенную группу ДНК-геномных вирусов. Наименование — паповавирусы — составлено из первых слогов трех вирусов: па — папилломы, по — полиомы, ва — вакуолизирующие вирусы обезьян. Для человека патогенен *papilloma virus J/S*, вызывающий доброкачественный папилломатоз. Заражаются преимущественно дети. При отсутствии иммунодефицита протекает по типу многолетней вирусной латентной инфекции.

К СПИД-ассоциированным заболеваниям отнесен генерализованный клинически манифестный вариант паповавирусной инфек-

ции, протекающей с поражением центральной нервной системы. Поражения локализуются в клетках микроглии — астроцитах, дендровидных клетках. Такой вариант течения паповавирусной инфекции и получил наименование прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии. Он включен в перечень №1 СПИД-ассоциированных заболеваний. Генерализованная форма паповавирусной инфекции протекает с разрушением миелиновой оболочки (демиелинизация) и поражением белого вещества головного и спинного мозга. Соответственно, входит в группу димиелинизирующих заболеваний. В эту группу, наряду с паповавирусной инфекцией, входят прогрессирующий лейкоэнцефалит и рассеянный склероз. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия протекает тяжело. Клиническая симптоматика соответствует синдрому сначала вялотекущего, а затем быстро прогрессирующего энцефалита. Прогноз неблагоприятный.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Из числа вторичных бактериальных инфекций, развивающихся у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией, отнесенных к категории СПИД-ассоциированных заболеваний, наибольшее значение имеют микобактериозы: типичный — туберкулез, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis*, и атипичные, нетуберкулезные, вызываемые прежде всего микобактериями птичьего комплекса МАК — *Mycobacterium avium complex* (*Mycobacterium avium-intracellulare*).

### Туберкулез

*Общие сведения.* На протяжении всей истории человечества туберкулез представлял и представляет одну из важнейших проблем здравоохранения. Наиболее неблагоприятны развивающиеся страны 3-го мира. Однако и в высокоразвитых странах Западной Европы и Северной Америки уровень заболеваемости туберкулезом остается еще весьма высоким, достигая 9/100000 населения. В США была разработана программа резкого снижения заболеваемости туберкулезом к 2000 году и полной ликвидации к 2010 году. Однако начавшаяся пандемия ВИЧ/СПИД-инфекции перечеркнула эти планы. Это обусловлено первостепенной ролью клеточного звена иммунного ответа в предупреждении активной репродукции микобактерий. При



подавлении иммунитета сдерживающие механизмы становятся недостаточными, микобактерии, не встречая препятствия, активно размножаются, что способствует диссеминации и генерализации активной туберкулезной инфекции. Наметившееся в 70-е и первую половину 80-х годов снижение заболеваемости туберкулезом сменилось ее дальнейшим нарастанием. Такая динамика была зарегистрирована во многих странах мира. В Российской Федерации во 2-ю половину 90-х годов показатели, характеризующие распространенность и заболеваемость туберкулезом, выросли в 3 раза. В 1997 г. индекс распространенности (по числу состоящих на учете) достиг 219, первичной заболеваемости за год — 73,9, смертности — 16,7 на 100000 населения.

Среди ВИЧ-инфицированных туберкулез регистрируется с преимущественной частотой. Среди вторичных инфекций и инвазий, осложняющих СПИД, туберкулез входит в число наиболее актуальных (пневмоцистоз, цитомегаловирусная инфекция, туберкулез). В высоко развитых странах среди больных СПИДом туберкулез регистрируется в 5—15%, в развивающихся — в 40%, по материалам Московского специализированного центра по борьбе со СПИДом — в 25%.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Клиническая характеристика сочетанного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза отличается выраженными проявлениями туберкулезной интоксикации, зависит от глубины иммуносупрессии, соотношения сроков заражения и др. Отмечают преимущественную скоротечность туберкулеза при наложении ВИЧ-инфекции на ранее имевшийся процесс. При заражении микобактериями уже в стадии СПИДа преобладающей формой поначалу становится туберкулезный лимфаденит с последующей гематогенной диссеминацией процесса, появлением милиарных высыпаний на плевре, брюшине, сальнике, в разных органах. Развитие милиарного туберкулеза с появлением очагов в разных органах (легкие, печень, селезенка, мозговые оболочки и др.) представляет наиболее характерный вариант течения туберкулезной инфекции у больных СПИДом. Собственно в перечень СПИД-ассоциированных заболеваний и вошел "внелегочный туберкулез с поражением внутренних органов, помимо легких". На фоне СПИДа внелегочная локализация туберкулеза регистрируется более чем в 2 раза чаще, чем у иммунокомпетентных больных. Вместе с тем, согласно имеющимся указаниям, внелегочному милиарному туберкулезу нередко предшествует инфильтративный процесс в легких.

Милиарный туберкулез протекает тяжело. Характерны высо-

кая лихорадка с ознобом, тахикардия, прогрессирующая слабость, поты, мучительный кашель, одышка. Возможно развитие туберкулезного менингита. Наряду с миллиарным процессом могут формироваться и крупные очаги с образованием каверн. При развитии ВИЧ/СПИД-инфекции на фоне уже ранее имевшегося туберкулеза происходит его активизация. Нередко фиксируются тяжелые осложнения: спонтанный пневмоторакс, легочное кровотечение.

*Диагностика.* У больных ВИЧ/СПИД-инфекцией в большей или меньшей степени информативны все общепринятые критерии диагностики туберкулеза. При сборе анамнеза уточняется: заболевание туберкулезом в прошлом, нахождение на учете в противотуберкулезном диспансере, наличие туберкулеза среди лиц близкого окружения, пребывание в местах заключения, отягощающие факторы (наркомания, алкоголизм) и др. При клиническом исследовании наряду с легочной патологией важно оценить состояние лимфатических узлов, уточнить возможное наличие внелегочных очагов, температурной реакции, признаков туберкулезной интоксикации. Обязательными являются бактериологические исследования мокроты, рентгенография. Более полную информацию можно получить при бронхологическом исследовании больного с бактериологическим контролем. Внутрикожные пробы с туберкулином (проба Манту) также входят в обязательную диагностическую программу. Однако в условиях глубокого иммунодефицита их информативность существенно снижена. При несомненных признаках развития туберкулеза у больных СПИДом они выпадают положительными только у 30%. Вместе с тем, если проба Манту у ВИЧ-инфицированных выпадает положительной (диаметр папулы 5 мм и больше), это всегда требует соответствующих назначений. При развитии внелегочных очагов может возникнуть необходимость в биопсии доступного материала с микроскопическим исследованием биопатов.

*Специфическая терапия и профилактика.* В последние годы стали с преимущественной частотой регистрироваться штаммы туберкулезных микобактерий, резистентные к широко используемым противотуберкулезным препаратам. При лечении туберкулеза у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией реализуется общепринятая программа. Лечение должно быть возможно более ранним, достаточно продолжительным и обязательно комплексным. Программа включает не монотерапию каким-либо одним туберкулостатическим препаратом, а политерапию,

назначение комбинированного курса лечения. В зарубежной практике появились даже готовые официальные формы комбинированных таблеток и капсул, содержащие все необходимые ингредиенты. Оптимально одновременное назначение 4 противотуберкулезных препаратов: *этамбутола* (внутрь, 15—25 мг/кг — 0,8—1,2 г/сут), *изониазида* (внутрь, 0,6 г/сут), *рифампицина* (внутрь, 0,45—0,6 г/сут) и *пиразинамида* (внутрь, 20—30 мг/кг — 1,0—1,5 г/сут). При необходимости в целях повышения эффективности пиразинамид заменяют *стрептомицином* (внутримышечно, 5 мг/кг — 1,0 г/сут). Такой курс лечения продолжают 2 месяца. В дальнейшем при благоприятной клинико-рентгенологической динамике переходят на поддерживающую терапию двумя препаратами (*этамбутол* и *изониазид* в тех же дозах). Общая продолжительность курса лечения 9—12 месяцев при внелегочных локализациях и 6—9 месяцев при легочных формах. При возникновении лекарственной устойчивости микобактерий к применявшимся препаратам или плохой их переносимости программу индивидуализируют, назначают другие препараты из числа обладающих противотуберкулезной активностью (*этиоамид*, *циклосерин*, *ПАСК*, *амикацин*, *канамицин*, *капреомицин*, *ципрофлоксацин*, *офлоксацин*, *клофазимин*, *рифабутин*).

В целях химиопрофилактики рекомендуют *изониазид* (300 мг/сут) или *рифампицин* (300 мг/сут) в комбинации с инъекциями витамина В<sub>6</sub>. Курс химиопрофилактики продолжают до 6 месяцев.

## Атипичные микобактериозы

*Общие сведения.* Атипичные микобактерии — убиквитарные микроорганизмы; широко представлены в окружающей среде — почве, пыли, на поверхности растений, в выделениях животных и помете птиц, сточных водах, бассейнах, аквариумах, контаминированных продуктах питания, в частности молочных продуктах. Все эти субстраты и являются факторами заражения. Основным резервуаром *M. avium complex* (микобактерий птичьего комплекса — МАК) являются дикие и домашние птицы. В отличие от туберкулеза больные, инфицированные атипичными микобактериями, и бактерионосители источниками заражения не являются. Механизм заражения фекально-оральный и воздушно-пылевой. Возможны и парентеральные за-

ражения, связанные с медицинскими манипуляциями, в частности катетеризацией сосудов.

Микобактериям присуще внутриклеточное паразитирование. В их подавлении важная роль принадлежит макрофагам. В связи с незавершенностью фагоцитоз не препятствует формированию специфических гранул, из которых происходит дальнейшая элиминация возбудителей. Определяющее значение имеют механизмы клеточного иммунитета, в частности Т-лимфоцитарная реакция. Это и определило принадлежность атипичных микобактериозов к числу СПИД-ассоциированных заболеваний. Было показано, что именно в условиях глубокого иммунодефицита происходит активное размножение атипичных микобактерий. При полноценном иммунном ответе контаминация атипичными микобактериями не приводит к развитию клинически манифестной болезни, ограничиваясь латентным носительством. При попадании в организм человека атипичные микобактерии как бы оседают на слизистых и коже, не вызывая патологических изменений. Известная вспомогательная роль в развитии атипичных микобактериозов манифестного течения может принадлежать длительным курсам пероральной антибиотикотерапии, сопровождающимся подавлением микробов-антагонистов микобактерий. В более ранний период, до начала пандемии ВИЧ/СПИД-инфекции, частота регистрации атипичных микобактериозов, в известной мере, находилась в обратной зависимости от распространения туберкулеза. По мере снижения заболеваемости туберкулезом нетуберкулезные микобактерии как бы заполняли освобождающуюся "экологическую нишу". Однако на современном этапе это соотношение сгладилось, частота регистрации атипичных микобактериозов соответствует, прежде всего, распространению ВИЧ-инфекции.

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Как это уже было отмечено применительно к туберкулезу, в перечень СПИД-ассоциированных заболеваний включены не любые варианты течения атипичного микобактериоза, а только диссеминированная генерализованная форма, причем не ограничивающаяся легочной локализацией процесса. Атипичный микобактериоз, как правило, присоединяется к ВИЧ/СПИД-инфекции уже в терминальной стадии на фоне глубокого иммунодефицита и выраженного истощения. Возможность реактивации ранее латентной инфекции, вполне вероятная при туберкулезе, при атипичном микобактериозе, по-видимому, не реализуется. Об этом

свидетельствует близкая частота его регистрации в младших и старших возрастных группах, а также нередкое отсутствие специфических антител к *M. avium complex* у больных диссеминированным атипичным микобактериозом.

Развивающийся в стадии СПИДа атипичный микобактериоз протекает тяжело, с выраженными признаками общетоксического синдрома. Характерны высокая лихорадка, быстрая утомляемость, слабость, ощущение разбитости, увеличение печени и селезенки. При исследовании крови упорная анемия, тенденция к лейкопении, тромбоцитопении, стабильное повышение аланинаминотрансферазы. На этом фоне выявляется желудочно-кишечная симптоматика. Характерны боли в животе, в значительной мере обусловленные прогрессирующим мезаденитом. Развивается упорная диарея, приводящая к похуданию с выраженным дефицитом массы тела. Полилимфаденопатия распространяется и на перипортальную и перипанкреатическую зоны. Могут выявляться и признаки поражения легких (кашель, одышка, цианоз, обильные сухие хрипы в легких), однако при диссеминированном варианте атипичного микобактериоза они не обязательны. Прогноз для жизни больных ВИЧ/СПИД-инфекцией, протекающей с диссеминированным атипичным микобактериозом, неблагоприятный.

**Диагностика.** Отсутствие патогномоничных клинических признаков определяет важное значение методов специфической диагностики. Из неспецифических лабораторных показателей фиксируют внимание на упорной анемии и стабильно высоком уровне АЛТ. Диссеминированный атипичный микобактериоз протекает с бактериемией, что определяет диагностическую ценность бактериологических исследований крови. Наиболее убедительно повторное выделение атипичных бактерий одного и того же вида. Серологические тесты и постановка внутрикожной пробы малоинформативны. Дополнительное значение может иметь гистологическое исследование пунктатов лимфатических узлов.

**Специфическая терапия.** *M. avium complex* в отличие от *M. tuberculosis* в значительной мере резистентны ко многим туберкулостатическим препаратам, в частности изониазиду и пиразинамиду. В этом даже видят дополнительный критерий дифференциального диагноза атипичного микобактериоза и туберкулеза при проведении лечения *ex juvantibus*. При атипичном микобактериозе, как и туберку-

лезе, считают предпочтительной не моно-, а политерапию. Из противотуберкулезных препаратов в комплексную программу лечения включают рифампицин (внутрь, 600 мг/сут) или рифабутин (внутрь, 300—600 мг/сут) и этамбутол (внутрь, 25 мг/кг/сут). К ним добавляют химиотерапевтические препараты других классов, обладающие антимикобактериальной активностью. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ могут быть использованы: клофазимин (внутрь, 750—1500 мг/сут), амикацин (внутривенно и внутримышечно, 7,5—15,0 мг/кг/сут), кларитромицин (внутрь, 500 мг/сут). Такой курс лечения считают показанным при установлении у больных выраженного снижения CD-4-лимфоцитов до 200 и меньше. Лечение продолжают в течение длительного времени, порядка 18—24 месяцев.

В целях химиопрофилактики атипичного микобактериоза у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией рекомендованы рифабутин (300 мг/сут), кларитромицин (1000 мг/сут) и азитромицин (1200 мг/нед).

## **НОВООБРАЗОВАНИЯ. ОНКО-СПИД**

Подавление иммунного ответа, снижение системы "иммунного надзора", закономерно развивающиеся у ВИЧ-инфицированных в стадию СПИДа, приводят не только к присоединению вторичных оппортунистических инфекций и инвазий (объединяются понятием инфекто-СПИДа), но и блокаде механизмов, сдерживающих опухолевый рост (онко-СПИД).

## **Генерализованная саркома Капоши**

Наибольшую известность в этом отношении приобрела саркома Капоши. Собственно в Советском Союзе распознавание элементов саркомы Капоши позволило впервые поставить диагноз СПИДа.

*Общие сведения.* Впервые описана австрийским дерматологом М.Капоши еще в 1874 г., т.е. 125 лет назад. Первые 80—90 лет саркому Капоши рассматривали как крайне редкое экзотическое заболевание хронического течения, регистрируемое исключительно у пожилых мужчин, проживающих в Центральной Африке. Допускали ее генетически детерминированное происхождение. Однако по мере накопления наблю-

лений становилась все более очевидной зависимость возникновения саркомы Капоши от подавления иммунного ответа и развития состояния иммунодефицита. Собственно уже первые описания избирательной частоты саркомы Капоши у лиц старше 60—65 лет, следует полагать, соответствуют развивающейся у них инволюции иммунной системы, определяющей неполноценность ответной реакции организма. Внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, развитие трансплантологии с обязательной необходимостью глубокой иммуносупрессии в целях предотвращения отторжения пересаженных органов и тканей обусловили существенное и повсеместное увеличение частоты регистрации саркомы Капоши.

Эта зависимость полностью подтвердилась в последние два десятилетия после начала пандемии ВИЧ/СПИД-инфекции. Показательно, что уже через месяц после первой публикации о 5 больных молодых мужчинах, погибших от пневмоцистной пневмонии, послужившей началом изучения проблемы СПИДа, появилось сообщение о развитии саркомы Капоши у 26 гомосексуалистов, в том числе у 8 — с летальным исходом. Уже в 1988 г. в соответствии с рекомендациями ВОЗ саркома Капоши у людей моложе 60 лет при отсутствии иных видимых причин развития иммунодефицита (длительное лечение иммунодепрессантами, лучевая терапия, экологическое облучение, онкологические заболевания и др.) была включена в перечень основных СПИД-ассоциированных заболеваний. Причем, по частоте регистрации саркома Капоши заняла второе место после пневмоцистной пневмонии.

Саркома Капоши выявляется во всех группах повышенного риска заражения ВИЧ-инфекцией, однако с преимущественной частотой среди гомосексуалистов, прежде всего пассивных гомосексуалистов. В объяснении такой избирательности допускают дополнительное значение иммунодепрессивного действия спермы.

Природа саркомы Капоши до настоящего времени остается дискуссионной. Согласно классификации 1974 г., т.е. спустя 100 лет после первого описания, саркома Капоши была исключена из группы злокачественных саркоматозных новообразований. Об этом свидетельствовали возможность спонтанного обратного развития, обнаружение ранних стадий процесса в давних по времени очагах и др. Вместе с тем в конечной стадии развития саркомы Капоши ха-

рактеристика очагов действительно соответствует фибросаркоматозу.

На современном этапе саркому, или (как нередко стали ее называть) болезнь Капоши, относят к доброкачественным сосудистым опухолям, рассматривают как эндотелиому, развивающуюся из эмбриональных клеток эндотелия и (или) полипотентных мезенхимальных клеток. Допускают, что у больных СПИДом в связи с прогрессирующим подавлением клеточного звена иммунитета происходит компенсаторная стимуляция ангиогенеза с активной пролиферацией эндотелиальных и мезенхимальных клеток, играющих определенную роль в формировании иммунного ответа. При таком объяснении образующиеся при саркоме Капоши очаги соответствуют не столько новообразованиям, сколько развитию своеобразных инфекционно-воспалительных гранулем, "ангиоретикулеза Капоши". Этому соответствует их клиническая характеристика: мелкие, плотные, безболезненные, сине-фиолетовые узелки без тенденции к быстрому увеличению размеров.

Такая оценка онкогенеза согласуется с данными о роли вирусной инфекции в патогенезе развития саркомы Капоши. Допускают, что в малигнизации эндотелиальных и мезенхимальных клеток "пусковая" роль кокарциногена принадлежит вирусам группы бета-герпесвирусов 8-го типа, активизирующимся в условиях иммунодефицита. При этом наиболее вероятным считают возможность образования мутантных штаммов цитомегаловируса, его даже называют Капоши герпесвирусом (HHV-8/KSHV).

*Особенности течения у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией.* Саркома Капоши всегда протекает по типу системного заболевания. Вместе с тем важно подчеркнуть существенные особенности ее характеристики, темпов развития, исходов у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией, отличных от ранних описаний. Это получило отражение в принятой классификации, согласно которой разграничиваются две разные формы саркомы Капоши:

- связанная с ВИЧ-инфекцией (эпидемическая, генерализованная, диссеминированная);
- не связанная с ВИЧ-инфекцией (классическая, локализованная, идиопатическая, гемуинная).

Основные отличия этих двух форм саркомы Капоши суммированы в табл. 5. Их учет принципиально важен для установления диагноза ВИЧ/СПИД-инфекции и выработки адекватной терапевтической программы.



Т а б л и ц а 5

Сравнительная характеристика двух форм саркомы Капоши

Признаки	При ВИЧ/СПИД-инфекции	Идиопатическая форма
Данные анамнеза		
– гомосексуальная ориентация	Характерна	Не характерна
– заболевания, передающиеся половым путем	Характерны	Не характерны
Пол	Мужчины, женщины	Преимущественно мужчины
Возраст	Моложе 60 лет (в основном до 40 лет)	Старше 60—65 лет
Сочетание с оппортунистическими инфекциями	Характерно	Не характерно
Начало болезни	Острое, внезапное	Постепенное
Первичная локализация	Верхняя половина тела (голова, лицо, шея)	Нижняя половина тела (голеностопы, стопы)
Преобладающие элементы	Эритематозные пятна с геморрагиями, узелки, трансформирующиеся в бляшки	Эритематозные пятна, мелкие узелки без тенденции к росту
Многоочаговость	Характерна	Не характерна
Симметричность	Не характерна	Характерна
Окраска	Ярко-красная, багровая	Синюшно-красная, до аспидно-серой
Поражения слизистых (полости рта, гениталий)	Характерны, иногда возникают первично	Не характерны
Изъязвления	Характерны, особенно на слизистой твердого неба	Не характерны
Диссеминация (генерализация)	Характерна	Отсутствует
Лимфаденопатия, в том числе внутригрудных и забрюшинных узлов	Характерна	Не характерна

Признаки	При ВИЧ/СПИД-инфекции	Идиопатическая форма
Общее состояние	В стадии СПИДа тяжелое	Удовлетворительное
Течение	Агрессивное, злокачественное	Удовлетворительное
Темпы развития	Быстрые	Медленные
Возможность агрессивных вариантов течения	Характерна	Не характерна
Спонтанное разрешение	Практически отсутствует	Возможно
Лимфостаз	Резко выражен	Слабо выражен
Прогноз для жизни (в течение 2 лет)	Неблагоприятный (у 80%)	Благоприятный

При оценке отмеченных различий приходится учитывать известную стадийность течения, более характерную для эпидемической формы саркомы Капоши, соответствующую стадиям основного заболевания. В переходную фазу СПИД-ассоциированного симптомокомплекса характеристика саркомы Капоши в основном соответствует идиопатическому варианту, на этапе начинающегося СПИДа — локализованному агрессивному варианту. Признаки диссеминированной генерализованной саркомы Капоши достигают наибольшего развития в терминальной стадии СПИДа.

Наряду с эпидемической и идиопатической формами саркомы Капоши разграничивают также эндемическую, регистрируемую в Экваториальной Африке, и иммуносупрессивную (ятрогенную). Последняя форма устанавливается, с одной стороны, при наличии соответствующего лекарственного анамнеза (применение цитостатиков, глюкокортикостероидов), с другой, при исключении ВИЧ-инфекции. Характеристика и течение ятрогенной формы саркомы Капоши определяется особенностями преморбидного фона и глубиной иммунодефицита.

**Диагностика.** Основывается на клинико-эпидемиологических данных, подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции и возможно полной оценке иммунного статуса больных. Степень выраженности сар-

комы Капоши, как и других СПИД-ассоциированных заболеваний, находится в прямой корреляции с глубиной иммунодефицита. Наличие элементов саркомы Капоши при отсутствии анти-ВИЧ и других специфических маркеров возбудителя (обязательно в условиях динамического контроля) свидетельствует в пользу диагноза идиопатической, или ятрогенной формы болезни. Основные клинические проявления эпидемической формы саркомы Капоши разной локализации проиллюстрированы на рис. 1—7, цветная вкладка.

**Терапия.** При лечении саркомы Капоши используют те же методы противоопухолевой химиотерапии, интерферонотерапии, лучевой терапии, хирургического лечения, что и при других новообразованиях. Из химиотерапевтических средств рекомендован отечественный препарат *п р о с п и д и н*. Назначают внутривенно и внутримышечно, через день в возрастающих дозах (под контролем переносимости) от 50 до 150—200 мг/сут. Курсовая доза составляет 2,0—4,0 г. Рекомендуют также на начальном этапе противоопухолевые препараты растительного происхождения *в и н к р и с т и н* и *в и н б л а с т и н* (*р о з е в и н*) — лиофилизированные экстракты алкалоидов розового барвинка. Назначаются внутривенно капельно, 1 раз в неделю в возрастающих дозах от 0,05 до 2,0 мг/кг. Винкристин и винбластин назначают поочередно. Оба препарата могут вызывать лейкопению, что определяет необходимость динамического контроля в процессе лечения. В более поздние стадии применяют комбинированную химиотерапию с добавлением кортикостероидов (*ц и к л о ф о с ф а м и д*, *д о б е н*, *р у б и ц и н*, *в и н к р и с т и н* и *п р е д н и з о л о н*; *м е т о т р е к с а т*, *б л е о м и ц и н*, *д о к с о р у б и ц и н*, *ц и к л о ф о с ф а м и д*, *в и н к р и с т и н* и *д е к с а м е т а з о н*).

Препараты интерферона назначают в целях антипролиферативного и иммуномодулирующего действия. Применяют альфа-интерферон — рекомбинантный 2a и 2b (*и н т р о н*, *р о ф е р о н*, *р е а ф е р о н*) или нативный (*в э л л ф е р о н*) в дозах 5—10 млн МЕ/сут длительными курсами (внутримышечно или подкожно). Может быть использована комбинация препаратов альфа- и бета-интерферона или альфа- и гамма-интерферона. Однако методы химио- и интерферонотерапии оказались эффективны только при неагрессивных вариантах идиопатической саркомы Капоши. При эпидемической форме болезни у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией возможности лекарственной терапии весьма ограничены.

При лечении саркомы Капоши широко используют радиотерапию, облучение быстрыми электронами, лазерные установки. При наличии солитарных очагов лучевую терапию сочетают с хирургическими методами лечения, предшествующими облучению. Химио- и интерферонотерапию сочетают с методами лучевой терапии. Такая комбинированная терапия при идиопатической форме саркомы Капоши обеспечивает определенные результаты у 30—40% больных. Однако при генерализованной форме, развивающейся у ВИЧ-инфицированных в стадии СПИДа, политерапия, как и монотерапия, ненадежна. Вполне понятно, что методы противоопухолевой терапии при саркоме Капоши, как это принято в онкологической практике, сочетают с симптоматической терапией, в частности направленной на купирование боли.

## Другие опухоли

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ к другим заболеваниям группы онко-СПИДа, кроме генерализованной саркомы Капоши, отнесены первичная лимфома центральной нервной системы, особенно у лиц моложе 60 лет, и другие неходжкинские В-клеточные лимфомы (т.е. исключая лимфому Ходжкина — лимфогранулематоз) иной локализации (лимфатические узлы, селезенка). В этот перечень вошли также мелкоклеточные лимфомы, прежде всего, локализующиеся вне лимфатических узлов. К ним, в частности, относится лимфома Беркитта (африканская лимфома), представляющая собой единичные или множественные очаги злокачественных новообразований, локализующиеся в верхней челюсти, реже — почках, яичниках. Допускают, что в их этиопатогенезе кокарциногеном могут явиться вирусы Эпштейна—Барра и герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). У больных СПИДом регистрируются и иммунобластные саркомы. Из них наибольшего внимания требует цервикальная дисплазия, трансформирующаяся в рак шейки матки (инвазивный). Дисплазия клеток цервикального канала имеет достаточно широкое распространение и среди иммунокомпетентных женщин. Особенностью патологических изменений у ВИЧ-инфицированных женщин являются преимущественная частота и темпы малигнизации с формированием цервикальной карциномы. В стадии СПИДа рак шейки матки — одна из существенных причин смертности женщин.

Уже на самых ранних этапах изучения проблемы ВИЧ/СПИД-инфекции была установлена возможность заражения детей. Формально первый случай заболевания ребенка был зарегистрирован в 1982 г. Однако ретроспективный анализ показал, что заражение ВИЧ от инфицированных матерей и в результате переливаний контаминированной крови происходило уже в 70-е годы. К настоящему времени СПИД вошел в число основных причин смерти детей 1—4 лет, а на Африканском континенте занимает 1-е место. Анализ особенностей путей заражения, патогенеза и течения инфекции у детей явился существенным самостоятельным направлением изучения проблемы так называемого педиатрического СПИДа (Лысенко А.Я. и др., 1996; Рахманова А.Г., 1996; Попова И.А. и др., 1998). По расчетным данным ВОЗ к началу 1997 г. количество ВИЧ-инфицированных детей от начала пандемии достигло 2,6 млн., что составило около 9% к общему числу. В России этот процент составил 4,3 (409 из 9279).

Прогрессирующее вовлечение в эпидемический процесс женщин, их доля, по данным ВОЗ, достигает 25%, в подавляющем большинстве молодых, репродуктивного возраста — определило преимущественное заражение новорожденных от матери. В США от ВИЧ-инфицированных матерей ежегодно рождается 7000 детей. В России за весь период эпидемии от ВИЧ-инфицированных матерей заразился 91 ребенок. Матери (наркоманки) нередко отказываются от своих детей. Для оказания помощи таким "отказным" детям возникла необходимость в создании специализированного стационара (Санкт-Петербург, поселок Усть-Ижора).

## ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

Во многих регионах, прежде всего странах третьего мира, основным является перинатальный путь передачи — заражение в родах. Доля трансплацентарной, собственно вертикальной передачи, так же как и заражения в результате грудного вскармливания, относительно не велика. Частота перинатального заражения ребенка от ВИЧ-инфицированных матерей зависит от многих факторов. К ним относятся дав-

ность заболевания матери, установление у нее бессимптомной или клинически манифестной стадии, уровня вирусной нагрузки, глубины иммуносупрессии. При повторных беременностях вероятность заражения ребенка сравнительно с первой беременностью возрастает в 2—3 раза. Преимущественно заражаются дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных наркоманок. В Африке суммарная частота заражения детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, достигает 50—60%, в странах европейского региона этот показатель ниже, составляет 25—30%. Перинатальный путь заражения в значительной мере предопределяет преимущественную тяжесть течения ВИЧ/СПИД-инфекции у ребенка. Важно отметить, что и при отсутствии заражения у ВИЧ-негативных детей, рожденных от инфицированных матерей, иммунитет существенно снижен, что определяет их слабую жизнеспособность. Так, среди заразившихся детей до 5-летнего возраста не доживают 25%, среди не заразившихся — 12%.

Суммарная доля других путей заражения относительно невелика. На более ранних этапах пандемии важное значение имел посттрансфузионный механизм заражения детей, больных гемофилией и другими заболеваниями свертывающей системы крови, в связи с повторными переливаниями контаминированных гемоконцентратов. Причем частота заражения находилась в прямом соответствии с числом гемотрансфузий. При прочих равных условиях посттрансфузионный путь заражения у детей сравнительно со взрослыми реализуется с преимущественной частотой. Это обусловлено существенно меньшим общим объемом кровотока и, соответственно, меньшей инфицирующей дозой ВИЧ. Эти соотношения объясняют и относительно меньшую продолжительность инкубации у детей. К настоящему времени благодаря обязательному тестированию доноров этот путь передачи в значительной мере блокирован.

Блокирована и возможность внутрибольничных заражений детей в связи с использованием общих шприцев, игл, инструментария и недостаточным контролем за их обезвреживанием. В более ранний период в России широкую известность приобрел очаг внутрибольничной нозокомиальной ВИЧ-инфекции в Республиканской детской больнице в Элисте, вышедший далеко за пределы Калмыкии (Ростов-на-Дону, Шахты, Волгоград, Ставрополь и др.). В 1989—1990 гг. в этом очаге было инфицировано 229 детей, т.е. более половины общего числа пораженных ВИЧ детей в Российской Федерации (409)

за все годы пандемии. Быстрому распространению внутрибольничной вспышки ВИЧ-инфекции в Калмыкии могло способствовать то обстоятельство, что все дети, явившиеся источниками заражения, находились в острой и, следовательно, максимально активной фазе инфекционного процесса с высоким уровнем вирусемии (Покровский В.В., 1996). После локализации этого очага в 1991 г. случаи нозокомиальной ВИЧ-инфекции в России не регистрировались.

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Обусловлены преимущественной восприимчивостью маленьких детей к ВИЧ-инфекции в связи с незавершенностью формирования системы иммунитета и относятся прежде всего к перинатальному заражению новорожденных. Они характеризуются преимущественными темпами активизации ВИЧ-инфекции у ребенка, что подтверждается существенно более ранней клинической манифестацией. Согласно опубликованным материалам почти у 15% детей признаки СПИДа регистрируются уже к окончанию первого года жизни, а к 4 годам этот показатель достигает 50%. Большой выраженности достигают изменения, связанные с прямым воздействием ВИЧ. Это относится прежде всего к поражениям лимфоретикулярной и центральной нервной системы. У инфицированных беременных женщин ВИЧ воздействует и на плод, вызывая развитие различных эмбриопатий.

Более ранима еще не сформировавшаяся иммунная система ребенка, прежде всего новорожденных и первого года жизни. Быстрее наступает глубокая иммуносупрессия со значительным снижением содержания CD4<sup>+</sup>-клеток. Установлено, что у маленьких детей в более ранние сроки возникает недостаточность не только Т-клеточной, но и В-клеточной системы иммунитета, истощается процесс антителообразования. Это и определяет присущую детям преимущественную частоту рецидивирования бактериальных инфекций.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ

Относятся прежде всего к характеристике врожденной ВИЧ-инфекции, развивающейся при трансплацентарном заражении. Клиническими критериями диагностики врожденной ВИЧ-инфекции служат: преждевременные роды, глубокая недоношенность, дискрания (черепно-лицевой дисморфизм), микроцефалия, прогрессив-

ные неврологические симптомы, отставание в психомоторном развитии, постоянная или рецидивирующая диарея. Эти признаки сочетаются с глубокой иммуносупрессией.

Существенным отличием ВИЧ-инфекции у детей является развитие лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (ЛИП), сочетающейся с гиперплазией легочных лимфоузлов. Характеризуется лимфоцитарной и плазмноклеточной инфильтрацией альвеолярных септ и перибронхиальной зоны. Развивается в результате прямого воздействия ВИЧ. Определенная роль кофактора может принадлежать Эпштейна—Барра вирусной инфекции. ЛИП начинается исподволь, появляется сухой непродуктивный кашель, быстро прогрессирует одышка. ЛИП выявляется в основном на рентгеновских снимках в виде затемнений в области корней легких и усиления сосудистого рисунка. У детей с преимущественной частотой развивается энцефалопатия, также связанная с непосредственным действием самого ВИЧ. Поражения центральной нервной системы регистрируются у детей примерно в два раза чаще, чем у взрослых. Это относится и к более частому развитию кардиомиопатии.

У детей значительно чаще возникают разные бактериальные инфекции, нередко рецидивирующего течения. К наиболее частым возбудителям относятся стафилококки, пневмококки, гемофильная палочка, сальмонеллы. Возникают гнойный отит, менингит, пневмонии с склонностью к абсцедированию, тяжелые нагноительные процессы на коже и др. Из протобиозов с наибольшей частотой наблюдается пневмоцистная пневмония, из вирусных инфекций — цитомегаловирусная, герпетическая, Эпштейна—Барра вирусная инфекции, паротит, из микозов — кандидный эзофагит. К числу достаточно частых оппортунистических заболеваний у детей относятся также атипичный микобактериоз, криптоспоридиоз.

В соответствии с докладом экспертов ВОЗ (1988) к наиболее характерным СПИД-ассоциированным заболеваниям у детей отнесены:

- лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или гиперплазия пульмональных лимфоузлов;
- цитомегаловирусные поражения разных органов, кроме печени, селезенки, лимфоузлов (у детей старше 1 месяца);
- герпетические изъязвления кожи (слизистых), персистирующие более 1 месяца; герпетические поражения внутренних органов, бронхит, эзофагит (у детей старше 1 месяца);
- токсоплазмоз головного мозга (у детей старше 1 месяца).



Достоверное подтверждение данных заболеваний (одного или, тем более, нескольких) в сочетании с признаками иммунодефицита при исключении других причин его развития позволяет предположительно диагностировать у ребенка СПИД, что требует обязательного динамического наблюдения. С другой стороны, показано, что у детей реже, чем у взрослых, развивается так называемый онко-СПИД. Это относится, в частности, к более редкому развитию у детей генерализованной саркомы Капоши.

Существенной стороной характеристики течения ВИЧ/СПИД-инфекции у детей является отставание их физического и психомоторного развития. При биохимическом исследовании у детей существенно реже, чем у взрослых, регистрируется гипергаммаглобулинемия, а у новорожденных, особенно недоношенных, чаще наблюдается гипогаммаглобулинемия.

Особенности течения ВИЧ/СПИД-инфекции в основном относятся к новорожденным, детям первого года жизни, в меньшей степени к возрастной группе до 5 лет. У детей старше 5 лет эти особенности в значительной мере сглаживаются. Подростки старше 12 лет, тинэйджеры (англ. teen-age, возраст 13—19 лет, что соответствует англ. написанию с окончанием teen) применительно к характеристике течения болезни могут быть отнесены к взрослым.

Отмеченные особенности течения ВИЧ/СПИД-инфекции, более быстрое прогрессирование инфекционного процесса, более выраженное прямое действие вируса определили и преимущественную летальность среди детей, особенно младшей группы.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно классификации CDC у детей, как и у взрослых, клинически разграничиваются 3 категории — А, В, С (табл. 6). Полярные категории — А и С. Категория А соответствует разным этапам стадии первичных проявлений, обусловленных прямым воздействием ВИЧ. У детей (прежде всего, для этой категории) первого года жизни особенно характерны упорная лихорадка, более выраженная лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, персистирующая или повторяющаяся диарея, нередко паротит. Стадия С соответствует терминальной стадии и характеризуется регламентированным перечнем СПИД-ассоциированных заболеваний. Кате-

Таблица 6

## Классификация ВИЧ-инфекции CDC (1994) у детей &lt; 13 лет

Иммуносупрессия (CD4 в 1 мкл), возраст			Клинические категории			
До 12 мес	1—5 лет	6—12 лет	Н инаппарант- ная форма	А	В	С
> 1500	Отсутствует > 1000	> 500	Н1	А1	В1	С1
750—1499	Умеренная 500—999	200—499	Н2	А2	В2	С2
< 750	Тяжелая < 500	< 200	Н3	А3	В3	С3

— СПИД

— ЛИП (лимфоцитарная интерстициальная пневмония)

гория В (ни А, ни С) промежуточная. Это клинически манифестная стадия вторичных заболеваний, соответствующих СПИД-ассоциированному симптомокомплексу, но еще не достигших категории С. Признаки и заболевания, наиболее характерные для СПИД-ассоциированного симптомокомплекса у детей, следующие:

- упорная лихорадка ( $38,5^{\circ}$ ), продолжающаяся более 1 месяца;
- упорная диарея, продолжающаяся более 1 месяца;
- повторные бактериальные инфекции;
- герпетический (афтозный) стоматит;
- множественные герпетические поражения кожи;
- орофарингеальный кандидоз;
- цитомегаловирусная инфекция;
- кандидозный вульвовагинит (упорный, повторяющийся);
- герпес-зостерная инфекция;
- ворсистая лейкоплакия языка;
- листериоз;
- периферические нейропатии;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- крайне редкое развитие саркомы Капоши.

Принципиально важной в данной классификации является возможность постановки диагноза СПИДа и при отсутствии соответствующих клинических проявлений при установлении глубокой иммуносупрессии со снижением содержания CD4-клеток менее 200/мкл. Причем, это распространяется не только на клиническую категорию В, но и на А-категорию.

В классификации ВИЧ/СПИД-инфекции у детей, кроме клинических категорий А, В, С, выделены две дополнительные вертикали. Одна из них (категория Н) соответствует бессимптомному течению ВИЧ-инфекции у детей младше 15 месяцев, заразившихся перинатально. Другая (ЛИП) соответствует развитию лимфоцитарной интерстициальной пневмонии.

Существенным отличием классификации ВИЧ/СПИД-инфекции у детей является иной уровень ранжированных критериев установления наличия иммунодефицита и его глубины (табл. 6). При этом, как показано в таблице, обязательно учитывается возраст ребенка. У детей, как и у взрослых, установление выраженного иммунодефицита и при отсутствии соответствующих клинических проявлений, должно быть отнесено к категории СПИДа.

# ДИАГНОСТИКА

В соответствии с общими принципами диагностики инфекционных болезней диагностика ВИЧ/СПИД-инфекции всегда требует комплексного подхода. Она не может ограничиваться только использованием тех или иных специальных методов исследования, а должна основываться на совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных критериев.

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Первостепенное значение имеет сбор эпиданамнеза, установление принадлежности обследуемого к группам повышенного риска заражения. Высокоинформативно выделение характерных клинических данных — первичных проявлений ВИЧ-инфекции или симптомом присоединившихся вторичных оппортунистических заболеваний. Именно установление соответствующих эпидемиологических и (или) клинических критериев побуждает врача предположить потенциальную вероятность ВИЧ-инфекции и служит основанием для безотлагательного лабораторного обследования. В России действия врача в этом отношении регламентированы соответствующим Приказом Минздрава РФ (№ 295 от 30.10.1995). Приводим перечень предусмотренных Приказом показаний для лабораторного обследования ВИЧ/СПИД-инфекцию с некоторыми добавлениями.

### *Клинические критерии:*

- указание на недавно перенесенное острое заболевание с гриппо-мононуклеозоподобным синдромом;
- лихорадка более 1 мес;
- увеличение лимфатических узлов разных групп более 1 мес;

- диарея более 1 мес;
- беспричинное похудание с дефицитом массы тела более 10%;
- затяжные (рецидивирующие) пневмонии, резистентные к обычной антибиотикотерапии;
- затяжные (рецидивирующие) гнойно-воспалительные бактериальные и паразитарные заболевания, сепсис;
- подострый энцефалит с развитием слабоумия у ранее здоровых лиц;
- ворсинчатая лейкоплакия языка;
- рецидивирующие пиодермии;
- выявление признаков СПИД-ассоциированных заболеваний.

#### *Эпидемиологические критерии:*

- Группы повышенного риска заражения:
  - наркоманы;
  - гомосексуалисты и бисексуалисты, проститутки, лоды, ведущие беспорядочную половую жизнь;
  - реципиенты, особенно получающие повторные переливания крови и гемоконцентратов;
  - доноры крови, плазмы, спермы, органов и тканей (перед каждым получением материала);
  - некоторые профессиональные группы населения, непосредственно участвующие в обследовании на ВИЧ-инфекцию или работающие с контаминированными материалами;
  - дети, рожденные от инфицированных матерей.
- Беременные женщины при использовании плацентарной или абортной крови в качестве сырья для получения иммунобиологических препаратов.

Ни один из включенных в перечень клинических, а равно эпидемиологических критериев, сам по себе не является патогномичным и не имеет абсолютного диагностического значения. Данные признаки правильнее рассматривать как опорные критерии диагностики, информативные в своей совокупности. Чем больше устанавливается таких признаков, тем более вероятным становится диагноз ВИЧ/СПИД-инфекции. Непременным условием для их выявления и правильной оценки является "ВИЧ-настороженность". Важно, чтобы в разных клинических ситуациях врач в своем диагностическом алгоритме просчитывал возможность развития ВИЧ/СПИД-инфекции и при отсутствии иных весомых причин считал бы необходимым ее исключение.

Приходится при этом учитывать, что в соответствии с существующим законодательством проведение специального лабораторного

обследования больного на ВИЧ-инфекцию требует его документированного согласия.

Отсутствие характерных клинико-эпидемиологических указаний не исключает возможности развития ВИЧ-инфекции. Однако результаты специальных лабораторных исследований, положительные и отрицательные, могут быть полностью оценены только в совокупности со всей имеющейся информацией.

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВИЧ

Используемые методы исследования призваны не только подтвердить диагноз, но и в значительной мере способствовать оценке активности инфекционного процесса, прогнозированию течения болезни, установлению показаний и выработке программы противовирусной терапии, обеспечить мониторинг ее эффективности. Для подтверждения диагноза ВИЧ/СПИД-инфекции используют индикацию в крови специфических антител (анти-ВИЧ) методом твердофазного ИФА. Первые диагностические тест-системы были малоспецифичны. Количество ложноположительных результатов достигало 50—60%. Это было обусловлено перекрестной иммунной реакцией с антигенами главного комплекса гистосовместимости, попадающими в оболочку вируса вместе с фрагментами клеточной мембраны лимфоцитов. Ложноположительные результаты с преимущественной частотой регистрировались у больных с хроническими сопутствующими заболеваниями, особенно аутоиммунного генеза, а также у беременных женщин. В более поздних поколениях диагностических тест-систем предусмотрено использование массы вирионов, выращенных в культуре макрофагов, что позволило существенно повысить их специфичность.

В России принята 3-этапная система индикации анти-ВИЧ. На 1-м этапе (скрининговая ИФА диагностика) для детекции анти-ВИЧ (анти-ВИЧ-1 и анти-ВИЧ-2) используют отечественные тест-системы 2-го поколения. Отрицательный результат считается окончательным и не требует повторного контроля. С другой стороны, первичный ИФА-положительный результат требует обязательной проверки с использованием другой серии тест-систем (референс-диагностика). При получении при этом отрицательного результата анализ повторяют 3-й раз. Дважды отрицательный результат рассматри-

вается как окончательный. Получение повторно ИФА-положительного результата требует экспертного подтверждения уже не в ИФА, а методом иммуноблота. Сравнительно с ИФА метод иммуноблота более информативен, поскольку позволяет учесть образование не суммарных антител, а к отдельным антигенам: антигенам оболочки gr 41 и gr 120 и их предшественнику gr 160. Обнаружение антител хотя бы к одному из этих белков служит основанием для экспертного подтверждения диагноза ВИЧ. И, наоборот, отсутствие таких антител свидетельствует о том, что скрининговый тест был ложноположительным. Такая 3-этапная программа позволяет существенно сократить расходы, поскольку стоимость исследования в иммуноблоте в десятки раз выше скринингового. Если учесть, что в Российской Федерации проводится до 8 млн. обследований на ВИЧ/СПИД-инфекцию ежегодно, принятая программа обеспечивает существенную экономию.

Выявление в иммуноблоте антител к иным белкам вируса (кроме gr 41, gr 120, gr 160) расценивают как сомнительный результат. Такие лица подлежат динамическому наблюдению, повторному контролю с интервалом в 3 и 6 мес. Наиболее показательное появление специфических для ВИЧ антител, но даже при их отсутствии сохранение ранее выявленных "подозрительных" полос приравнивается к положительному результату. До получения окончательного экспертного заключения о положительном результате предварительный диагноз ВИЧ-инфекции не выставляют и каких-либо ограничительных мероприятий не проводят.

Экспертная индикация анти-ВИЧ выполняется в специально созданных для этой цели специализированных арбитражных лабораториях. Они оснащены всем необходимым для верификационного анализа. Принципиально важно использование тест-систем 3—4-го поколения. В отличие от первых поколений, они содержат комбинированные сорбенты. К очищенному вирусному лизату добавляют рекомбинантные и синтетические пептиды, что позволяет улавливать практически все антигензначимые участки ВИЧ. Это обеспечивает их преимущественную чувствительность и высокую специфичность. Такова, в частности, тест-система Vironostica HIV uni-Form II (фирма Organon Technica, США) и Genscreen (фирма Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция). Использование таких ИФА тест-систем практически исключает необходимость иммунного блота на целлюлозной мембране.

Важной функцией арбитражных лабораторий является обеспечение постоянного контроля за качеством индикации анти-ВИЧ во всех скрининговых лабораториях каждого региона. Иногда на арбитражном контроле настаивают сами больные, не согласные с установленным у них диагнозом ВИЧ-инфекции.

В последние годы для индикации анти-ВИЧ в крови наряду с классическим "планшетным" методом исследования разработаны так называемые простые/быстрые тесты. Они могут быть использованы при необходимости экстренного заключения о наличии или отсутствии у больного ВИЧ-инфекции. Однако положительный или отрицательный результат, полученный в быстром тесте, не является окончательным и требует подтверждения классическими методами.

В лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции непременным условием успеха является строгое соблюдение правил забора крови для исследования. Кровь берут из вены в объеме 5 мл. Забор осуществляют в чистую сухую пробирку, без добавления каких-либо дополнительных ингредиентов. При невозможности безотлагательного направления пробы цельной крови в лабораторию, во избежание гемолиза, который может исказить результаты, сразу после забора отделяют сыворотку (путем отстаивания или центрифугирования). В отличие от цельной крови сыворотку в пределах недели можно хранить в холодильнике.

У большинства инфицированных специфические антитела первично обнаруживаются в крови только через 8—12 недель после заражения. Следовательно, индикация анти-ВИЧ не может рассматриваться как критерий ранней диагностики. Примерно у 5—10% инфицированных антитела выявляются только спустя 3—6 месяцев, а у отдельных лиц (их доля, правда, не превышает 1%) и в более поздние сроки, даже через год и позже после заражения.

В фазу инкубации анти-ВИЧ в крови отсутствуют. Они обнаруживаются в стадию первичных проявлений, редко к концу острой фазы, чаще в бессимптомную фазу или фазу ПГЛ. Следовательно, в течение достаточно длительного времени ВИЧ-инфицированные лица остаются серонегативными, априорно нераспознанными потенциальными источниками заражения.

Высокоинформативна отдельная индикация анти-ВИЧ классов М и G. В ранние сроки выявляются анти-ВИЧ IgM. Далее происходит преимущественное накопление в крови анти-ВИЧ IgG. В отличие от



анти-ВИЧ IgM анти-ВИЧ IgG продолжают циркулировать в крови практически на всем многолетнем протяжении ВИЧ/СПИД-инфекции, что и определяет их значение высокоинформативной диагностической "метки".

Содержание анти-ВИЧ в крови в разные периоды болезни может колебаться, что в значительной мере связано с изменениями активности инфекционного процесса и разным уровнем вирусной нагрузки. При особенно массивной вирусемии антитела связываются вирионами и циркуляция анти-ВИЧ в свободном виде существенно сокращается. Снижение содержания анти-ВИЧ с наибольшим постоянством регистрируется в терминальной стадии, иногда их не удается обнаружить даже высокочувствительным методом иммуноблота.

Антигенные маркеры ВИЧ обнаруживаются в крови значительно раньше, чем антитела. Это определяет преимущество их индикации на ранних этапах ВИЧ-инфекции, до наступления сероконверсии. Это показано на рис. 8, отражающем сравнительные сроки индикации анти-ВИЧ и ВИЧ-антигенов. Согласно имеющимся указаниям уже через 2 недели после заражения в крови инфицированных закономерно обнаруживаются белки нуклеокапсида (р 24). Их циркуля-



Рис.8. Специфические маркеры ВИЧ в разные периоды ВИЧ/СПИД-инфекции

ция продолжается до 8 недель, т.е. как раз на протяжении "немого периода", когда анти-ВИЧ еще отсутствуют. Повторный подъем содержания р 24 приходится на фазу формирования СПИДа, что также соответствует снижению концентрации анти-ВИЧ в крови вплоть до отрицательных результатов их индикации. Все это обосновывает целесообразность сочетанной индикации анти-ВИЧ, р 24 и антител к нему (анти-р 24). Однако такие тест-системы для скрининговых исследований пока недоступны в связи с существенным увеличением стоимости.

Первостепенное значение в ранней диагностике ВИЧ-инфекции могут иметь молекулярно-биологические методы исследования на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) или гибридизации нуклеиновых кислот со специфическими ДНК-зондами. Метод ПЦР более чувствителен, его даже оценивают как "сверхчувствительный", подчеркивая возможность неспецифических ложноположительных реакций. Метод молекулярной гибридизации менее чувствителен, но высокоспецифичен, при возникновении сомнений он может быть использован для проверки специфичности ПЦР. Метод ПЦР, в отличие от ИФА-индикации антител, информативен для оценки репликативной активности вируса. В условиях длительного наблюдения позволяет прогнозировать течение инфекционного процесса, оценивать эффективность противовирусной терапии. Правда, в затягивающуюся на многие годы латентную фазу ПЦР контроль крови недостаточно показателен, поскольку основным активным депо в эту стадию ВИЧ-инфекции становится лимфоидная ткань.

Суть ПЦР состоит в целенаправленном воспроизведении репликации вируса *in vitro*. В субстрат-кровь, ткани вводят так называемые праймеры — небольшие цепочки нуклеотидов искомого вируса. При его наличии в субстрате вирусная ДНК (РНК)-полимераза с двух сторон "дошнуровывает" введенные цепочки нуклеотидов до полных размеров. Такой метод, получивший наименование амплификации (селективного умножения), позволяет получить неограниченное количество копий вируса (до 100 млн.) в предельно короткие сроки. Благодаря амплификации на основе ПЦР удастся улавливать минимальные количества генетического материала вируса. Метод ПЦР явился новой вехой, существенно расширившей возможности верификации диагноза разных групп инфекционных болезней. Первооткрыватель К. Mullis был удостоен Нобелевской премии (1993). При ВИЧ-ин-

фекции генетической материал вируса (провирусная ДНК, геномная РНК, м-РНК) может быть обнаружен в сыворотке, лимфоцитах крови, пунктатах лимфатических узлов уже в фазу инкубации, т.е. в первые дни после заражения. В этот период все другие диагностические методы исследования еще "немые". Провирусная ДНК, встроенная в геном клеток-мишеней, иммунной системой не распознается, индукция образования антител не происходит или, во всяком случае, недостаточна для их индикации. Истиной в последней инстанции могут явиться прямые вирусологические методы исследования — выделение ВИЧ в культуре клеток. Но в практической медицине, даже в условиях экспертных лабораторий, эти методы недоступны.

Вполне понятно, что индикация ВИЧ-РНК представляет не скрининговый, а сугубо дополнительный метод исследования, используемый только в арбитражных лабораториях с обеспечением необходимого контроля качества исследований.

Постановка ПЦР имеет важное значение для установления диагноза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Возможности индикации анти-ВИЧ в этом случае весьма ограничены, поскольку в пуповинной крови (крови ребенка) могут циркулировать материнские антитела. Их отграничение требует длительного динамического контроля, продолжающегося до 36 месяцев. Чаше материнские антитела перестают обнаруживаться спустя 15—18 месяцев. Вместе с тем использование метода ПЦР позволяет обнаруживать ВИЧ-РНК в крови уже на 1-м месяце жизни ребенка.

Наиболее информативна не качественная индикация ВИЧ-РНК, а учет ее количественного содержания, характеризующего вирусную нагрузку. Для этого используют постановку ПЦР на разветвленной цепи (RT-PCR). Вирусная нагрузка оценивается количеством копий в одном миллилитре. Этот показатель, особенно в условиях динамического контроля, наиболее полно характеризует течение инфекционного процесса, принципиально важен для установления показаний и в оценке эффективности противовирусной терапии. Вирусную нагрузку в пределах 5—10 тыс. копий/мл оценивают как низкую (содержание менее 5 тыс. копий ВИЧ-РНК ниже порогового уровня индикации), 30—50 тыс. — как среднюю, более 80—100 тыс. — как высокую. К сожалению, в связи с высокой стоимостью (разовое исследование — 200\$) оценка вирусной нагрузки, тем более в динамике, для клинической практики недоступна.

## ОЦЕНКА ИММУНОДЕФИЦИТА

Принципиально важен учет иммунного статуса больных, позволяющий установить наличие и оценить глубину иммунодефицита. Основным повсеместно принятым показателем является оценка в сыворотке крови количества CD4 и CD8-лимфоцитов с вычислением их соотношения — индекса дифференцировки лимфоцитов CD4/CD8. Преимущественно снижается содержание CD4-клеток, что определяет уменьшение индекса. Степень выраженности этих изменений характеризует глубину иммуносупрессии. Принято разграничивать 3 градации иммунодефицита: отсутствует, умеренный и выраженный. Критерии их оценки у больных, взрослых и детей до 13 лет, как уже было отмечено, разные (рис. 1, табл. 6). В стадию первичных проявлений установление глубокой иммуносупрессии само по себе, еще до появления анти-ВИЧ, может служить важным критерием ранней диагностики ВИЧ-инфекции. Количество CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией большей частью находится в обратном соотношении с величиной вирусной нагрузки. Это определяет возможность наиболее полной оценки течения болезни при сочетанном ПЦР- и CD4-контроле.

Суммарный учет содержания CD4-лимфоцитов может быть дополнен разграничением субпопуляции Т-хелперов 1 (ТН-1) и Т-хелперов 2 (ТН-2). Первая фракция CD4-лимфоцитов преимущественно продуцирует цитокины, стимулирующие клеточное звено иммунитета. Вторая — — через интерлейкины 4 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-10) способствует увеличению секреции антител. Гармония функциональной активности ТН-1 и ТН-2 является неременным условием формирования адекватного иммунного ответа. Нарушение этого равновесия представляет одно из ключевых звеньев иммуногенеза ВИЧ/СПИД-инфекции. В частности, преобладание 2-й субпопуляции рассматривают как критерий относительно худшего прогноза.

При оценке иммунного статуса больных ВИЧ/СПИД-инфекцией наряду с обязательным контролем за содержанием CD4- и CD8-лимфоцитов при необходимости могут быть использованы и некоторые дополнительные иммунологические методы исследования. В целях оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) учитывают реакцию больных на комплекс аллергенов и митогенов в кожных пробах *in vivo*. Показателем иммунодефицита

служат отсутствие реакции или выявление ослабленной реакции. Приходится учитывать, что у больных детского возраста реактивность большей частью сохранена. Развитию иммунодефицитного состояния при ВИЧ/СПИД-инфекции соответствует также замедление реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), также характеризующее функциональную несостоятельность Т-лимфоцитов. Отсутствие РТМЛ свидетельствуют о полной иммунотолерантности. Высокоинформативным критерием Т-хелперной активности является также постановка реакции бласттрансформации (РБТЛ). Определенное значение может иметь контроль за содержанием в сыворотке крови и моче неоптерина, бета-2-микроглобулина, характеризующих функцию макрофагов, а также уровнем цитокинов (фактор некроза опухолей и др.).

О напряжении гуморального звена иммунитета у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией свидетельствует увеличение содержания иммуноглобулинов классов G и A (у детей не выявляются), а также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В поздних стадиях ВИЧ/СПИД-инфекции в связи с присоединением многочисленных оппортунистических инфекций и инвазий и, соответственно, накоплением антител к самым разным возбудителям, может наступить истощение процесса антителообразования.

Выявление у больных иммунодефицитного состояния еще не свидетельствует о ВИЧ/СПИД-инфекции. Приходится учитывать, что неполноценность иммунной системы, в том числе резко выраженная, может иметь самое разное происхождение (повышенная радиация, другие неблагоприятные экологические факторы, несбалансированное белковое питание, наркомания, алкоголизм, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов, новообразования, облучение, врожденный иммунодефицит и др.). Это определяет необходимость проведения дифференциального диагноза. С другой стороны, у большинства больных ВИЧ/СПИД-инфекцией сам факт появления и прогрессирования клинических признаков оппортунистических заболеваний, уже сам по себе, даже без лабораторного подтверждения, свидетельствует о развитии иммунодефицита, в частности неполноценности системы иммунного надзора. Методы нозологической диагностики основных СПИД-ассоциированных заболеваний обсуждены в предыдущем разделе.

# СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение больных ВИЧ/СПИД-инфекцией представляет сложную многоплановую проблему, в которой, несмотря на достигнутые в последние годы принципиально важные успехи, конечная цель — искоренение вируса — все еще очень далека. ВИЧ-инфекция по-прежнему относится к заболеваниям, при которых полная санация организма недостижима. При естественном течении инфекции среднюю продолжительность жизни зараженных оценивают в 11 лет. Редко регистрируемую продолжительность переживания предела 15 лет объясняют заражением неполноценными гидрантными штаммами ВИЧ (Покровский В.В. и др., 1998). Комплексная противовирусная терапия позволяет удлинить средние сроки, однако изменения не обеспечивает.

Задачи комплексной терапии очевидны. Это подавление репликативной активности ВИЧ, восстановление порогового содержания CD4-лимфоцитов, купирование СПИД-ассоциированных заболеваний. Пути решения этих задач, прежде всего этиотропной терапии ВИЧ-инфекции, оказались бесконечно трудны и потребовали проведения в короткие сроки широких научных исследований. Выбор и разработка оптимальных лекарственных препаратов основывались не на эмпирических испытаниях всех существующих классов противовирусных средств, а на глубоком изучении процессов, развивающихся в клетках-мишенях при внедрении в них ВИЧ, изучении механизмов репродукции вируса в целях разработки методов прицельной терапии, уточнения возможных точек приложения их действия.

Как уже было отмечено, в патогенезе ВИЧ-инфекции обязательным инициальным звеном является транскрипция ВИЧ-РНК в провирусную ДНК, интегрирующую в геном клетки-производителя, где и начинается процесс репликации. Транскрипция осуществляется с помощью фермента — обратной транскриптазы или ретровертазы, наличие которой и определяет принадлежность ВИЧ к группе ретровирусов. Соответствен-

но, стратегию противовирусной терапии основывали на блокировании этого звена патогенеза путем введения в организм аномальных (модифицированных) нуклеозидов, действующих как прицельные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. Механизм их действия базируется на структурной близости к клеточным нуклеозидам, используемым ВИЧ для своей репродукции. Происходит как бы "обман" вирусных ферментов, воспринимающих введенные аномальные нуклеозиды как натуральные. Непременным условием терапевтического эффекта аномальных нуклеозидов является их предварительное трехступенчатое фосфорилирование, происходящее уже в клетках-мишенях, максимально приближающее их к натуральным нуклеозидам.

## ЛЕЧЕНИЕ АЗИДОТИМИДИНОМ

Из числа противовирусных препаратов первым был испытан и лицензирован для применения при ВИЧ/СПИД-инфекции в разных странах мира, в том числе и России, азидотимидин (в США AZT). Препарат известен также под другими наименованиями — зидовудин, ретровир. Аналоги отечественного производства получили название тимозид и его улучшенного варианта — фосфазид. Азидотимидин — препарат биологической природы, его получают из молоки и икры осетровых рыб. Впервые зидовудин был предложен еще в 60-е годы в качестве противоопухолевого средства для лечения новообразований. При ВИЧ-инфекции рекомендован с 1987 г., следовательно, опыт его применения насчитывает уже более 10 лет. Азидотимидин явился первым целенаправленным антиретровирусным средством, получившим широкое применение в клинической практике.

Первые клинические испытания были достаточно оптимистичны. При лечении азидотимидином удавалось уменьшить тяжесть течения болезни, замедлить темпы прогрессирования, увеличить продолжительность ремиссии. Однако достоверных подтверждений увеличения продолжительности жизни больных, снижения смертности, возможности достижения полной санации организма не получено.

Были уточнены показания для назначения азидотимидина. Они устанавливались интегрально. Критериями служили: наличие кли-

нических проявлений и снижение содержания CD4-лимфоцитов ниже 500/мкл. В более поздний период, когда с помощью постановки разветвленной ПЦР (RT-PCR) стал доступным учет вирусной нагрузки, третьим критерием явилось установление концентрации ВИЧ-РНК-копий более 20000/мл. Наибольшее значение придавалось сочетанию этих признаков. Так, при выраженном снижении количества CD4-клеток к показаниям было отнесено и содержание ВИЧ-РНК порядка 10000/мл. В раннюю бессимптомную стадию ВИЧ-инфекции, протекающую без выраженного иммунодефицита, лечение азидотимидином не начинали во избежание формирования резистентных штаммов, практически неизбежно развивающихся при длительном применении. При этом руководствовались необходимостью сохранения чувствительности вируса к азидотимидину в более поздние стадии, протекающие с выраженным иммунодефицитом.

Азидотимидин назначается внутрь. Выпускают его в капсулах (100 мг) и таблетках (300 мг). Суточная доза составляет 600 мг (по 300 мг 2 раза; по 200 мг 3 раза; по 100 мг 6 раз в день). Такая дозировка принята для больных с массой тела в пределах 75 кг, при более значительной — несколько повышается. Средняя разовая доза составляет 160 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Максимальная доза может достигать 1000 и даже 2000 мг/сут. Высокие дозы азидотимидина считают показанными при неэффективности стандартных, при отсутствии благоприятной динамики клинических данных, в частности прогрессировании ВИЧ-деменции. Для педиатрической практики азидотимидин (ретровир) выпускают также в виде раствора-сиропа (в дозе 10 мг/кг) и для внутривенных капельных инфузий при лечении тяжелых больных (20 мг/м<sup>2</sup>/ч). Курс лечения азидотимидином длительный, многомесячный, его продолжительность, возможность включения перерывов, варьируют в зависимости от динамики клинических данных, содержания CD4<sup>+</sup>, показателей вирусной нагрузки.

В условиях длительного применения развивается побочное действие азидотимидина. К ранним побочным эффектам относят появление слабости, поташнивание, рвоту, ощущение усталости, недомогания. Спустя 1,5 месяца от начала лечения эти проявления большей частью исчезают. Более постоянны гематологические сдвиги (гранулоцитопения, анемия), реже миопатии, признаки астении, головные боли, бессонница. Они требуют перерыва в лечении, назначения повторных анализов кро-



ви каждые 1—2 месяца, контроля за функциональными пробами печени. Фиксируется внимание на преимущественном развитии побочного действия азидотимидина при его сочетании с некоторыми антибиотиками (например, левомицетином), а также ганцикловиром, бисептолом, препаратами интерферона. В целях уменьшения побочного действия азидотимидин рекомендуется принимать во время или сразу после еды.

Лекарственная устойчивость ВИЧ начинает регистрироваться уже через 5—6 месяцев от начала лечения. В этом случае дальнейшие приемы азидотимидина лишены смысла. вместе с тем задачи противовирусной терапии остаются нерешенными. Это существенно ограничивает возможности лечения одним азидотимидином.

## **ДРУГИЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ**

При отсутствии благоприятной динамики клинических данных, отсутствии увеличения и, тем более, дальнейшем снижении содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, стабильном уровне вирусной нагрузки азидотимидин приходится отменять. Одним из возможных путей продолжения лечения является назначение других препаратов группы ингибиторов обратной транскриптазы. В России, кроме азидотимидина, разрешены к применению при ВИЧ/СПИД-инфекции и другие аномальные нуклеозиды: дидеоксиинозин, дидеокситидин, ставудин, ламивудин. Все 4 препарата, как и азидотимидин, назначают внутрь.

**Дидеоксиинозин** (дидекс, диданозин, ddI). Специально предназначен для лечения больных ВИЧ/СПИД-инфекцией, оказавшихся устойчивыми к азидотимидину. Выпускают в порошке (100 мг) и таблетках (250 мг). Принимают 2 раза в сутки в разовых дозах 125 мг (при массе тела менее 60 кг) или 200 мг (при массе тела более 60 кг). В отличие от азидотимидина дидеоксиинозин разрушается желудочным соком, поэтому его рекомендуется принимать натощак или не ранее 2 часов после еды. Оказывает относительно меньшее побочное действие, в частности не вызывает анемизации. Вместе с тем нейтропения возможна, что требует соответствующего контроля. При длительном применении могут возникать признаки диспанкреатизма, тошнота, послабление стула, периферические невриты. Дидеоксиинозин плохо сочетается с одновременным применением бисептола, пентамидина.

**Дидеокситидин** (залцитабин, хивид, видекс, ddC). Выпускают в таблетках по 0,75 мг, что соответствует средней разовой дозе (0,005—0,01 мг/кг), с 3-кратными приемами в день, а также сироп для детей (0,1 мг/кг/сут). Основными преимуществами являются низкая частота развития резистентности и относительно лучшая переносимость. Не вызывает угнетения гемопоэза. Побочное действие проявляется развитием стоматита, периферической нейропатии. Приемы дидеокситидина, как и дидеоксиинозина, рекомендуются натощак или между трапезами.

**Ставудин** (зерит, d<sub>4</sub>T). Считают весьма перспективным при неэффективности азидотимидина, дидеоксиинозина и дидеокситидина. С другой стороны, в условиях длительного применения ставудина, как и других производных дидеоксинуклеозидов (ddI, ddC), возможна мутация вирусной обратной транскриптазы, что полностью блокирует дальнейший терапевтический эффект. Выпускают в капсулах по 15, 30 и 40 мг, а также в виде раствора — 1 мг в мл. Разовую дозу устанавливают в зависимости от массы тела (при весе менее 60 кг составляет 30 мг, свыше 60—40 мг). Капсулы назначают 2 раза в день. Принимают, как и азидотимидин, во время еды. Побочное действие возможно (головные боли, периферические невриты, диспанкреатизм), но без признаков угнетения гемопоэза.

**Ламивудин** 3-thiacytidine, 3-ТС (эпивир, ламиктовудин). В клиническую практику внедрен позже других, но получил широкое применение при ВИЧ/СПИД-инфекции, а также при лечении больных гепатитом В, резистентных к препаратам интерферона. Выпускают в таблетках по 150 мг, назначаемых 2 раза в день, а также в виде сиропа для детей — 10 мг в мл. Побочное действие относительно меньшее, чем при длительном применении азидотимидина. Возможны головные боли, боли в животе, поташнивание, послабление стула. Желудочным соком не разрушается, что позволяет назначать ламивудин во время еды.

В последние годы разработан новый класс ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, не относящихся к группе аномальных нуклеозидов. Механизм их действия основан на способности прикрепляться непосредственно к ферменту и таким образом блокировать его действие, т.е. транскрипцию ВИЧ-РНК вируса в ДНК-провирус. К этой группе относятся два препарата — невирапин и

делавирдин. Оба препарата, как и ингибиторы обратной транскриптазы из числа аномальных нуклеозидов, назначаются внутрь.

**Невирарпин** (вирамун). Выпускают в таблетках по 200 мг, что соответствует принятой разовой дозе. Первые 2 недели назначается 1 раз, в дальнейшем — 2 раза в день. Побочное действие характеризуется появлением аллергической сыпи, субфебрилитета, поташниванием, головной болью.

**Делавирдин** (рескриптор). Выпускают в таблетках по 100 мг, назначается по 400 мг 3 раза в день. Побочное действие — аллергические высыпания, поташнивание.

## **СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ — БИТЕРАПИЯ**

При длительном применении практически каждого из новых лицензированных препаратов группы ингибиторов обратной транскриптазы, как и при лечении азидотимидином, возможна выработка резистентных штаммов ВИЧ. Причем эта резистентность может оказаться перекрестной, что существенно затрудняет последующую противовирусную терапию с использованием другого препарата. Поэтому в последние годы уже на старте считают предпочтительной комбинированную терапию. Такую программу лечения стали называть битерапией. Ее квалифицируют как "новые стандарты в лечении ВИЧ/СПИД-инфекции". Одновременное параллельное применение двух препаратов позволяло достичь предпочтительных результатов. Применительно к битерапии ВИЧ/СПИД-инфекции приобрел популярность тезис "Вместе мы сильнее".

Наибольшее признание получила битерапия азидотимидином и ламивудином. Сравнительно с монотерапией одним азидотимидином сочетанное применение обеспечивало дополнительное увеличение содержания CD4-лимфоцитов. Стали даже выпускать комбинированный препарат — комбивир, содержащий в одной таблетке 300 мг азидотимидина и 150 мг ламивудина. Следует отметить, что дополнительно предложенные ингибиторы обратной транскриптазы, сами по себе, при ВИЧ/СПИД-инфекции по своей эффективности уступают азидотимидину. Монотерапия с их применением правомерна только во вторую очередь, при необходимости смены препа-

рата. Основная задача стартовой битерапии — предупредить или, во всяком случае, замедлить формирование устойчивости к азидотимидину. Поэтому, в отличие от монотерапии, битерапию рекомендуют начинать в более ранние сроки, еще до развития выраженного иммунодефицита. Ламивудин, как уже было отмечено, обладает противовирусной активностью не только при ВИЧ-инфекции, но и гепатите В. Поэтому комбинацию азидотимидина и ламивудина рассматривают как предпочтительную при лечении СПИДа у наркоманов, среди которых с высокой частотой регистрируются гепатиты В и С.

## СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕХ ПРЕПАРАТОВ — ТРИТЕРАПИЯ

При лечении ВИЧ-инфекции по аналогии с противотуберкулезной и противоопухолевой химиотерапией наибольшие перспективы может представить сочетанное применение препаратов, имеющих разные точки приложения действия. В процессе репродукции ВИЧ в клетках-производителях обратная транскриптаза является ключевым звеном только на первых этапах, заканчивающихся образованием провирусной ДНК. Последующие этапы репродукции ВИЧ с образованием "дочерних" вирусных частиц катализирует ВИЧ-протеаза. Именно этот фермент действует "как ножницы", разрезает полосы предшественников вирусспецифических полипептидов, разделяя их на частицы, соответствующие конечным размерам ВИЧ, покидающего клетку. Уже сравнительно давно возникли представления о возможности разработки прицельных ингибиторов не только обратной транскриптазы, но и ингибиторов ВИЧ-протеазы и их сочетанного применения. Были получены ингибиторы протеазы, связывающие фрагмент вирусного фермента, оставаясь инертными по отношению к протеазам клетки-хозяина. Рис. 9 отражает механизмы сочетанного лечебного применения ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы в клетках-производителях.

К классу ингибиторов протеазы, которые могут быть использованы в комбинированной терапии ВИЧ/СПИД-инфекции, относятся инвираза, криксиван, норвир и нельфинавир. Согласно результатам сравнительных исследований *in vitro* и *in vivo* наибольшей

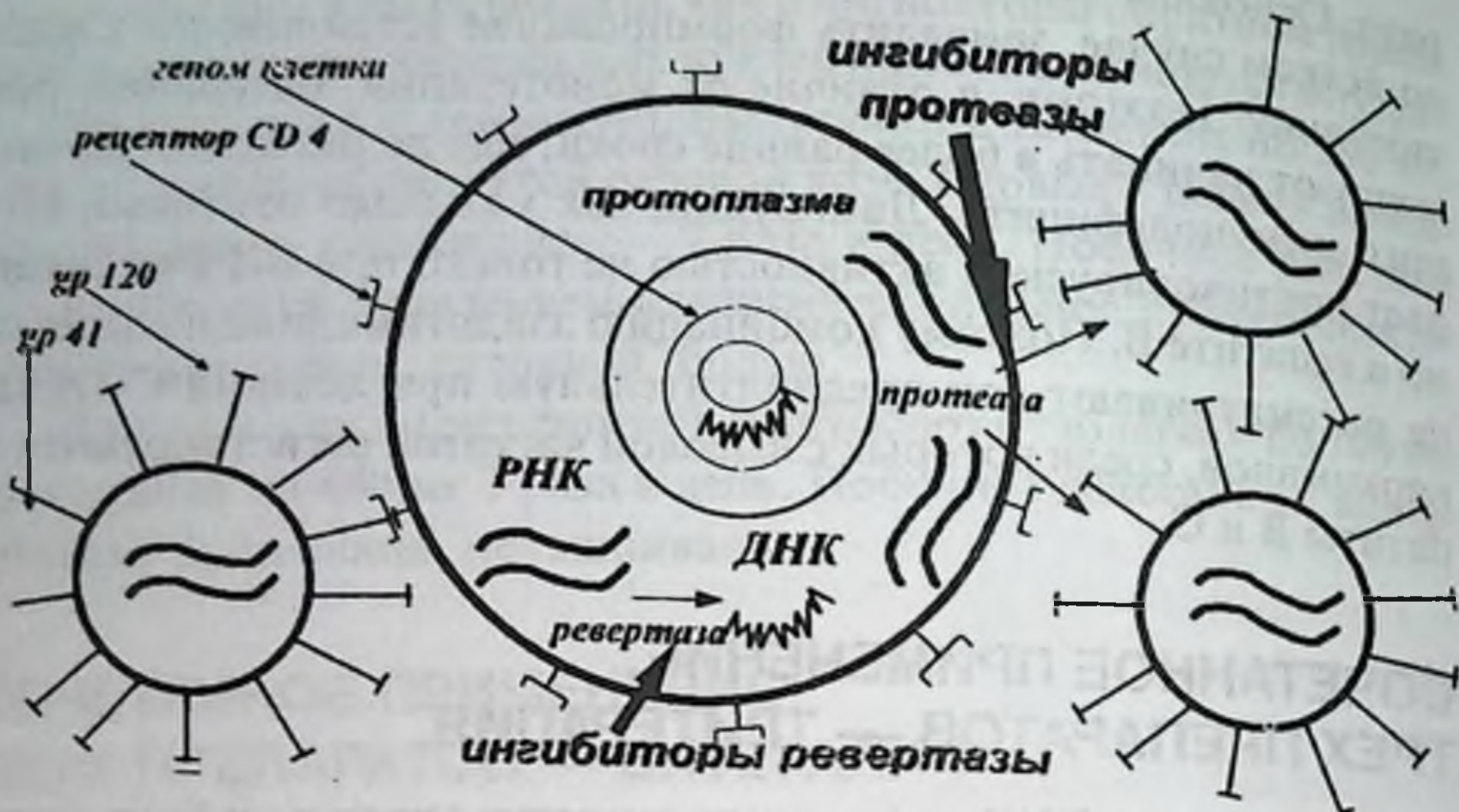


Рис.9. Схема интеграции и репликации ВИЧ в CD4-клетках

противовирусной активностью обладают ингибиторы инвертазы и криксиван. Все ингибиторы протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, как и ингибиторы обратной транскриптазы, назначаются внутрь.

**И н в и р а з а (саквинавир).** Из числа ингибиторов ВИЧ-протеазы разработан первым. Выпускают в капсулах (200 мг), а также в виде твердого геля (фортоваза, по 1200 мг, 3 раза в день). Капсулы назначают по 600 мг, 3 раза в день во время или сразу после еды (рекомендуется с жирной пищей). Побочное действие ограничивается признаками диспанкреатизма, послаблением стула, повышением уровня сахара и триглицеридов в крови.

**К р и к с и в а н (индинавир).** Сравнительно с другими ингибиторами протеазы слабее связывается белками плазмы, что способствует его преимущественному проникновению в ткани, в частности в центральную нервную систему. Выпускают в капсулах (200 и 400 мг). Назначают по 800 мг 3 раза в день, натощак или между трапезами. Побочное действие характеризуется поражением почек (кристаллурия, гематурия), тошнотой, головными болями, повышением печеночных функциональных тестов (АЛТ).

**Н о р в и р (ритонавир).** Выпускают в капсулах (100 мг). Назначают по 600 мг (первые 4 дня последовательно по 300, 400, 500 мг)

2 раза в день во время или после еды. Побочное действие может проявиться развитием астенизации, поташнивания, рвоты.

**Н е л ь ф и н а в и р** (вирасепт). Единственно рекомендован для лечения ВИЧ/СПИД-инфекции у детей первых 5 лет жизни. Выпускают в таблетках (250 мг) и порошках (50 мг). Назначают по 750 мг, 3 раза в день во время или сразу после еды. Переносится хорошо. Побочное действие ограничивается поташниванием, послаблением стула, повышением уровня сахара в крови.

Программа тритерапии включает назначение двух препаратов группы ингибиторов обратной транскриптазы и одного — из группы ингибиторов протеазы. Надежные результаты были получены при сочетанном применении азидотимидина, ламивудина и криксивана. Принятая дозировка каждого из препаратов приведена в табл. 7. При назначении ингибиторов протеазы приходится учитывать их несовместимость с некоторыми лекарственными средствами, в частности рифампицином, рифамбутином, оральными контрацептивами.

Тритерапия при ВИЧ/СПИД-инфекции оказалась высокоэффективной. Впервые появилась возможность управления инфекционным процессом, целенаправленного уменьшения вирусной нагрузки, сдерживания репликативной активности вируса, повышения уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и, в конечном счете, увеличения продолжительности жизни. Больные с клиническими признаками стадии СПИДа вновь обретали удовлетворительное самочувствие, становились трудоспособными. Первые результаты тритерапии стали предметом обсуждения на XI Международном конгрессе по проблемам ВИЧ/СПИД-инфекции (Ванкувер, 1996).

Т а б л и ц а 7

**Комплексная противовирусная терапия ВИЧ/СПИД-инфекции**

Препараты	Дозы/сут
Азидотимидин (ретровир)	200 мг/3 раза
Ламивудин (эпивир)	150 мг/2 раза
Криксиван (индинавир)	800 мг/3 раза

Они были расценены как этапные. Инициатор программы три-терапии ВИЧ/СПИД-инфекции David D. Ho (США) был назван "человеком года", "человеком, победившим СПИД". Руководитель программы ООН по СПИДу Питер Пиот расценил полученные результаты лечения как "свет в конце туннеля, знаменующий переход от паники к надежде".

Вместе с тем и тритерапия при ВИЧ/СПИД-инфекции не обеспечивает санацию организма, не приводит к полному искоренению вируса. Лечение больных, практически, требует пожизненного поддерживающего курса. Существенно ограничивает возможность сколько-нибудь широкого применения тритерапии ее высокая стоимость. Курс лечения стоит более 1000 \$ в месяц, до 20000 \$ в год.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В РАЗНЫЕ СТАДИИ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ

Соответствующие рекомендации частично уже обсуждались. Считаем практически важным их суммировать (табл. 8).

В стадию первичных проявлений (по классификации CDC клиническая категория А) при отсутствии глубокой иммуносупрессии монотерапию азидотимидином не проводят в связи с высокой вероятностью развития лекарственной устойчивости, на более поздних этапах инфекции, когда химиотерапия особенно необходима. При возможности проведения би- или, тем более, тритерапии опасность лекарственной устойчивости к азидотимидину уменьшается, что позволяет начинать лечение в возможно ранние сроки.

Т а б л и ц а 8

Терапевтическая тактика в разные стадии ВИЧ/СПИД-инфекции

Мероприятия	А	В	С
Подавление ВИЧ (AZT, криксиван, ламивудин и др.)	±	+	+
Химиотерапия СПИД-ассоциированных заболеваний	-	±	+
Химиопрофилактика СПИД-ассоциированных заболеваний	-	первичная	вторичная

В стадию вторичных заболеваний (клиническая категория В) химиотерапия, не только три- и би-, но и монотерапия, показана всем больным. В эту стадию большей частью возникают показания для одновременного проведения сочетанной химиотерапии СПИД-ассоциированных заболеваний. Проводится также их первичная химиопрофилактика. Это относится прежде всего к профилактике туберкулеза, пневмоцистоза, кандидоза.

В терминальную стадию СПИДа (клиническая категория С) имеются абсолютные показания для максимально активной химиотерапии и ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний. Проводится не только первичная, но и вторичная химиопрофилактика основных оппортунистических инфекций в связи с возможностью их рецидивирования.

## **ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ**

Как уже было отмечено, от ВИЧ-инфицированных матерей заражаются до 25% новорожденных, в некоторых регионах их число достигает 50%. Поэтому возможность предупреждения перинатальной трансмиссии на основе химиопрофилактики с применением ациклических нуклеозидов имеет важное практическое значение. Накопленный опыт в основном ограничивается применением азидотимидина. Однако и в этом случае, по-видимому, может быть использована программа би- и тритерапии.

Азидотимидин в применяемых дозах обладает тератогенным действием, поэтому беременным женщинам в первом триместре беременности его не назначают. Химиопрофилактику начинают с 14-й недели. Начало химиопрофилактики в более поздние сроки допустимо, хотя, по-видимому, менее надежно. ВИЧ-инфицированным беременным азидотимидин назначают внутрь по 100 мг 5 раз в день на всем протяжении беременности. В период родов переходят на внутривенную инфузию азидотимидина, первый час в дозе 2 мг/кг, в дальнейшем 1 мг/кг вплоть до родов. Новорожденным азидотимидин назначается внутрь (в сиропе) в дозе 2 мг/кг каждые 6 часов. Химиопрофилактику начинают с 8—12 часов жизни и продолжают в течение 6 недель. Химиопрофилактика прово-



дится под контролем мониторингового наблюдения (показатели крови, АЛТ). При необходимости приходится делать перерывы. Такой профилактический курс предпочтительно показан ВИЧ-инфицированным беременным с выраженным иммунодефицитом, с содержанием CD4-лимфоцитов менее 200/мкл.

Контрольные исследования показали, что на основе химиопрофилактики удается снизить перинатальное заражение новорожденных в 3 раза. Среди ВИЧ-инфицированных матерей, не получавших азидотимидин, частота заражения детей составила 25,5%, среди получавших — 8,3%. Каких-либо выраженных проявлений побочного действия азидотимидина со стороны матери и ребенка, которые потребовали бы прекращения курса приемов азидотимидина, не отмечено.

## **ДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

В процессе лечения обязателен динамический контроль за клиническими данными, содержанием CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузкой. Для оценки динамики клинических данных в зарубежной практике принято рассчитывать индекс Карновского, который рассматривается как комплексный критерий оценки “качества жизни” (табл. 9). В процессе тритерапии индекс Карновского у больных закономерно улучшался от категории С до категории В и даже А.

В ходе динамического наблюдения, наряду с оценкой эффективности лечения, важен также учет побочного действия применяемых препаратов. Продолжительность курса не имеет регламентированных сроков, лечение проводят многие годы. Необходимость перерывов определяется по данным динамического контроля. Вместе с тем приходится учитывать, что длительная тритерапия, как и монотерапия, может привести к лекарственной устойчивости.

## **ДРУГИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ**

Наряду со специфической антиретровирусной терапией совершенно обязательна этиотропная терапия, а там, где это возможно, и химиопрофилактика СПИД-ассоциированных заболеваний. Приходится учитывать, что непосредственной причиной летального

Индекс Карновского: оценка "качества жизни"  
больных ВИЧ/СПИД-инфекцией

Критерии	А 100—80%	В 70—50%	С 40—10%
Клинические проявления	Отсутствуют или незначи- тельные	Очевидны	Резко выражены
Темпы прогрессирования	Крайне медленные	Медленные	Быстрые
Физическая активность	Сохранена	Снижена	Резко снижена
Трудоспособность	Сохранена	Ограничена	Отсутствует
Способность к самообслуживанию	Полная	Частичная	Отсутствует
Помощь в жизнеобеспе- чении	Не требуется	Требуется периодически	Требуется постоянно
Необходимость в госпитализации	Не требуется	В фазу обострения	Почти постоянно

исхода в основном является не иммунодефицит, как таковой, а обусловленные им иммуноопосредованные оппортунистические заболевания. Соответствующие рекомендации в отношении лечения основных СПИД-ассоциированных заболеваний приведены в предыдущих разделах.

Еще одним направлением лечения больных ВИЧ/СПИД-инфекцией могла бы явиться неспецифическая иммунокорригирующая терапия, имеющая целью купирование или, во всяком случае, снижение иммунодефицита. В этих целях испытывались самые разные препараты иммуномодулирующего действия: препараты альфа-, бета- и гаммаинтерферона, интерлейкины (интерлейкин-6 и др.), имутиол, препараты вилочковой железы. Однако, сами по себе, без назначения специфических противовирусных средств они поставленную задачу не решали. Нет прямых доказательств и их потенцирующего эффекта при сочетанном применении иммунокорректоров с ингибиторами обратной транскриптазы. Это относится даже к имеющемуся опыту трансплантации костного мозга.

Важным условием реализации терапевтической тактики является система диспансеризации больных, организация оказания им помощи в соответствии с принятыми критериями, установление показаний, обеспечение необходимой психологической помощи больным с учетом возможности развития у них повышенной раздражительности, мутизма, резкого снижения коммуникабельности, потенциальной угрозы суицида.

№ п/п	Имя	Фамилия	Дата рождения	Дата поступления	Диагноз	Лечение	Примечания
1	Иванов	Иван	1980	10.01.2020	Депрессия	Антидепрессанты	Улучшение состояния
2	Петров	Петр	1975	15.02.2020	Биполярное расстройство	Стабилизаторы настроения	Стабильно
3	Сидоров	Сидор	1985	20.03.2020	Тревожное расстройство	Антианксиетики	Снижение тревожности
4	Климов	Климов	1970	25.04.2020	Психоз	Нейролептики	Контроль симптомов
5	Васильев	Васильев	1990	30.05.2020	Депрессия	Антидепрессанты	Наблюдение
6	Смирнов	Смирнов	1982	05.06.2020	Тревожное расстройство	Антианксиетики	Улучшение сна
7	Морозов	Морозов	1978	10.07.2020	Биполярное расстройство	Стабилизаторы настроения	Стабильно
8	Попов	Попов	1988	15.08.2020	Депрессия	Антидепрессанты	Улучшение аппетита
9	Соколов	Соколов	1972	20.09.2020	Психоз	Нейролептики	Контроль симптомов
10	Кузнецов	Кузнецов	1985	25.10.2020	Тревожное расстройство	Антианксиетики	Снижение тревожности

В ходе наблюдения за пациентами в амбулаторных условиях, выявлено, что большинство из них имеют хроническое течение заболевания. В связи с этим необходимо проводить регулярные консультации психиатра для коррекции терапии и профилактики рецидивов. Особое внимание следует уделять пациентам с высоким риском суицида, которым требуется усиленный контроль и поддержка. В ходе лечения отмечено, что пациенты с депрессией лучше реагируют на антидепрессанты, тогда как при биполярном расстройстве требуется комбинированная терапия. Тревожные расстройства эффективно лечатся антианксиетиками, однако важно учитывать возможные побочные эффекты. При психозах необходимо строго соблюдать режим приема нейролептиков и избегать резких изменений в дозировке. В целом, своевременная диагностика и лечение позволяют улучшить качество жизни пациентов и снизить риск осложнений.

# ПРОФИЛАКТИКА

Сейчас уже все убеждены, что с ВИЧ-инфекцией можно бороться только путем реализации национальных программ, максимально полного международного сотрудничества и разработки системы эпидемиологического надзора. Цель надзора — предотвращение формирования внутреннего резервуара ВИЧ-инфекции в группах риска.

Основные направления достижения цели состоят в предотвращении заноса инфекции: а) из внешнего резервуара; б) в группы риска путем снижения интенсивности гемоконтактной передачи возбудителя среди населения.

К главным элементам информационного обеспечения эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией должны быть отнесены: — своевременная диагностика случаев ВИЧ-инфекции, диспансерное наблюдение за подлежащими контингентами; — серологический надзор за ВИЧ-инфекцией; — эпидемиологическое расследование в очагах ВИЧ-инфекции; — учет и регистрация вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции.

Реализация принципов предэпидемической диагностики ВИЧ-инфекции должна осуществляться с учетом данных о частоте регистрации гепатитов В, С, D с парентеральным механизмом передачи и материалов об уровне болезней, относящихся к группе ЗППП.

Серологический мониторинг в системе эпиднадзора включает: ориентацию на лабораторные исследования анонимных проб сывороток, на которые отсутствует информация, позволяющая установить личность пациента;

формирование и обследование индикаторных групп населения с высоким риском заражения.

Социальный мониторинг направлен на получение следующей информации:

особенности поведения людей, связанных с риском заражения ВИЧ, а также причины и условия их определяющие;

информированность населения по вопросам эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции;

социальное воздействие ВИЧ-инфекции на отдельных индивидов, различные группы населения и общества в целом, в том числе взаимоотношение с обществом ВИЧ-инфицированных лиц и людей из групп риска, адекватность медицинского обеспечения населения по различным аспектам проблем ВИЧ-инфекции.

Профилактическая работа при ВИЧ-инфекции осуществляется комплексом мероприятий, направленных на выявление источника инфекции, путей и факторов передачи инфекционного начала и создания вакцин.

Первая группа мероприятий регламентирована соответствующими указами и постановлениями Правительства России., региональными департаментами здравоохранения. Согласно этим документам обследованию на ВИЧ-инфекцию подлежат:

- доноры крови и других биологических жидкостей;
- граждане России, возвращающиеся из зарубежных командировок длительностью свыше 3 месяцев;
- иностранные граждане, прибывающие в Россию на учебу, работу или в других целях сроком более 3 месяцев из стран, где по данным ВОЗ регистрируется широкое распространение ВИЧ-инфекции;
- россияне или иностранцы, имеющие контакты с ВИЧ-инфицированными;
- больные с клиническими проявлениями, подозрительными на ВИЧ-инфекцию;
- дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей;
- лица, находящиеся в местах лишения свободы;
- гетеро- и гомосексуальные партнеры, выявленные при проведении эпидемиологического расследования;
- пациенты наркологических стационаров.

Комплекс мероприятий, направленных на прерывание механизма передачи, сводится к следующим моментам:

обследование всех образцов крови, слюны, трансплантатов на ВИЧ;

тщательная дезинфекция колюще-режущего инструментария;

использование одноразовых шприцев, систем для переливания крови;

соблюдение мер предосторожности при работе с пробами крови;

активная пропаганда здорового образа жизни, безопасного секса (радио, телевидение, выпуски листовок, оформление наглядной агитации).

Что касается разработки вакцины против ВИЧ-инфекции, то во многих странах мира ведутся интенсивные исследования в этом направлении. Так, в США, Японии, Англии пытаются создать генно-инженерные вакцины с использованием в качестве вакцинного варианта обезьяньего вируса (ВИО), имеющего антигенное сродство с возбудителем ВИЧ-инфекции.

Одним из главных направлений профилактики является соблюдение правил дезинфекции, рекомендуемой для обработки медицинского инструментария, объектов окружающей среды, покровов тела с целью предотвращения внутрибольничного (внутрилабораторного) заражения ВИЧ.

Дезинфекции подлежат:

— предметы, постоянно соприкасающиеся с кожей (например, стетоскоп), которые следует очищать от загрязнения с помощью мыльной воды;

— медицинские инструменты, используемые для прокалывания тканей человеческого тела (скальпель, иглы), которые необходимо стерилизовать после каждого контакта с больным. Медицинские инструменты, контактирующие со слизистыми организма, не нарушая их целостности (ларингоскопы, влагалищные зеркала, гибкие эндоскопы с волоконной оптикой), желательнее также подвергать стерилизации; если это невозможно, следует применять методы дезинфекции высокой интенсивности.

Для удаления органических загрязнений необходимо использовать замачивание, химические дезинфицирующие растворы и моющие средства с последующей дезинфекцией и стерилизацией.

**Стерилизация паром.** Стерилизуют иглы и шприцы, изготовленные из стекла или специальной пластмассы. Продолжительность автоклавирования не менее 15 мин после нагревания загруженных в автоклав материалов до 120°C под давлением 1 атм.

**Стерилизация сухим горячим воздухом.** Стерилизация сухим горячим воздухом подходит для обработки инструментов, которые могут выдерживать температуру 170°C. Продолжительность стерилизации

сухим горячим воздухом составляет 2 часа после нагревания стерилизуемых материалов до 170°C.

**Кипячение** как метод дезинфекции высокой интенсивности используется при кипячении инструментов в течение 20 мин. Дезинфекцию кипячением следует применять только при невозможности осуществить стерилизацию паром и горячим воздухом.

**Замачивание в химических растворах** как метод дезинфекции высокой интенсивности. Известно, что многие дезинфицирующие средства нейтрализуют ВИЧ. Однако в практической деятельности средства химической дезинфекции ненадежны, так как могут быть нейтрализованы примесями крови или других органических веществ. Более того, они требуют тщательного приготовления и к тому же могут потерять активность, особенно при хранении в теплом месте. Химическую дезинфекцию нельзя применять для игл и шприцев. Для других инструментов, используемых для кожных надрезов и иных инвазивных процедур, данный вид дезинфекции следует применять лишь в крайнем случае, если нет условий ни для стерилизации, ни для обработки кипячением и только при соответствующей концентрации и активности химического агента, а также после предварительной очистки инструмента от явных загрязнений. Удаление явных загрязнений необходимо потому, что дезинфицирующие средства не могут проникать в некоторые органические вещества, такие, как свернувшаяся или засохшая кровь. Все инструменты, кроме применяемых для прокалывания кожи, перед погружением в раствор следует слегка подсушить полотенцем, поскольку повторное закладывание в раствор влажных инструментов может увеличить разведение раствора до потери им эффективности. Чаще всего для дезинфекции высокой интенсивности применяются такие химические средства, как 2% раствор глутарала (глутаральдегид) и 6% раствор перекиси водорода.

**Г л ю т а р а л:** обычный 2% водный раствор глутарала перед использованием необходимо "активировать". Активация заключается в добавлении порошка или буферной жидкости, поставляемых вместе с раствором, при этом раствор становится щелочным. В последнее время получены формы стабилизированных растворов глутарала, которые не нуждаются в активации.

При погружении все виды микроорганизмов и вирусов погибают менее чем за 30 мин. После замачивания оборудование следует тща-

тельно промыть стерильной водой до полного удаления остатков глютарала. Для предупреждения контаминации инструментов посторонними вирусами, бактериями, проводя замачивание и промывание, их следует брать только стерильными зажимами и перчатками и высушивать стерильным полотенцем. Раствор нельзя хранить больше 2 недель после активации. Нельзя пользоваться помутневшими растворами.

**Перекись водорода.** Замачивание очищенного оборудования в 6% растворе перекиси водорода необходимо проводить в течение 30 мин, затем промыть стерильной водой или обтереть стерильной тканью. 6% раствор готовится непосредственно перед использованием на основе 30% раствора (1 часть 30% раствора перекиси водорода + 4 части кипяченой воды). Концентрированная перекись (30%) должна храниться в холодном, темном месте.

**Обеззараживание объектов окружающей среды хлорсодержащими соединениями.** Места, запачканные кровью, сначала протирают материалами, впитывающими кровь (бумажные полотенца), а затем заливают на 10 мин этот впитывающий материал дезинфицирующим средством. После этого загрязненные места протирают свежим впитывающим материалом, который помещают в контейнер для зараженных отходов. Далее следует провести дезинфекцию поверхности соответствующим дезинфицирующим веществом. Подходящими средствами для обеззараживания в этой ситуации являются гипохлорит натрия, спирты, хлорамин. Гипохлорит натрия является превосходным дезинфицирующим средством, однако его нельзя использовать для дезинфекции изделий из никеля, хромированной стали, железа, поскольку раствор вызывает их коррозию. Время контакта 30 мин. Растворы используют свежеприготовленными и хранят в прохладном темном месте. В целях инактивации ВИЧ могут использоваться растворы гипохлорита кальция, выпускаемого в виде таблеток — "высокопробный" гипохлорит, и хлорированная жидкость — известь в порошке (табл. 10).

**Хлорамин** более устойчив, чем гипохлорит натрия и гипохлорит кальция, однако его следует хранить в сухом темном месте. Так как хлор нейтрализуется такими органическими веществами, как кровь и гной, то количество активного хлора, необходимое в растворах для обеззараживания окружающих поверхностей, зависит от количества этого вещества.



Таблица 10

## Рекомендуемые разведения соединений, высвобождающих хлор

Препараты	В "неочищенном" состоянии (для заливки загрязненной поверхности перед удалением загрязнения)	В "очищенном" состоянии (после удаления больших по площади загрязнений физическими методами)
Раствор гипохлорита натрия (5% активный хлор)	100 мл/л	10—20 мл/л
Гипохлорит кальция (70% активного хлора)	7 г/л	0,7—1,4 г/л
Хлорамин (25% активного хлора)	20 г/л	10—20 г/л

Дезинфекция кожи достигается при использовании 70% спирта, более низкие и более высокие концентрации менее эффективны. Другим препаратом является йод.

# СОЦИАЛЬНЫЕ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Прямые последствия заражения ВИЧ — болезнь и смерть — имеют решающее значение для судьбы отдельных людей. Кроме того, страдает семья инфицированного ВИЧ, что может проявиться психической травмой, потерей доходов от труда зараженного члена семьи, увеличением затрат на его содержание и лечение, что, естественно, препятствует развитию и нормальному существованию остальных членов семьи, а часто приводит и к уменьшению возможной их численности. Закономерным следствием гибели взрослых от ВИЧ-инфекции является большое число сирот, которые в той или иной степени страдают от отсутствия родителей. Так, по оценкам ВОЗ, на земном шаре без ВИЧ-инфицированных родителей уже осталось около 5 миллионов детей, а в ближайшее десятилетие их число может увеличиться до 20 миллионов. Расходы на воспитание сирот должно взять на себя общество.

Для нации в целом распространение ВИЧ-инфекции означает потерю части населения. Недаром во многих странах мира СПИД относят к болезням, угрожающим человечеству.

Потеря трудовых кадров, т.е. взрослых людей, которые ко времени заболевания СПИДом, как правило, достигают высокой профессиональной квалификации, приводит к недополучению национального продукта. В тех странах, где заболеваемость высока, следствием распространения ВИЧ становится ощутимая нехватка рабочей силы во всех областях деятельности, что ведет к уменьшению производства, а также к снижению уровня общего и профессионального образования населения. В некоторых районах Африки из-за эпидемии СПИДа резко уменьшилось число лиц, которые заняты в сельском хозяйстве, что привело к заметному сокращению посевных площадей. Существует реальная угроза нехватки трудовых кадров в отраслях добывающей промышленности Южной Африки. Из-за СПИДа страдают внут-

ления и международная торговля, туризм, спорт. Все это ведет к снижению уровня жизни в странах, пораженных эпидемией.

Увеличиваются расходы на лечение и содержание больных СПИДом, на обеспечение сирот. Крупномасштабные программы по эпидемиологическому надзору и предупреждению заражения ВИЧ требуют крупных финансовых затрат. Структурные изменения приводят к оттоку средств от других медицинских программ, вследствие чего снижается качество медицинской помощи населению.

Поскольку при современных методах для лечения одного больного СПИДом необходимо ежегодно до 20000 \$, для постановки одного лабораторного анализа ИФА — 4 \$, а ПЦР — от 100 \$ и более, наличие большого количества таких людей представляет значительную проблему для здравоохранения и экономики в целом даже для индустриально развитых стран.

Обучение населения методам профилактики требует создания и внедрения в практику соответствующих программ, для чего также нужны средства и подготовка специалистов. Рассматривая социальные аспекты проблемы ВИЧ-инфекции, следует сказать и о той ситуации, в которой оказываются врачи. Дело в том, что ежедневно тысячи врачей, медицинских сестер, патологоанатомов, специалистов службы крови рискуют здоровьем и жизнью, встречаясь с ВИЧ-инфицированными и больными СПИДом. А, узнав о нем, обязаны хранить врачебную тайну, соблюдая европейские стандарты защиты прав человека.

По мере распространения ВИЧ-инфекции, а к 1998 году практически не осталось стран, в которых о случаях развития этой инфекции не было бы официально объявлено, в обществе зародилось явление, названное "спидофобией". Именно на этом фоне большая часть населения в процессе анонимного анкетирования выступала за немедленную изоляцию ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, другие — только тех, кто заразился половым путем. Однако, если изоляция источника при многих инфекционных заболеваниях является весьма эффективной, то при ВИЧ достаточно затруднительна и обусловлена следующими обстоятельствами:

- невозможностью организовать достаточно быстрое и на определенный период регулярное обследование всего населения;

- затруднениями в организации обследования на ВИЧ-инфекцию как раз тех контингентов, которые поражены ВИЧ, из-за того, что они будут активно избегать этой процедуры, зная о ее последствиях;
- предрасположенностью к тому, что изоляция выявленных инфицированных приведет остальное население к несоблюдению мер предосторожности из-за ложной уверенности, что все инфицированные ВИЧ обнаружены и изолированы.

Реальный опыт изоляции ВИЧ-инфицированных имеется только на Кубе, где всех выявленных ВИЧ-инфицированных лиц помещали в режимный санаторий типа лепрозория, обеспечивая их лечением и возможностью выполнять определенные виды труда.

По мере глубокого изучения патогенеза и эпидемиологии ВИЧ-инфекции, когда стало ясно, что заразиться ВИЧ может каждый, а не только наркоманы, гомосексуалисты, проститутки, общество стало более терпимо к ВИЧ-инфицированным. На всей территории были созданы анонимные кабинеты, где возможна "безадресная" проверка на ВИЧ, созданы "горячие линии", по которым ВИЧ-инфицированные могут получить экстренную психологическую помощь. В большинстве стран мира были проведены "дни безопасного секса", где осуществлялась раздача механических противозачаточных средств (а кое-где и одноразовых шприцев), пропаганда безопасного полового поведения.

Результатом этих мероприятий явилось заметное снижение числа вновь зараженных ВИЧ в Европе и Северной Америке уже к началу 90-х годов, а в настоящее время в этих странах уменьшается и число больных СПИДом.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциированные заболевания /А.Я.Лысенко, М.Х.Турьянов, М.В.Лавдовская, В.М.Подлевский. — М.: ТОО "Рарог", 1996. — 624 с.
2. ВИЧ-инфекция. Основы комбинированной терапии /Н.Н.Власов, А.А.Яковлев, А.Г.Рахманова и др. — С.-Петербург: Изд-во "ССЗ-СПИД, секс, здоровье", 1998. — 40 с.
3. ВИЧ-инфекция у детей (по данным Российского клинического ВИЧ/СПИД-центра, СПб /И.А.Попова, Н.В.Бурова, Ю.А.Фомин и др. //Росс. мед. вести. — 1998. Т.3. — №1. — С.18—22.
4. ВИЧ-инфекция у детей /И.А.Попова, Н.В.Бурова, Ю.А.Фомин и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — №5. — С.38—42.
5. ВИЧ-инфекция. Эпидемиология. Клиника. Диагностика. Терапия. Профилактика /Под ред. В.В.Шкарина, С.Н.Соринсона. — Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1993. — 61 с.
6. Диагностика и клиническая характеристика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц /В.И.Шахгильдян, А.В.Кравченко, О.Ю.Шикulina и др. // Тер. арх. — 1996. — №4. — С.65—68.
7. *Дмитриев В.И., Змушко Е.И.* Возможности ранней клинической диагностики ВИЧ-инфекции //Нижегородский мед. журн. — 1996. — №4. — С.64—70.
8. *Дмитриев В.И.* Информативность и пути совершенствования лабораторных методов диагностики ВИЧ-инфекции //Воен. мед. журн. — 1998. — №6. — С.53—60.
9. *Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Юрин О.Г.* Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — №5. — С.32—35.
10. *Наркевич М.И., Фролова О.П.* ВИЧ-инфекция в России //Вопросы вирусологии. — 1998. — №3. — С.105—107.
11. *Начаров П.В.* ВИЧ-инфекция /Под ред. А.И.Карпищенко //Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). — СПб.: Интермедика, 1997. — С.137—163.
12. Первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина СССР /В.В.Покровский, О.Г.Юрин, А.В.Кравченко, Н.С.Потекаев // Журн. микробиологии. — 1992. — №11—12. — С.19—22.
13. *Покровский В.В.* Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. — М.: Медицина, 1996. — 248 с.

14. *Покровский В.И.* ВИЧ-инфекция, или СПИД // Тер. арх. — 1989. Т.61. — № 11. — С.3—6.
15. *Покровский В.И.* СПИД — глобальная проблема века. О перспективах развития научных исследований по проблеме "СПИД" // Вестник Рос. Академии мед. наук. — 1992. — № 9—10. — С.1—8.
16. Распространение субтипов ВИЧ-1 в России / Н.Н.Ладная, В.В.Покровский, А.Ф.Бобков и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — №5. — С.19—23.
17. *Рахманова А.Г.* Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции. Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных. — СПб.: Мед. академия последипломного образования, 1996. — С.36.
18. *Рытик П.Г.* Лечение СПИДа и сопутствующих заболеваний // Клин. мед. — 1997. — №1. — С.5—10.
19. Случай смерти от СПИДа в СССР / А.Г.Рахманова, В.А.Исаков, А.А.Комехов и др. // Тер. арх. — 1989. — №11. — С.37—38.
20. *Смольская Т.Т.* Второе десятилетие жизни в условиях СПИДа: уроки и проблемы: Актовая речь. — СПб. — 1997. — 56 с.
21. *Смольская Т.Т., Лецинская Н.П., Шилова Э.А.* Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции. — СПб.: Институт Пастера, 1992. — 81 с.
22. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России / В.В.Покровский, Н.Н.Ладная, И.Г.Савченко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — №5. — С.4—11.
23. Update on cutaneous manifestations of HIV infection / B.Porrás, M.Costner, A.E.Friedman Kien et al. // Med. Clin.—N.Amer. — 1998. — V.82. — №5. — P.1033—1081.

*Вячеслав Васильевич ШКАРИН,*  
докт. мед. наук, профессор

*Соломон Наумович СОРИНСОН,*  
докт. мед. наук, профессор

**ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИЯ.  
ДВАДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ  
ПОСЛЕ НАЧАЛА ПАНДЕМИИ**

**Руководство для врачей**

Редактор Т. В. Гореева  
Технический редактор М. И. Соколова  
Комп. верстка Е. И. Виноградова

ЛР № 020024 от 25.10.96.

Сдано в набор 25.02.99. Подписано к печати 30.09.99.

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура "Таймс".

Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,6 + вкл. 0,23.

Уч.-изд. л. 9,2 + вкл. 0,25. Тираж 3000 экз. Заказ С0032.

Издательство Нижегородской государственной  
медицинской академии  
603600, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1.

---

Отпечатано в тип. "АТИС"

**ИЗДАТЕЛЬСТВО  
НИЖЕГОРОДСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

*Предлагает купить*

- |  |  |
|--|--|
| <b>В.В. Шкарин,<br/>С.Н. Соринсон</b>    | <b>ОСНОВНЫЕ ТРОПИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ</b>                             |
| <b>В.В. Костина,<br/>Н.В. Меньков</b>    | <b>ОСНОВЫ ОБЩЕГО УХОДА ЗА БОЛЬНЫМИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ</b> |
| <b>В.В. Шкарин,<br/>И.Ф. Колпащикова</b> | <b>ОСНОВЫ ЭКОЛОГИИ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ</b>              |
| <b>А.В. Клеменов</b>                     | <b>ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ</b>                  |
| <b>В.В. Краснов</b>                      | <b>«НОВЫЕ» ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ</b>                       |
| <b>Е.В. Шахов</b>                        | <b>НЕОТЛОЖНАЯ УРОЛОГИЯ</b>                                       |
| <b>Е.П. Камышева,<br/>Г.М. Покалев</b>   | <b>САХАРНЫЙ ДИАБЕТ</b>   |
| <b>А.П. Мешков</b>                       | <b>ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА</b>                             |
| <b>С.Н. Соринсон,<br/>В.В. Шкарин</b>    | <b>КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ</b>               |
| <b>Е.Ф. Лукушкина</b>                    | <b>ОРГАНИЗАЦИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В ДЕТСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ</b>     |
| <b>Н.И. Фадеева,<br/>А.И. Максимов</b>   | <b>ОСНОВЫ ФИЗИОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ</b>                           |

Книги можно приобрести в издательстве НГМА  
(Н.Новгород, ул.Алексеевская, д.1, 2-й этаж)  
или заказать по адресу: 603005, Н.Новгород, а/я 149.

Справки по телефону (831-2) 37-24-32

E-mail: KNIGA@ngma.sci-nnov.ru



ISBN 5-7032-0278-7



9 785703 202784