

7. Поражение различных органов и систем

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ

Дилатационная кардиомиопатия (*NEJM* 1998; 339:1093)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен. Гипотезы: 1) нарушение функции митохондрий как побочный эффект терапии зидовудином (*Ann Intern Med* 1992; 116:311; *Cardiovasc Res* 2003; 60:147; *CID* 2003; 37:109; *JAIDS* 2004; 37:S30; *Chem Res Toxicol* 2008; 21:990), 2) инфицирование ВИЧ клеток миокарда (*NEJM* 1998; 339:1093; *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4:97), 3) дефицит L-карнитина (*AIDS* 1992; 6:203); 4) дефицит селена (*Curr HIV Res* 2007; 5:129; *NEJM* 1999; 340:732); 5) воздействие провоспалительных цитокинов: ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 (*Int J Cardiol* 2007; 120:150); 6) аутоиммунная патология (*J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1385; *Eur Heart J* 1995; 16:50) и 7) оппортунистические инфекции (*Wien Klin Wochenschr* 2008; 120:77).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. В ходе продольных (лонгитудинальных) исследований, проведенных до начала эпохи ВААРТ, признаки кардиомиопатии выявлялись у 6–8% пациентов (*Eur Heart J* 1992; 13:1452; *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68:234). Показатель заболеваемости в проспективном исследовании составила 16/1000 пациенто-лет (*NEJM* 1998; 339:1093). Тем не менее, по данным скрининговых эхокардиографических исследований, диастолическая дисфункция левого желудочка развивается у значительно большего количества пациентов; вероятность ее обнаружения зависит от степени тяжести иммунодефицита (*Heart* 1998; 80:184). С наступлением эпохи ВААРТ частота возникновения кардиомиопатии уменьшилась приблизительно в 7 раз (*Wein Klin Wochenschr* 2008; 120:77; *Am Heart J* 2006; 151:1147).

СИМПТОМЫ: застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, цианоз, обмороки.

ДИАГНОСТИКА: фракция выброса <50% от нормы (по данным эхокардиографии) ± нарушения ритма на ЭКГ, которые нельзя объяснить другими причинами. Диагностические критерии дилатационной кардиомиопатии в опорном исследовании включали следующие параметры: ФВ <45% и индекс конечно-диастолического объема левого желудочка >80 мл/м² (*NEJM* 1998; 339:1093). Гистологическое исследование биоптатов миокарда, выполненное 76 пациентам, участвовавшим в этом исследовании, выявило миокардит с клетками воспаления у 63 пациентов; в посевах были обнаружены вирусы Коксаки В у 15 пациентов и ЦМВ у 4 пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ (*Am J Cardiol* 1999; 83:1A)

- **ВААРТ:** по возможности, схема ВААРТ не должна включать зидовудин. Результаты одного исследования показали, что ВААРТ снижает риск развития кардиомиопатии, однако, по-видимому, не способствует уменьшению симптомов уже имеющейся кардиомиопатии (*J Infect* 2000; 40:282).

- **Ингибитор АПФ:** эналаприл 2,5 мг х2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 20 мг х2 раза в сутки).

Альтернативные препараты: каптоприл 6,25 мг х3 раза в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 50 мг х3 раза в сутки) или лизиноприл 10 мг в сутки с постепенным повышением дозы (максимально до 40 мг в сутки).

- **Если симптомы сохраняются,** добавить мочегонное средство — гидрохлортиазид 25–50 мг/сут, или фуросемид 10–40 мг/сут (до 240 мг х2 раза в сутки), или спиролактон 25 мг/сут (до 50 мг х2 раза в сутки).

- **При отсутствии эффекта от проводимой терапии:** дигоксин 0,125–0,25 мг/сут.

- **Другие подходы:** лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии; отказ от употребления алкоголя и кокаина; отмена зидовудина; некоторые специалисты рекомендуют прием пищевых добавок, содержащих карнитин и (или) селен, в случае дефицита этих веществ.

Поражение сердечно-сосудистой системы вследствие приема антиретровирусных препаратов (см. стр. 133–139)

Легочная гипертензия (см. *Adv Cardiol* 2003; 40:197; *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:108)

ПАТОГЕНЕЗ: возможно, существует генетическая предрасположенность (*Ann NY Acad Sci* 2001; 946:82)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Развивается нечасто (0,5%); зависимость от количества лимфоцитов CD4 достоверно не установлена. Гистологические изменения такие же, как при первичной легочной гипертензии (*Chest* 1991; 100:1268). Более поздние исследования не выявили снижения заболеваемости (0,5%) в эпоху ВААП (*Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108).

СИМПТОМЫ. Основным симптом — одышка при физической нагрузке. Другие симптомы — боль в груди при физической нагрузке, обморок, кашель, кровохарканье и быстрая утомляемость.

ДИАГНОСТИКА. На рентгенограммах грудной клетки выявляется расширение легочного ствола или центральных легочных сосудов (на ранних стадиях), выраженная дилатация правого желудочка и правого предсердия (на поздних стадиях). При эхокардиографии обнаруживаются расширенные правое предсердие и правый желудочек ± недостаточность трехстворчатого клапана. Систолическое давление в легочной артерии, измеренное методом доплеровской эхокардиографии, превышает 30 мм рт. ст. Лучшим диагностическим методом является катетеризация полостей сердца ± недостаточность повышенное давление в легочной артерии (>25 мм рт. ст.) и в правом предсердии и нормальное давление заклинивания в капиллярах легких. При томографии легких и исследовании функции легких отклонений от нормы не выявляется.

ЛЕЧЕНИЕ (как правило, заболевание прогрессирует, несмотря на лечение)

- **ВААП.** По результатам некоторых исследований, на фоне ВААП состояние больных резко улучшается (*CID* 2004; 38:1178); однако результаты других исследований это не подтверждают (*CID* 2004; 39:1549).
- **Илопрост:** ингаляции 2,5-5 мкг 6–9 раз в сутки (*Eur Respir J* 2004; 23:321).
- **Эпопростенол** (простаглицлин): начальная доза 2 нг/кг/мин (средняя доза 8 нг/кг/мин); в/в инфузия со скоростью 8–24 нг/кг/мин (*Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433).
- **Мочегонные**
- **Антикоагулянт (перорально)**
- **Силденафил** 25 мг/сут. Повышать дозу на 25 мг каждые 3–4 дня до 25 мг x4 раза в сутки (*AIDS* 2001; 15:1747; *AIDS* 2002; 16:1568; *NEJM* 2000; 343:1342). Учитывайте лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

Инфекционный эндокардит трехстворчатого клапана

(тематический обзор с научно обоснованными рекомендациями по лечению Американской кардиологической ассоциации, *Circulation* 2005; 111:3167)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. По результатам продольного (лонгитудинального) исследования, включавшего 2529 ПИН, которые наблюдались в течение 16 469 пациенто-лет, инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных развивается в 4 раза чаще (13,8/1000 пациенто-лет по сравнению с 3,3/1000 пациенто-лет) (*JID* 2002; 185:1761).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ. Эндокардит следует заподозрить у ПИН с лихорадкой, возникшей без видимой причины. Только у трети больных эндокардитом выслушивается шум в сердце, а у двух третей больных нет клинических симптомов заболевания сердца (*Rev Infect Dis* 1986; 8:374). Потребление инъекционных наркотиков в наибольшей степени увеличивает риск возникновения рецидивирующего инфекционного эндокардита нативных клапанов (*Rev Infect Dis* 1988; 10:1163). Поражение трехстворчатого клапана происходит в 50–80% случаев (*Car-*

diol Clin 2003; 21:167). У 75–85% пациентов с эндокардитом трехстворчатого клапана на рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются признаки эмболии (*Medicine* 1983; 62:170). Шум регургитации, усиливающийся на вдохе, выслушивается только примерно у трети больных (*Rev Infect Dis* 1986; 8:374). Примерно у двух третей больных обнаруживаются признаки внеклапанных очагов инфекции (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). У 50–80% больных возбудителем эндокардита является *S. aureus*, однако при эндокардитах левых отделов сердца зеленащий стрептококк и золотистый стафилококк высеваются с равной частотой. Частота эндокардитов, вызванных *P. aeruginosa*, не превышает 14% (*Adv Intern Med* 1977; 22:21). Частота излечения при эндокардите правых отделов, вызванном *S. aureus*, достаточно высокая, >85%. Смертность выше среди пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией (*Circulation* 2005; 111:e394). Анализ 58 случаев инфекционного эндокардита в 2006 году подтвердил снижение частоты возникновения эндокардитов у ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААРТ; у большинства пациентов наблюдался выраженный иммунодефицит, и в течение года наблюдения 52% пациента умерли (*JAIDS* 2006; 43:426)

ДИАГНОСТИКА

Критерии Университета Дьюка:

Точный диагноз: соответствие либо двум основным критериям, либо одному основному и трем дополнительным критериям, либо пяти дополнительным критериям;

Предположительный диагноз: соответствие либо одному основному и одному дополнительному критериям, либо трем дополнительным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200; *CID* 2000; 30:L33).

- **Основные критерии:** 1) обнаружение возможного возбудителя ИЭ в посевах ≥ 2 раздельно взятых образцов крови или персистирующая бактериурия и 2) наличие эхокардиографических признаков поражения эндокарда или появления нового шума клапанной регургитации.
- **Дополнительные критерии:** 1) ПИН или наличие других предрасполагающих факторов; 2) температура $>38^{\circ}\text{C}$; 3) сосудистые проявления; 4) иммунологические нарушения; 5) бактериемия, не соответствующая основным критериям, и 6) изменения на эхокардиограмме, не соответствующие основным критериям (*Am J Med* 1994; 96:200).

ЛЕЧЕНИЕ (рекомендации Американской кардиологической ассоциации, *Circulation* 2005; 111:3167)

- **Чувствительные к оксациллину *S. aureus*:** нафциллин или оксациллин в дозе 12 г/сут в течение 6 недель. К этой терапии можно добавить гентамицин в дозе 3 мг/кг/сут (разделить на 2–3 введения) в течение 3–5 дней. «Короткий курс» лечения эндокардита: оксациллин или нафциллин (в указанной выше суточной дозе) в течение 2 недель. Этот курс рекомендуется назначать больным с эндокардитом правых отделов сердца, у которых нет почечной недостаточности, внелегочных метастатических очагов инфекции, поражения аортального или митрального клапана, менингита и т. д. Эффективность двухнедельного курса лечения доказана результатами многих исследований, в том числе результатами исследования, в котором доля ВИЧ-инфицированных ПИН среди участников составляла более 70% (у большинства из них количество лимфоцитов CD4 превышало 300 мкл^{-1}), а также результатами исследования с участием больных с вегетациями более 10 мм в диаметре (*CID* 2001; 33:120; *Ann Intern Med* 1996; 125:969). Примечание: доказательство того, что добавление препарата группы аминогликозидов улучшает результаты короткого или длительного курсов терапии, минимальны (*CID* 2003; 36:615).
- **Резистентные к оксациллину *S. aureus*:** ванкомицин 30 мг/кг/сут (разделить на 2 введения) с последующей коррекцией дозы ванкомицина до достижения минимальной концентрации препарата в плазме крови $\geq 15 \text{ мкг/мл}$. Рекомендуется длительная терапия, поскольку ванкомицин, по-видимому, менее эффективен в отношении как чувствительных, так и резистентных к оксациллину штаммов золотистого стафилококка (*CID* 2001; 33:120). Меньшая эффективность гликотрипидов предположительно объясняется низкой микробицидной активностью, недостаточным проникновением в эндокард клапанов и повышенной скоростью выведения препаратов у ПИН (*Cardiol Clin* 2003; 21:167). Как и в случае с терапией бета-

лактамами, доказательства того, что добавление препарата группы аминогликозидов улучшает результаты лечения эндокардита ванкомицином, минимальны (CID 2003; 36:615).

- **Лечение инфекционного эндокардита, вызванного чувствительными к оксациллину *S. aureus*, при аллергии на пенициллин:** возможные схемы лечения:
 - Цефазолин 6 г/сут в течение 6 недель при отсутствии анафилактических реакций в анамнезе
 - Ванкомицин по указанной выше схеме, однако следует учитывать, что по эффективности он уступает бета-лактамам
 - Курс десенсибилизации к пенициллину
- **Непереносимость ванкомицина или недостаточный ответ на проводимое лечение:** даптомицин 6 мг/кг/сут в/в
- **Хирургические методы лечения:** протезирование клапанов у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется низким операционным риском и хорошим долгосрочным прогнозом при условии успешного наркологического лечения (*Ann Thorac Surg* 2003; 76:478).

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

Общие сведения. При анализе 897 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, направленных на консультацию к дерматологу (Балтимор, 1996–2002 гг.), было установлено, что наиболее распространенные поражения кожи у ВИЧ-инфицированных включают фолликулит (18%), остроконечные кондиломы (12%), себорея (11%), ксеродермия (10%), дерматофитоз (7%), бородавки (7%), гиперпигментация (6%) и узелковая чесуха (6%) (*J Am Acad Dermatol* 2006; 54:581). Большинство этих заболеваний наблюдались у пациентов с низким количеством лимфоцитов CD4 (фолликулит, идиопатический кожный зуд, узелковая чесуха, моллюск и себорея). Особенно часто пациенты жаловались на кожный зуд, которому не удавалось найти причину («идиопатический кожный зуд»); предположительно он обусловлен нарушением регуляции иммунной системы и иногда сопровождается эозинофилией (*JID* 1996; 54:266).

Бациллярный ангиоматоз (*Arch Intern Med* 1994; 154:524; *Dermatology* 2000; 21:326; *CID* 2005; 40:S154) (см. стр. 395–396)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папулы, узелки, образования на ножке и бородавки. Сначала появляются красные или пурпурные папулы, которые постепенно превращаются в узелки или в образования на ножке. Это сосудистые образования, которые при травме обильно кровоточат. Как правило, выявляется один или несколько очагов поражения, однако их число может достигать нескольких сотен. Дифференциальный диагноз проводится с саркомой Капоши, старческой ангиомой, гемангиомой, пиогенной гранулемой, дерматофибромой. В биоптате кожи обнаруживается дольчатая пролиферация сосудов с воспалением; окрашивание срезов серебром по методу Вартина-Старри позволяет выявить типичные микроорганизмы в виде мелких скоплений черных палочек. Можно выполнить серологическое обследование (иммунофлуоресцентный анализ и ИФА). Титр антител >1:256, определенный при помощи иммунофлуоресцентного анализа, как правило, свидетельствует об острой инфекции.

Криптококкоз (*CID* 2000; 30:652) (см. стр. 404–408)

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ: диссеминированная форма криптококкоза (воротами инфекции обычно служат легкие).

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: узелки, папулы, пустулы или изъязвления на коже; могут напоминать контактный моллюск. Чаще всего локализируются на лице, шее, волосистой части головы.

ДИАГНОСТИКА. Тест на криптококковый антиген в сыворотке крови обычно положителен. В биоптатах кожи, окрашенных метенамином серебра по Гомори, обнаруживаются типичные инкапсулированные почкующиеся дрожжевые клетки; посевы также положительны. Всем пациентам, у которых был обнаружен криптококковый

антиген в сыворотке крови или получен положительный результат посева на *S. neoformans*, показана люмбальная пункция.

ЛЕЧЕНИЕ. При отрицательном результате исследования СМЖ на криптококковый антиген назначают флуконазол 400 мг/сут внутрь в течение 8 недель, затем 200 мг/сут. Тактику лечения при обнаружении антигенов возбудителя в СМЖ см. на стр. 407.

Эпидермофитии (дерматомикозы)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: грибковые инфекции кожи, волос и ногтей.

ВОЗБУДИТЕЛИ: *Tinea rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *E. floccosum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. soudanense* (*Candida* вызывает типичные поражения ногтей и кожи), *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) вызывает разноцветный лишай. (Примечание: *Candida* и *M. furfur* не относятся к дерматофитам.)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Дерматомикоз стоп (tinea pedis).** Зуд, шелушение, трещины и мацерация кожи межпальцевых промежутков. Часто наблюдается сопутствующие дистрофические изменения ногтевых пластинок. Может развиваться поражение кожи стопы и поражение по типу «мокасин» ± поражение межпальцевых промежутков. У всех пациентов наблюдается покраснение кожи в межпальцевых промежутках, сопровождающееся зудом ± трещины, распространение очагов поражения на прилегающие участки кожи и ногти, типично шелушение («стопа атлета»).
- **Онихомикоз (tinea unguium).** Начинается, как правило, с утолщения и изменения цвета свободного края ногтя с одной стороны и постепенно захватывает всю ногтевую пластинку, распространяясь в сторону другого края ногтя и кутикулы и превращая ноготь в бесформенную массу ороговевших чешуек.
- **Дерматомикоз гладкой кожи (tinea corporis).** Для очагов характерен эксцентрический циркулярный рост с шелушением и разрешением в центре (стригущий лишай).
- **Паховый дерматомикоз (tinea cruris).** Красное шелушащееся пятно на внутренней поверхности бедра с четко очерченными краями.

ДИАГНОСТИКА: микроскопия соскобов с очагов поражения кожи или с изменившей цвет ногтевой пластинки, обработанных КОН. Диагноз можно уточнить методом выделения возбудителя из материала, полученного при соскобе, на среде Сабуро.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Онихомикоз:** местное лечение, как правило, неэффективно.
 - **Схемы выбора:** тербинафин (*Ламизил*), 250 мг в сутки в течение 8 недель (при поражении ногтей пальцев рук) или 12 недель (при поражении ногтей пальцев ног). Тербинафин токсичен для печени и относится к категории дорогостоящих препаратов, однако лечение тербинафином дает лучшие долгосрочные результаты, чем лечение итраконазолом (*Brit J Dermatol* 1999; 141[Suppl 56]:15).
 - Пульс-терапия итраконазолом (торговое название — *Споранокс*): 400 мг в сутки в течение одной недели в месяц в течение двух месяцев (при поражении ногтей пальцев рук) или трех месяцев (при поражении ногтей пальцев ног). Основные недостатки: токсическое действие на печень и сердечную мышцу, лекарственные взаимодействия с другими препаратами и высокая стоимость лечения доброкачественной инфекции.
- **Дерматомикоз гладкой кожи (tinea corporis), паховый дерматомикоз (tinea cruris), дерматомикоз стоп (tinea pedis):** Местное лечение от 2 недель (паховый дерматомикоз) до 4 недель (дерматомикоз стоп):
 - Клотримазол* (*Лотримин*), 1% крем или лосьон х2 раза в сутки
 - Эконазол (*Spectazole*** [*Спектазол*]), 1% крем х1–2 раза в сутки
 - Кетоконазол (*Низорал*), 2% крем х1 раз в сутки
 - Миконазол* (*Monostat-Derm*** [*Моноста-дерм*]), 2% крем х2 раза в сутки
 - Бутенафин (*Mentax*** [*Ментакс*]), 1% крем
 - Тербинафин* (*Ламизил*), 1% крем или гель х1 или 2 раза в сутки

- Толнафат* (*Тинактин*), 1% крем, гель, присыпка, раствор или аэрозоль х2 раза в сутки

* Отпускаются без рецепта.

** Торговые названия, не зарегистрированные в России. — Прим. пер.

- Плохо поддающееся терапии, хроническое или обширное поражение: тербинафин, 250 мг х1 раз в сутки в течение 2–4 недель; итраконазол, 100–200 мг х1 раз в сутки в течение 2–4 недель. Гризеофульвин (высокодисперсная форма) 250–500 мг х2 раза в сутки. Гризеофульвин следует применять только в случае неэффективности других схем лечения.

Лекарственная сыпь (см. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:826)

ПАТОГЕНЕЗ. Чаще всего возникает на фоне приема антимикробных препаратов (в особенности сульфаниламидов [ТМП-СМК]), бета-лактамов, противосудорожных препаратов, ННИОТ, а также фосампренавира и дарунавира, в состав молекул которых входит сульфоконпонент.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Наиболее часто наблюдаются кореподобные, эритематозные высыпания, как правило, сопровождающиеся зудом ± субфебрильной температурой; сыпь появляется обычно в первые 2 недели приема препарата, который больной раньше не принимал, и в первые дни после возобновления приема препарата. Чаще всего это макулопапулезная сыпь, первые элементы которой появляются на груди, лице и руках. Реже возникающие и более тяжелые формы:

- Крапивница: элементы красного цвета, с четким контуром, высыпания сопровождаются сильным зудом.
- Анафилактическая реакция: отек гортани, тошнота, рвота ± шок.
- Синдром гиперчувствительности: тяжелая реакция, сопровождающаяся кожными высыпаниями и лихорадкой ± гепатитом, артралгиями, лимфаденопатией и изменениями картины крови (эозинофилией и появлением атипичных лимфоцитов); развивается, как правило, через 2–6 недель после начала приема препарата (*NEJM* 1994; 331:1272). См. информацию об абакавире (стр. 172) и невирапине (стр. 320).
- Синдром Стивенса–Джонсона: лихорадка, эрозивный стоматит, генерализованная темно-красная макулярная сыпь, эрозии ± пузыри, поражение глаз; смертность — 5%.
- Токсический эпидермальный некролиз: эпидермальный некроз с образованием пузырей и отслоением эпидермиса ± поражение слизистых; смертность — 50% (*NEJM* 1994; 331:1272).

ЛЕЧЕНИЕ. При развитии тяжелой кожной реакции с выраженной симптоматикой следует прекратить прием препарата, вызвавшего данную реакцию (информацию о ТМП-СМК см. на стр. 381–382).

- Зудящие неосложненные лекарственные сыпи: антигистаминные препараты, местно противозудные средства и кортикостероиды.
- Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз: тяжелые формы лечат как ожоги + поддерживающая терапия; кортикостероиды не показаны (*Cutis* 1996; 57:223).
- Любой препарат, вызвавший синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, следует отменить и никогда не возобновлять его прием. При развитии реакции гиперчувствительности на абакавир или невирапин препарат следует также отменить и никогда не возобновлять его прием. Для ТМП-СМК разработан протокол десенсибилизации.

Фолликулит

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. При анализе 897 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, направленных на консультацию к дерматологу (Балтимор, 1996–2002 гг.) было установлено, что это наиболее часто встречающееся заболевание кожи у ВИЧ-инфицированных: диагноз фолликулита был установлен 161 пациенту (18%) (*J Am Acad Derm* 2006; 54:581).

ЭТИОЛОГИЯ. Наиболее часто встречается бактериальный фолликулит, вызываемый *Staphylococcus aureus*; также фолликулиты вызывают *Pityrosporum ovale* (дрожжевой грибок, размножающийся в волосяных фолликулах), *Demodex folliculorum* (клещ, паразитирующий в фолликулах); бывает также эозинофильный фолликулит, при котором в биоптате кожи обнаруживается асептическое эозинофильное воспаление.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Папуло-пустулезные элементы на лице, туловище и конечностях; обычно сопровождаются сильным зудом, что приводит к появлению расчесов; характерны частые обострения и спонтанные ремиссии; обычно развивается при количестве лимфоцитов CD4 50–250 мкл⁻¹. При восстановлении иммунитета может наблюдаться обострение фолликулита (*J Dermatol Venereal* 2001; 5:430).

ДИАГНОСТИКА. Клиническая картина и биопсия: воспалительная реакция в фолликулах ± разрушение фолликулов и формирование абсцессов. Окрашивание биоптата специальными красителями, например, реактивом Шиффа (PAS-реакция) или берлинской лазурью, может помочь обнаружить возбудитель. При эозинофильном фолликулите обнаруживается множество эозинофилов, разрушающих стенки волосяных фолликулов, и эозинофильные абсцессы. Посевы содержимого пустул могут выявить рост *S. aureus*.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от этиологии.

- *S. aureus*: местно эритромицин или клиндамицин или системное лечение противостафилококковым антимикробным препаратом.
- *P. ovale*: местное или системное лечение противогрибковыми препаратами.
- *D. folliculorum*: перметрин в форме крема или метронидазол внутрь.
- Эозинофильный фолликулит: местно кортикостероиды, фототерапия УФВ-лучами и/или ПУВА-терапия (*NEJM* 1988; 318:1183; *Arch Dermatol* 1995; 131:360).
- Обще: антигистаминные препараты (высокие дозы, препараты разных классов одновременно) для облегчения симптомов.

Фурункулез (см. *Staphylococcus aureus*, стр. 452)

Инфекция вирусом простого герпеса (*CID* 2005; 40:S167) (см. стр. 416)

Опоясывающий лишай (см. стр. 419)

Саркома Капоши (СК) (см. стр. 505)

Узловатая чесотка (*Int J Dermatol* 1999; 37:401)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ: часто наблюдается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

ЭТИОЛОГИЯ. Согласно результатам проведенного в Уганде исследования, в ходе которого пациентам выполнялась биопсия кожи, большинство случаев узловатой чесотки было вызвано укусами насекомых; исследователи предложили переименовать данное заболевание, назвав его «чесотка ВИЧ-инфицированных, вызванная укусом насекомого» (*JAMA* 2004; 292:2614).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: «зудящие волдыри»: гиперпигментированные папулы и узелки до 1 см в диаметре с гиперкератозом. 90% элементов располагается выше линии, соединяющей соски. Основным беспокоящим больного симптомом является сильный зуд, приводящий к появлению расчесов. Признаками постоянного кожного зуда, заставляющего больного постоянно расчесывать кожу, служат хроническая лихенификация пораженных участков кожи, очаги гиперпигментации, линейные эрозии, изъязвления и рубцы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводится с кондиломами, осложненными формами фолликулитов, глубокими грибковыми инфекциями, перфорирующими дерматозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании характерной клинической картины; может потребоваться биопсия. Типичная гистологическая картина: плотные периваскулярные и интерстициальные инфильтраты, содержащие эозинофилы (*JAMA* 2004; 292:2614).

ЛЕЧЕНИЕ. Необходимо разорвать порочный круг: зуд → царапины → лихенификация → усиление зуда. Применяют 1) сильнодействующие кортикостероидные препараты местно с наложением сверху давящих повязок; 2) гидроксизин 10–25 мг/сут на ночь или доксепин 10–25 мг/сут на ночь; 3) мirtазипин 15–30 мг/сут на ночь. Возможно улучшение на фоне фототерапии. В случаях, плохо поддающихся лечению, может быть эффективен талидомид, назначаемый в суточной дозе 100 мг (*Arch Dermatol* 2004; 140:845).

Чесотка (*MMWR* 2002; 51 [RR-6]: 68)

ВОЗБУДИТЕЛЬ: *Sarcoptes scabiei* (клещ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: мелкие, сильно зудящие папулы красного цвета. Зуд усиливается по ночам. Иногда видны чесоточные ходы длиной 3–15 мм, который самка клеща прокладывает в эпидермисе со скоростью 2 мм в сутки для откладывания яиц. Такие чесоточные ходы наиболее часто располагаются в межпальцевых промежутках, на ладонной стороне запястья, около пупка, в подмышечных впадинах, на бедрах и ягодицах, на гениталиях, на стопах и в области молочных желез. Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка) — тяжелая форма чесотки, которая встречается у лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных СПИДом. При этой форме поражаются большие участки кожи; иногда весь кожный покров покрывается чешуйками и корками, под которыми скрываются тысячи клещей.

ДИАГНОЗ устанавливается при обнаружении клеща черепахообразной формы, размерами 0,4 x 0,3 мм, с 8 лапками. Его можно различить невооруженным глазом, но, поскольку клещи располагаются в чесоточных ходах, необходимо сделать соскоб пораженного участка кожи и поместить материал под покровное стекло; при 10-кратном увеличении прекрасно видны как сами клещи, так и их яйца.

ЛЕЧЕНИЕ. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, и лица, вступавшие с ним в контакт.

- **Перметрин (5% крем) (Элимит)** наносится на все тело, от головы до ступней; через 8–14 часов препарат смывают. Процедуру повторяют через 1–2 недели. Курс лечения одновременно с больным должны пройти все члены семьи, проживающие с больным, даже если у них нет симптомов чесотки. Для обработки взрослого человека обычно достаточно одного тюбика крема «Элимит» (30 г).
- **Линдан (1%) (Kwell [Квелл]):** 30 мл лосьона или 30 г крема наносится тонким слоем на все тело, начиная с шеи; через 8 часов препарат смывают. Линдан дешевле «Элимита», но к нему в редких случаях наблюдается резистентность, а также у него больше побочных эффектов.
- **Ивермектин (Стромектол) 200 мкг/кг** внутрь, повторить через 2 недели (*NEJM* 1995; 333:26). Не является препаратом выбора для лечения неосложненных случаев.
- **Высыпания и зуд** могут сохраняться в течение 2 недель после лечения. Об этом следует предупредить пациентов.
- **Одежда и постельное белье**, которые использовались в последнее время, должны подвергнуться обеззараживанию путем машинной стирки в горячей воде и сушки горячим воздухом или химчистки.
- **Для уменьшения зуда:** гидроксизин (*Атаракс*) или дифенгидрамин (*Бенадрил*, димедрол).
- **Крустозная чесотка (корковая или норвежская чесотка).** Больной подлежит немедленной изоляции; следует строго соблюдать меры профилактики дальнейшего распространения заболевания. Назначают ивермектин 200 мкг/кг внутрь дважды с интервалом 1–2 недели и обработку перметрином до полного исчезновения чешуек и корок. Также рекомендуется применять кератолитические средства, например, гель салициловой кислоты или кремы с мочевиной.

Себорейный дерматит

ВОЗБУДИТЕЛЬ: обычно в очагах поражения обнаруживается дрожжевой грибок *Pityrosporum*, но при себорее у ВИЧ-инфицированных он может не играть основной роли (*J Am Acad Dermatol* 1992; 27:37).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: эритематозные бляшки без четких границ, покрытые жирными корочками, располагающиеся на волосистой части головы, на лице, за ушными раковинами, в области грудины, в подмышечных областях и, иногда, в паховых областях.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с псориазом и дерматомикозами.

ДИАГНОЗ ставится на основании типичных клинических проявлений.

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААРТ:** течение ухудшается при снижении количества лимфоцитов CD4 и улучшается на фоне ВААРТ.
- **Кортикостероиды местно:** используются препараты умеренного (триамцинолон 0,1%) или слабого действия (дезонид 0,05%); для лечения дерматита на лице применяется гидрокортизон 2,5% ± 2% крем кетоконазолом. Препараты наносятся дважды в день до исчезновения эритемы.
- **Шампуни,** содержащие деготь (*Z-tar, Pentrax, DHS tar, T-gel, Ionil T plus*), сульфид селена (*Selsun, Exelderm*) или пиритион цинка (*Head&Shoulders, Zincon, DHS zinc*), которые применяются ежедневно, или шампуни с кетоконазолом, которые применяются 2 раза в неделю. Намылить, подержать пену в течение 5 минут, затем смыть.

Патология желудочно-кишечного тракта

Потеря аппетита, тошнота, рвота

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ: побочные действия лекарственных препаратов (особенно АРВ препаратов, антибиотиков, опиатов и НПВС), депрессия, патология ЦНС, заболевания ЖКТ, гипогонадизм, беременность, лактацидоз, острый гастроэнтерит.

ВААРТ. На тошноту ± рвоту и/или боли в животе жалуются 2–17% пациентов, принимающих ИП (*J AIDS* 2004; 37:1111). Чаще всего расстройство ЖКТ вызывают (в порядке убывания частоты) RTV, IDV, LPV/r, TPV/r, FPV, SQV, DRV и ATV. Выраженность непереносимости со стороны ЖКТ зависит от дозы препарата и наиболее часто возникает на фоне приема ИП в комбинации с ритонавиром в дозе ≥200 мг/сут. Похожие симптомы часто наблюдаются на фоне приема зидовудина.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: при отсутствии очевидной связи с приемом лекарственных препаратов диагностическое обследование может включать определение уровня лактата; определение уровня тестостерона натощак утром; обследование ЖКТ (ФГДС, КТ) и ЦНС (КТ или МРТ головы). Может потребоваться временное прекращение АРТ или замена одного препарата в составе схемы АРТ.

ЛЕЧЕНИЕ зависит от причины, вызвавшей эти симптомы.

- **Анорексия**
 - Мегестрола ацетат (*Мегейс*) 400–800 мг 1 раз в сутки. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира. Может снижать уровень тестостерона (иногда мегестрола ацетат приходится назначать в комбинации с тестостероном). На фоне приема мегестрола может повышаться уровень глюкозы в крови.
 - Дронабинол (*Маринол*) 2,5 мг х2 раза в сутки; производное каннабинола, содержащегося в марихуане. При его применении прибавка в весе происходит в основном за счет отложения жира.
- **Тошнота и рвота**
 - Прохлорперазин (*Компазин*) 5–10 мг внутрь каждые 6–8 часов; триметобензамид (*Тиган*) 250 мг внутрь каждые 6–8 часов; метоклопрамид (*Реглан*) 5–10 мг

внутри каждые 6–8 часов; дименгидринат (*Драмамин*) 50 мг внутрь каждые 6–8 часов; лоразепам (*Ативан*) 0,025–0,05 мг/кг в/в или в/м; галоперидол (*Галдол*) 1–5 мг х2 раза в сутки внутрь или в/м; дронабинол 2,5–5 мг внутрь х2 раза в сутки; ондансетрон (*Зофран*) 0,2 мг/кг в/в или в/м.

- Необходимо отметить, что производные фенотиазина (*Компазин*, *Галдол*, *Тиган* и *Реелан*) могут вызывать дистонию. Эффективность *Зофрана* доказана только при лечении побочных эффектов химиотерапии онкозаболеваний; его стоимость составляет 16,64 долл. за 4 мг. Метоклопрамид предпочтительнее дименгидрината, оксазепам и ондансетрона.
- Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ): может потребоваться ЧЭГ для введения питательных веществ и лекарственных препаратов, в том числе АРВ препаратов, входящих в схему ВААРТ.

Афтозный стоматит

ЭТИОЛОГИЯ неизвестна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: герпетическая инфекция (ВПГ); ЦМВ-инфекция; изъязвления слизистой, обусловленные побочными эффектами лекарственных препаратов; при незаживающих язвах рекомендуется выполнить биопсию.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Легкой степени:** язвы <1 см в диаметре, обычно заживают самостоятельно в течение 10–14 дней.
- **Тяжелой степени:** язвы >1 см в диаметре, глубокие, заживают долго, болезненны и могут мешать больному принимать пищу и препараты (*AIDS* 1992; 6:963; *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81:141).

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААРТ:** на фоне ВААРТ возможно резкое улучшение течения афтозного стоматита (*Int J Infect Dis* 2006; 11:278).
- **Местно (нанесение препарата на очаги поражения) х2–4 раза в сутки**
 - Нанесение раствора лидокаина перед едой
 - Триамцинолона гексацетонид (в составе *Orabase* [*Орабеўз*]) — предпочтителен для местного лечения (*J Am Dent Assoc* 2003; 134:200)
 - Флюоцинонид-гель (*Lidex* [*Лидекс*]), 0,05% мазь; смешать в пропорции 1:1 с *Orabase* или нанести сначала гель, потом *Orabase*
 - Амлексанокс (*Aphthazol* [*Афмазол*]), 5% паста для нанесения на слизистую ротовой полости (*J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:243)
- **Перорально или инъекции в очаги поражения (в случаях, плохо поддающихся лечению)**
 - Преднизон 40 мг/сут внутрь в течение 1–2 недель, затем постепенно снижать дозу (*Am J Clin Dermatol* 2003; 4:669)
 - Колхицин 1,5 мг/сут (*J Am Acad Dermatol* 1994; 31:459)
 - Дапсон 100 мг/сут
 - Пентоксифиллин (*Трентал*) 400 мг внутрь х3 раза в сутки во время еды
 - Талидомид, 200 мг/сут внутрь в течение 4–6 недель ± поддерживающая терапия (200 мг 2 раза в неделю). Примечание: в настоящее время исследуется эффективность талидомида для лечения афтозного стоматита. Правила продажи препарата см. на [стр. 369](#). Применение талидомида строго ограничено, но он характеризуется высокой эффективностью (*NEJM* 1997; 337:1086; *CID* 1995; 20:250; *JID* 1999; 180:61; *Arch Derm* 1990; 126: 923; *Spec Care Dentist* 2005; 25:236).

Острая диарея

(Диагноз острой диареи ставится, если у больного неоформленный или жидкий стул ≥ 3 раз в сутки в течение 3–10 дней)

ЭТИОЛОГИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ. При анализе данных 44 778 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших медицинскую помощь в более чем ста медицинских учреждениях США в течение периода с 1992 по 2002 год, было обнаружено, что ежегодная заболеваемость диареей бактериальной этиологии составляет 7,2 случая на 1000 пациенто-лет, а количество бактериальных возбудителей кишечных инфекций составляет 1115 (*CID* 2005; 41:1621). Наиболее распространенные возбудители кишечных инфекций, в порядке убывания частоты случаев: *C. difficile* (598 случаев; 54%) *Shigella* (156 случаев, 14%), *C. jejuni* (154 случая; 14%), *Salmonella* (82 случая; 7%); *S. aureus* (43 случая, 4%), и микобактерии комплекса *M. avium* (22 случая; 2%).

ДИАГНОСТИКА

Диарея, вызванная лекарственными препаратами

- Антитретовирусные препараты, наиболее часто вызывающие диарею: все ИП, особенно нелфинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир и диданозин (лекарственная форма, содержащая буферные вещества).
- Рекомендуемая терапия (*CID* 2000; 30:908)
 - Лоперамид 4 мг, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (до 16 мг/сут).
 - Кальций 500 мг х2 раза в сутки; псиллиум 1 чайная ложка х1–2 раза в сутки или 2 брикетика х1–2 раза в сутки; овсяные отруби 1500 мг х2 раза в сутки.
 - Панкреатические ферменты по 1–2 таблетки во время еды.

Обнаружение возбудителя (*CID* 2001; 32:331; *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:1042)

- Посев крови: МАК-инфекция, *Salmonella*.
- Посев кала на *Salmonella*, *Shigella*, *C. jejuni*, *Vibrio*, *Yersinia*, *E. coli* 0157.
- Анализ кала на токсины А и В *C. difficile* или на цитотоксины.
- Анализ кала на паразиты и яйца глистов, окрашивание на кислотоустойчивые микроорганизмы с применением модифицированной методики (*Cryptosporidia*, *Cyclospora*, *Isospora*), окрашивание трихромом или другим красителем для выявления *Microsporidia*, а также выявление антигенов возбудителей (*Giardia*).

Рентгенологические исследования

- Обычная и контрастная рентгенография, как правило, бесполезны.
- КТ более информативна при колите, особенно при псевдомембранозном колите. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с колитом, вызванным *C. difficile*, ЦМВ-колитом и лимфомой.

Эндоскопия наиболее информативна при ЦМВ-инфекции, саркоме Капоши и лимфоме.

CAMPYLOBACTER JEJUNI

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 4–8% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей; по данным некоторых исследователей, у ВИЧ-инфицированных МСМ встречается примерно в 39 раз чаще, чем у остальных ВИЧ-инфицированных (*CID* 1997; 24:1107; *CID* 1998; 26:91; *CID* 2005; 40:S152). У ВИЧ-инфицированных повышен риск энтерита и бактериемии, вызванных другими видами кампилобактерий (не *jejuni*), в том числе *Campylobacter coli*, *cineadi*, *fennelliae*, *laridis*, *fetus* и *upsaliensis*. Большинство лабораторий не располагают возможностью выявления этих возбудителей в посевах кала, однако, как правило, могут выявлять их в посевах крови.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: частый жидкий стул, может быть с примесью крови, лихорадка, количество лейкоцитов в кале может быть разным; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОЗ устанавливается на основании результатов посевов кала на *S. jejuni*; если предполагается найти в посевах кала другие виды кампилобактерий, следует предупредить об этом лабораторию. Обратите внимание, что для обнаружения видов кампилобактерий не-*jejuni* наиболее эффективны посевы крови.

ЛЕЧЕНИЕ (*CID* 2001; 32:331): ципрофлоксацин 500 мг внутрь х2 раза в сутки или азитромицин 500 мг внутрь х1 раз в сутки. Выбор препарата основывается на активности *in vitro*. При бактериемии следует рассмотреть вопрос о добавлении аминогликозида. Продолжительность курса лечения при легком и среднетяжелом течении составляет 7 дней; при бактериемии ≥ 2 недель.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE (см. стр. 401)

ВИРУСНЫЙ ЭНТЕРИТ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 15–30% ВИЧ-инфицированных с острой диареей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: острая диарея (жидкий стул), в одной трети случаев переходит в хроническую; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА. Наиболее часто вирусный энтерит вызывают норовирусы, аденовирусы, астровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы (*NEJM* 1993; 329:14); клинические лаборатории не располагают оборудованием для выявления этих вирусов. Норовирусная инфекция («зимняя рвотная болезнь», «зимний кишечный грипп») или «зимний вирусный гастроэнтерит») встречается наиболее часто как у ВИЧ-инфицированных, так и у лиц, не инфицированных ВИЧ.

ЛЕЧЕНИЕ. Поддерживающая терапия: регидратация; назначение препаратов, тормозящих перистальтику.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: обнаруживается у 25–40% ВИЧ-инфицированных пациентов с острой диареей.

ЭТИОЛОГИЯ: различные неинфекционные факторы; необходимо исключить побочные эффекты лекарственных препаратов (в том числе лактацидоз), погрешности в диете, синдром раздраженной кишки.

ДИАГНОЗ ставится при отрицательных результатах обследования, включая посевы кала, исследования кала на паразиты и яйца глистов и анализ кала на токсины *S. difficile*.

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

- Ципрофлоксацин 500 мг внутрь х2 раза в сутки.
- Офлоксацин 200–300 мг внутрь х2 раза в сутки или другой фторхинолон на протяжении 5 дней \pm метронидазол (*Arch Intern Med* 1990; 150:541; *Ann Intern Med* 1992; 117:202; *CID* 2001; 32:331).

Хроническая диарея

(Критерием стадии СПИДа служит развитие хронической диареи — более двух эпизодов неоформленного или жидкого стула в сутки в течение 30 и более суток.)

CRYPTOSPORIDIA (см. стр. 408)

CYTOMEGALOVIRUS (см. стр. 413)

ЕНТАМОЕВА HISTOLYTICA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом, однако, вероятно, ВИЧ-инфекция не увеличивает риск амебиоза (*Am J Trop Med Hyg* 2008; 75:565).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: колит; кровавый понос; спастические боли в животе; лейкоциты в анализе кала не определяются (в кале примесь крови); часты случаи бессимптомного носительства; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: исследование кала на паразиты и яйца глистов. Провести дифференциальную диагностику с непатогенной *E. dispar*. В большинстве случаев положительный результат лабораторного исследования кала на *Entamoeba* spp. обусловлен обнаружением *E. dispar* (*J Clin Microbiol* 2003; 41:5041; *Lancet* 2003; 361:1025).

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол, 500–750 мг внутрь или в/в х3 раза в сутки в течение 7–10 дней или тинидазол 2 г/сут внутрь в течение 3 дней, затем йодохинол, 650 мг внутрь х3 раза в сутки в течение 21 дня, или паромомицин, 500 мг внутрь х4 раза в сутки в течение 7 дней.

GIARDIA LAMBLIA

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: 1–3% случаев хронической диареи у больных СПИДом (ВИЧ-инфицированные — не единственная категория лиц, восприимчивых к этой инфекции) (*Braz JID* 2008; 12:115).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: энтерит; частый жидкий стул ± синдром мальабсорбции, вздутие живота; метеоризм; встречается при любом количестве лимфоцитов CD4.

ДИАГНОСТИКА: обнаружение антигенов лямблий в кале.

ЛЕЧЕНИЕ: метронидазол 250 мг внутрь х3 раза в сутки в течение 5 дней или тинидазол 2 г однократно.

ISOSPORA BELLI (см. стр. 423)

MICROSPORIDIA: ENTEROCYTOZOOM BIENEUSI ИЛИ ENTEROCYTOZOOM (SEPTATA) INTESTINALIS (см. стр. 426)

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (МАК-ИНФЕКЦИЯ) (см. стр. 428)

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ (НЕПАТОГЕННАЯ)

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: диагностируется у 20–30% больных СПИДом, страдающих хронической диареей и прошедших полное диагностическое обследование, включающее колоноскопию.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ: обычно частый жидкий стул небольшими порциями. Диарея либо проходит самостоятельно, либо поддается лечению препаратами, тормозящими перистальтику кишечника (*Gut* 1995; 36:283). Обычно не сопровождается значительной потерей веса и часто проходит самостоятельно.

ДИАГНОСТИКА. В биоптатах обнаруживается атрофия ворсин и гиперплазия крипт; эндоскопическое обследование ЖКТ с биопсией и с последующим исследованием биоптата, в том числе методом электронной микроскопии на микроспоридий, не обнаруживает какого-либо инфекционного возбудителя диареи (*C/D* 1992; 15:726). Данными гистологическими изменениями нельзя объяснить возникновение диареи,

поскольку они обнаруживаются и у ВИЧ-инфицированных, у которых нет симптомов со стороны ЖКТ (*Lancet* 1996; 348:379). Если у пациента персистирующая диарея с большим количеством каловых масс и не удается выявить возбудителя, следует исключить саркому Капоши или лимфому.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия (частый прием пищи небольшими порциями, щадящая диета, из рациона необходимо исключить кофеин и лактозу); атропин/дифеноксилат (*Ломотил*), лоперамид (*Имодиум*); пищевые добавки. Рекомендуются безглютеновая диета.

Эзофагит: см. таблицу 7.1 (см. стр. 478)

Таблица 7.1. Поражение пищевода у ВИЧ-инфицированных пациентов

	Кандидоз	ЦМВ-эзофагит	Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ	Афтозные язвы
См. также	Стр. 399	Стр. 413	Стр. 416	Стр. 471
Частота	50–70%	10–20%	2–5%	10–20%
Клинические проявления				
Дисфагия	+++	+	+	+
Боль при глотании	++	+++	+++	+++
Кандидоз полости рта и глотки	50–70%	<25%	<5%	<10%
Язвы полости рта	редко	нетипично	часто	нетипично
Боль	разлитая	локализованная	локализованная	локализованная
Лихорадка	нечасто	часто	нечасто	нечасто
Диагностика				
Эндоскопическое обследование	<ul style="list-style-type: none"> Обычно лечение назначают эмпирически Псевдомембранные бляшки; нити гриба могут прорасти всю толщу стенки пищевода 	<ul style="list-style-type: none"> Диагноз ставится на основании результатов биопсии Эритема, эрозии или язвы, одиночные или множественные, не сливающиеся, часто в дистальном отделе пищевода 	<ul style="list-style-type: none"> Диагноз ставится на основании результатов биопсии Эритема, эрозии или язвы, обычно небольших размеров, сливающиеся, неглубокие 	<ul style="list-style-type: none"> По внешнему виду и локализации язвы похожи на ЦМВ-инфекцию Для исключения ЦМВ и герпетической инфекции необходимо выполнить биопсию
Микробиологическое исследование	<ul style="list-style-type: none"> Соскоб: в препаратах, обработанных КОН или реактивом Шиффа (PAS-реакция), обнаруживаются дрожжевые клетки и псевдомиделий При подозрении на наличие у возбудителя резистентных свойств выполняются посевы с определением спектра чувствительности возбудителя 	<ul style="list-style-type: none"> Биопсия: внутриклеточные включения и/или выделение культуры возбудителя Гистологическое исследование биоптата + выделение культуры вируса позволяет поставить точный диагноз. Однако культуральное исследование не рекомендуется ввиду большого количества ложноположительных результатов 	<ul style="list-style-type: none"> Соскоб/биопсия: цитоплазматические включения и многоядерные гигантские клетки, выявление вируса с помощью флуоресцирующих антител и/или выделение культуры вируса 	<ul style="list-style-type: none"> Отрицательные результаты обследования на <i>Candida</i>, ЦМВ и вирус простого герпеса, а также отсутствие другого диагноза

Дополнительные сведения

- До начала эпохи ВААРТ симптомы поражения пищевода развивались у трети больных СПИДом (*Gut* 1989; 30:1033). Язвы пищевода, как правило, либо обусловлены ЦМВ-инфекцией (45%), либо представляют собой идиопатические (афтозные) язвы (40%). На долю ВПГ-инфекции приходится только 5% случаев поражения пищевода (*Ann Intern Med* 1995; 122:143).
- При проведении эндоскопии диагноз устанавливается в 70–95% случаев (*Arch J Med* 1991; 151:1567). Если у пациента наступило клиническое улучшение на фоне эмпирического противогрибкового лечения, то необходимости в подтверждении диагноза кандидозного эзофагита с помощью эзофагоскопии нет. Рентгенологическое исследование с барием позволяет установить диагноз только в 20–30% случаев.

3. При появлении симптомов со стороны пищевода необходимо исключить дисфагию, обусловленную побочными эффектами лекарственных препаратов (*Am J Med* 1988; 88:512), к числу которых относится зидовудин (*Ann Intern Med* 1990; 162:65), другие инфекции, в том числе *M. avium*, туберкулез, криптоспоридиоз, *P. jiroveci*, первичную ВИЧ-инфекцию (острый ретровирусный синдром), гистоплазмоз, а также опухоли, в том числе саркому Капоши и лимфому (*BMJ* 1988; 296:92; *Gastrointest Endosc* 1986; 32:96).
4. Для лечения кандидоза препаратом выбора является флуконазол, поскольку эффективность данного препарата подтверждена результатами исследований, его биодоступность при приеме внутрь более предсказуема, и у него меньше взаимодействий с другими лекарственными средствами по сравнению с альтернативными противогрибковыми препаратами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Следует исключить причины, не связанные с ВИЧ-инфекцией, особенно если количество лимфоцитов CD4 >200 кл⁻¹. Наиболее часто эзофагит обусловлен приемом определенных препаратов или пищевых продуктов, а также ГЭРБ (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью). У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 кл⁻¹ наиболее часто встречается кандидозный эзофагит, реже — афтозные язвы или герпетическое поражение (вирусом простого герпеса), и совсем редко поражение пищевода может быть вызвано туберкулезом, *M. avium*, гистоплазмозом, *P. jiroveci*, криптоспоридиозом, саркомой Капоши или лимфомой.

Болезни печени и поджелудочной железы

Дифференциальный диагноз при патологических измененных ПФП у ВИЧ-инфицированных (*JAMA* 2004; 292:243)

ГЕПАТИТ

- **Вирусный гепатит А:** острая инфекция (*CID* 2001; 32:297) (см. стр. 46–47).
- **Обострение вирусного гепатита В** (у носителей HBsAg) (см. стр. 481 и стр. 140):
 1. Отмена TDF, ЗТС, FTC (*J Hepatol* 1998; 29:306; *JID* 2002; 186:23).
 2. Возникновение резистентности вируса гепатита В к FTC или ЗТС, реже к TDF
 3. Восстановление иммунной системы.
- **Вирусный гепатит С** (см. стр. 486).

ЗЛУОПТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ ИЛИ ДРУГИМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ (*JAIDS* 2001; 27:4426).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: алкогольный и неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, саркоидоз.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ацетаминофена (*CID* 2004; 38:565), антиретровирусных препаратов (см. стр. 139, а также далее), изониазида, статинов и т. д.

РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ: фенитоин, абакавир, ТМП-СМК, невирапин.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, ВКЛЮЧАЯ МАК-ИНФЕКЦИЮ И ЦМВ-ИНФЕКЦИЮ (*Am J Gastroenterol* 1988; 83:1)

ВААРТ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЕПАТИТ

- Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (*JAIDS* 2001; 27:426; *CID* 2004; 38:S65) (см. стр. 499).
- Лекарственный гепатит на фоне приема невирапина (см. стр. 320).
- Бессимптомное повышение активности трансаминаз в 2 и более раз по сравнению с верхней границей нормы (трансаминаит) на фоне приема ИП и ННИОТ наблюдается у 15–30% пациентов; у ВИЧ-инфицированных носителей вируса гепатита С риск в 2 раза выше (*CID* 2002; 34:831; *JAMA* 2000; 283:74; *Hepatology* 2002; 35:182). Факторами риска развития лекарственного гепатита также являются почечная недостаточность и тромбоцитопения (*JAIDS* 2006; 43:320).
- Жировая дистрофия печени (стеатоз): чаще всего развивается на фоне приема d4T, реже на фоне приема AZT и ddI; обычно сочетается с лактацидозом (см. стр. 130).

Коррекция доз антиретровирусных препаратов: см. таблицу 7.2

Таблица 7.2. Коррекция доз антиретровирусных препаратов у пациентов с печеночной недостаточностью

Класс антиретровирусных препаратов	Коррекция доз АРВ препаратов* (ШЧП = кол-во баллов по шкале Чайлда-Пью, см. стр. 165)
НИОТ	ABC — ШЧП 5–6: 200 мг х2 раза в сутки; ШЧП >7: противопоказан
ННИОТ	EFV — применять с осторожностью; NVP — нет данных, однако не назначать при среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности; ETR — стандартная доза при ШЧП <10; при ШЧП ≥10 нет данных
ИП	ATV — ШЧП 7–9: 300 мг х1 раз в сутки; ШЧП ≥10 противопоказан; DRV — противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности; FPV — ШЧП 5–8: 700 мг х2 раза в сутки; >9: противопоказан; IDV — 600 мг каждые 8 часов при легкой и среднетяжелой почечной недостаточности; LPV/r, NFV, RTV и SQV: рекомендации по коррекции доз отсутствуют, при печеночной недостаточности применять с осторожностью
Ингибиторы слияния	ENF — рекомендации по коррекции дозы отсутствуют
Антагонисты рецепторов CCR5	MVC — рекомендации по коррекции дозы отсутствуют; при печеночной недостаточности концентрация препарата в крови повышается
Ингибиторы интегразы	RAL — коррекция дозы не требуется

* На основании аннотаций, вкладываемых в упаковку препаратов; ШЧП = шкала Чайлда-Пью (см. стр. 165)

Холангиопатия у больных СПИДом (*Dig Dis* 1998; 16:205)

ЭТИОЛОГИЯ. Если удастся выявить возбудителя, то наиболее часто обнаруживается *Cryptosporidium* (см. стр. 408). Также холангиопатию могут вызывать микроспоридии, ЦМВ и *Cyclospora*. В 20–40% случаев устанавливается диагноз идиопатической холангиопатии.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ: относительно редкое заболевание, преимущественно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Боль в верхнем правом квадранте живота, изменения ПФП, типичные для холестаза. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА. Высокая активность щелочной фосфатазы, зачастую превышающая верхнюю границу нормы в 8 и более раз. Прогноз заболевания зависит от уровня активности этого фермента. Обычно для установления диагноза проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) (метод выбора); специфичность ультразвукового исследования составляет 75–95%.

ЛЕЧЕНИЕ. Самую большую роль в лечении этих пациентов играет ВААРТ. Лечение также зависит от причины заболевания. Если обнаружен возбудитель — необходимо лечить соответствующую инфекцию (ЦМВ, *Cyclospora*). Обычно выполняется механическое расширение суженных желчных протоков и/или папиллотомия.

Вирусные гепатиты

Таблица 7.3. Вирусные гепатиты

Тип	Доля лиц, имеющих антитела к вирусу гепатита*	Инкубационный период	Диагностика	Течение заболевания
Пути передачи				
А	<ul style="list-style-type: none"> Фекально-оральный; с пищей; в 50% случаев источник инфекции неизвестен Иммунитет против вируса гепатита А есть у 40–50% населения в целом Острое течение: 50% случаев 	15–50 дней	<ul style="list-style-type: none"> Острая инфекция: IgM к вирусу гепатита А О перенесенном гепатите А или проведенной вакцинации против гепатита А свидетельствует факт наличия антител к вирусу гепатита А (IgG) 	<ul style="list-style-type: none"> Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом в 0,8% случаев; у больных сочетанной инфекцией вирусами гепатитов А и С фульминантная форма развивается в 15% случаев Очень высокая активность АЛТ/АСТ Самоизлечение в >99%

				случаев
				<ul style="list-style-type: none"> Не переходит в хроническую форму
В	<p>Передается при контакте с кровью, при половых контактах, перинатальным путем</p> <ul style="list-style-type: none"> Доля лиц, имеющих антитела к HBsAg: 90% лиц, вакцинированных против гепатита В менее 10 лет назад; 3–14% населения в целом; 60–80% ПИН; 35–80% МСМ Доля лиц, у которых обнаруживается HBsAg (хронический гепатит В): 0,1–0,2% населения в целом; 6–17% МСМ; 7–10% ПИН; 13% иммигрантов из регионов с высокой распространенностью гепатита В; 6–14% ВИЧ-инфицированных (в США) 	45–160 дней	<ul style="list-style-type: none"> Острая инфекция: HBsAg + антитела класса IgM к HBcAg Хроническая форма: HBsAg в течение 6 месяцев + антитела класса IgG к HBcAg Поствакцинальный иммунитет: антитела к HBsAg 	<ul style="list-style-type: none"> Фульминантный гепатит (молниеносная форма) с летальным исходом: 1,4% случаев Хронический гепатит: 6% случаев среди населения в целом и 10–15% случаев среди больных СПИДом
С	<p>Контакт с кровью (чаще, чем при половых контактах и перинатальным путем)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,8% населения в целом 60–90% ПИН 60–90% больных гемофилией 2–8% МСМ 	15–50 дней	<ul style="list-style-type: none"> Антитела к ВГС методом ИФА + определение РНК ВГС (количественным методом) 	<ul style="list-style-type: none"> Острый гепатит С переходит в хроническую форму в 80% случаев В течение 20 лет цирроз печени развивается у 10–15% больных; риск прогрессирования заболевания выше у ВИЧ-инфицированных и у лиц, злоупотребляющих алкоголем Вирусный гепатит С практически не влияет (или оказывает незначительное влияние) на величину риска прогрессирования ВИЧ-инфекции

* Среди взрослого населения США.

Гепатит В (*Hepatology* 2007; 45:507)

ДИАГНОСТИКА. Если HBsAg обнаруживается в крови пациента в течение ≥ 26 недель, это означает, что гепатит перешел в хроническую форму (см. [стр. 54](#)).

Таблица 7.4. **Диагностика гепатита В**

Статус	HBsAg	Антитела к HBsAg	Антитела к HBcAg	HBеAg	Антитела к HBеAg	Вирусная нагрузка
Инкубационный период	+	–	–	+/-	–	Низкая
Острый гепатит В	+	–	+	+	–	Высокая
Неактивная форма	+	–	+	–	+	Низкая
Хронический гепатит	+	–	+	+/-	–	Высокая/низкая
Выздоровление	–	+	+	–	+	Отрицательный результат
Поствакцинальный иммунитет	–	+	–	–	–	Отрицательный результат
Латентная форма	–	–	+	–	–	Высокая/низкая

* Для иммунной защиты необходим титр антител ≥ 10 МЕ/л

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В. Вирус гепатита В передается так же, как ВИЧ — через кровь, половым и перинатальным путем. Первичная инфекция вирусом гепатита В у взрослых протекает, как правило, субклинически, и заканчивается в большинстве случаев выздоровлением, однако в 6% случаях развивается хрониче-

ская инфекция, определяемая как персистенция HBsAg в течение 6 месяцев. Доля взрослых жителей США, у которых в крови обнаруживается HBsAg, составляет приблизительно 0,2%; этот показатель выше среди MSM, ПИН, лиц, имеющих несколько половых партнеров, и иммигрантов, приехавших из регионов, эндемичных по гепатиту В (Африка, Юго-Восточная Азия и Восточная Европа). Доля носителей HBsAg среди ВИЧ-инфицированных в США и Европе составляет 6–14% (*JAIDS* 1991; 4:416; *JID* 1991; 163:1138; *Topics HIV Med* 2007; 15:163). В некоторых странах, эндемичных по гепатиту В, показатели частоты сочетанной инфекции ВИЧ и ВГВ намного выше (*AF J Med Sci* 2006; 35:337).

Течение нелеченого хронического гепатита В как моноинфекции бывает разным. Примерно у 25% вирусносителей наблюдается персистирующая репликация вируса, при которой в сыворотке крови обнаруживается HBeAg и высокий уровень ДНК ВГВ (как правило, >20 000 МЕ/мл) и для которой характерно прогрессирующее повреждение печени с переходом в цирроз и риск развития гепатоцеллюлярного рака. У других развивается спонтанная ремиссия со снижением уровня ДНК ВГВ и сероконверсией (исчезновением HBeAg и появлением антител к HBeAg). При моноинфекции сероконверсия происходит с частотой примерно 10% в год, однако у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В сероконверсия наблюдается значительно реже (*Ann Intern Med* 1981; 94:744; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:936). У пациентов, у которых в крови не определяется HBeAg, уровни ДНК ВГВ ниже, однако у некоторых из них наблюдается прогрессирующий гепатит с уровнем ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл либо прогрессирующий тяжелый HBeAg-отрицательный гепатит. Внепеченочные осложнения гепатита В развиваются относительно редко и включают гломеруло-нефрит, узелковый полиартериит и васкулит.

ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на течение гепатита В:

- У ВИЧ-инфицированных значительно выше риск перехода гепатита В в хроническую форму после острой инфекции (10–15%).
- У ВИЧ-инфицированных выше уровни ДНК ВГВ и частота обнаружения HBeAg, которые являются факторами риска тяжелого повреждения печени и развития гепатоцеллюлярного рака (*JAMA* 2006; 295:65; *CID* 2003; 37:1678; *Lancet* 2002; 360:1921; *JAIDS* 1991; 4:416). Возможно, этим объясняется возрастание риска смерти от печеночной недостаточности при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции в 19 раз в когортном исследовании MACS (*Lancet* 2002; 360:1921).
- Лечение обеих инфекций осложняется наличием у препаратов перекрестной активности и риска формирования резистентности к нуклеозидным аналогам — 3ТС, FTC, TDF и ETV (антекавиру).

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

- **Скрининговое обследование по гепатиту В:** HBsAg, антитела к HBsAg и HBeAg (см. таблицу 7.7, [стр. 483](#)).
- **Начальное обследование** (при наличии в крови HBsAg):
 - **Репликация ВГВ:** HBeAg, антитела к HBeAg и ДНК ВГВ
 - **Показатели функции печени:** АЛТ, альбумин, билирубин, протромбиновое время, клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов
 - **Наличие сопутствующей инфекции:** антитела к ВГС и антитела к ВГА
- **Наблюдение при отсутствии лечения гепатита В:** показатели функции печени каждые 6 месяцев (АЛТ, альбумин, билирубин, протромбиновое время, клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов). Учитывая риск развития гепатоцеллюлярного рака, некоторые специалисты рекомендуют каждые 6 месяцев определять уровень альфа-фетопротеина или выполнять ультразвуковое исследование печени (*Hepatology* 2001;34:1225), однако эффективность этой стратегии неясна и наилучший скрининговый метод не установлен; в «Руководстве NIH/CDC/IDSA 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (<http://AIDSinfo.nih.gov>) таких рекомендаций нет.

ТЕРМИНОЛОГИЯ (см. таблицу 7.4)

- **Хронический гепатит В:** обнаружение в крови HBsAg дважды с интервалом в 6 месяцев

- **Неактивное носительство:** наличие в крови HBeAg при отсутствии HBeAg, низкий уровень ДНК ВГВ в плазме крови (<20 000 МЕ/мл) и нормальный уровень активности АЛТ. Прогноз благоприятный, однако существует риск реактивации и развития гепатоцеллюлярного рака (*J Med Virol* 2005; 77:173; *Semin Liver Dis* 2005; 25:143).
- **Серореверсия по HBeAg:** исчезновение HBeAg и появление антител к HBeAg. При моноинфекции серореверсия происходит с частотой примерно 10% в год; данных по серореверсии у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В нет; предположительно, у таких пациентов серореверсия происходит реже (*Ann Intern Med* 1981; 94:744).
- **Реактивация или обострение гепатита В:** может развиваться спонтанно, на фоне иммуносупрессии или химиотерапии. Как правило, проявляется повышением активности АЛТ. Дифференциальную диагностику следует проводить с лекарственной гепатотоксичностью, сопутствующей инфекцией вирусами гепатитов А, С или D, обострением гепатита В на фоне отмены препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В (ЗТС, FTC, TDF), формированием резистентности вируса гепатита В к ЗТС/FTC или TDF и т. д.), алкогольным поражением печени и т. д. (*C/D* 1999; 28:1032; *JAMA* 2000; 283:2526)

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ (см. таблицы 7.5–7.8)

- **Отрицательные результаты скринингового обследования на гепатит В:** пациентами с отрицательными результатами анализов на HBeAg и антитела к HBeAg следует вакцинировать против гепатита В (см. [стр. 66](#)). В отношении пациентов, у которых обнаруживаются только антитела к HBeAg, мнения расходятся, однако некоторые специалисты рекомендуют таким пациентам вакцинацию против гепатита В (*JID* 2005; 191:1435).
- **ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом В** следует 1) убеждать либо отказаться от потребления алкоголя, либо его ограничить; 2) вакцинировать против гепатита А, особенно если количество лимфоцитов CD4 >200 кл¹; 3) обследовать для выявления показаний к лечению гепатита В; 4) лечить ВИЧ-инфекцию с использованием схем АРТ, которые включают нуклеозидные аналоги, обладающие активностью против вируса гепатита В (см. ниже); 5) предупреждать о риске передачи вируса гепатита В, в том числе о необходимости использования барьерных методов контрацепции; 6) убеждать в необходимости обследования лиц, находившихся в эпидемиологически значимом контакте с пациентом, для выявления показаний к вакцинации против гепатита В.
- **Лечение гепатита В:** при наличии показаний к лечению гепатита В (см. «Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (<http://AIDSinfo.nih.gov>)) (см. ниже).
- **Цель лечения:** замедлить рост показателей заболеваемости и смертности, связанных с гепатитом В. У HBeAg (+) пациентов цель лечения состоит в достижении сероконверсии (появлении антител к HBeAg и исчезновении HBeAg) и снижении концентрации ДНК ВГВ до неопределяемого уровня. У HBeAg (-) пациентов с повышенным уровнем ДНК ВГВ цель лечения состоит в достижении устойчивой супрессии вируса; рекомендации по продолжительности лечения отсутствуют; терапия может проводиться сколь угодно долго или пожизненно.
- **Показания к лечению гепатита В** («Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (<http://AIDSinfo.nih.gov>)):
 1. HBeAg (+) + ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ
 2. HBeAg (-) + ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ
 3. Некоторые специалисты рекомендуют проводить лечение гепатита В всем ВИЧ-инфицированным пациентам с определяемым уровнем ДНК ВГВ, поскольку для ВИЧ-инфицированных характерно более быстрое прогрессирование гепатита В. Настоятельность этой рекомендации увеличивается при наличии повышенной активности АЛТ или при обнаружении признаков фиброза или воспаления в биоптате печени.

Таблица 7.5. Лечение гепатита В у ВИЧ-инфицированных (Руководство NIH/CDC/IDSA 2008 года)

Категория ВИЧ-инфицированных	Лечение гепатита В
Получающие ВААРТ	Не получающие ЗТС и FTC: ЗТС 300 мг/сут или FTC 200 мг/сут + TDF 300 мг/сут Получающие ЗТС или FTC + определяемый уровень ДНК ВГВ 1. Не получающие TDF; добавить TDF к ЗТС (или FTC) или 2. адефовир 10 мг/сут + ЗТС (или FTC) или 3. энтекавир 1 мг/сут; если вирусная нагрузка ВИЧ <50 копий/мл + отсутствие мутации YMDD у вируса гепатита В Продолжительность лечения: не определена
Не получающие ВААРТ и нуждающиеся в лечении гепатита В	НВeAg (-) и ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл: адефовир 10 мг/сут или пегилированный интерферон НВeAg (+), АЛТ ↑, ДНК ВГВ >20 000 МЕ/мл: пегилированный интерферон альфа-2а 180 мг в неделю подкожно в течение 48 недель
Получающие ВААРТ + отсутствие показаний к лечению гепатита В	TDF/FTC или TDF/ЗТС, применять TDF, FTC или ЗТС только в комбинации со вторым препаратом, обладающим активностью против вируса гепатита В

Таблицы 7.6 и 7.7. Рекомендации Нью-Йоркского Института по изучению СПИДа по лечению гепатита В у ВИЧ-инфицированных (июнь 2008 г.; www.hivguidelines.org)

ТАБЛИЦА 7.6. Показания к лечению:

Рассматривать возможность лечения гепатита В при определяемой вирусной нагрузке ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл у пациентов с повышенным уровнем активности АЛТ и признаками фиброза или воспаления в биоптате печени.

ТАБЛИЦА 7.7. Лечение

1. Назначить ВААРТ независимо от количества лимфоцитов CD4; схема ВААРТ должна включать два препарата, обладающих активностью против вируса гепатита В.
2. Предостережения

- Прекращение медикаментозной терапии гепатита В или ВИЧ-инфекции: крайне нежелательно, однако при возникновении такой необходимости отслеживать уровень активности АЛТ
- Замена схемы АРТ: продолжать прием препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В
- Препараты: назначать TDF + ЗТС или FTC (как правило, TDF/FTC), при отсутствии противопоказаний (почечная недостаточность или фульминантный гепатит)
- Лечение гепатита В без антиретровирусных препаратов: пегилированный интерферон альфа-2а 180 мг в неделю в течение 48 недель. Не назначать монотерапию ЗТС, FTC, телбивудином, энтекавиром или адефовиром
- Цирроз: риск угрожающего жизни гепатита при восстановлении иммунной системы и исходном количестве лимфоцитов CD4 <200 кл¹. Рассмотреть возможность добавления к терапии адефовира, однако данная рекомендация спорна
- Гепатоцеллюлярный рак: при повышенном риске развития гепатоцеллюлярного рака определять альфа-фетопротеин (АФП) каждые 3–6 месяцев или получать изображения ткани печени ежегодно (КТ, МРТ, УЗИ); при циррозе печени получать изображения ткани печени каждые 6 месяцев.
- Наблюдение

Исследование	Частота
НВeAg и антитела к НВeAg	При начальном обследовании и каждые 3–6 месяцев, если НВeAg(+)
АЛТ	Каждые 3–6 месяцев
ДНК ВГВ	Несколько измерений подряд, если <2000 МЕ/мл + НВeAg+ повышенная активность АЛТ. На фоне терапии измерять каждые 3–6 месяцев
Протромбиновое время, МНО, АСТ, тромбоциты	При начальном обследовании и каждые 6 месяцев
АФП	При начальном обследовании и каждые 3–6 месяцев при повышенном риске гепатоцеллюлярного рака
Биопсия печени	В случае откладывания начала лечения гепатита В и при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГВ/ВГС

Таблица 7.8. Лечение гепатита В (приведено с изменениями из *Lancet Infect Dis* 2005; 5:374; *CID* 2006; 43:904; *Gastro Hepatol* 2008; 23:699)

Препарат	ВИЧ	ВГВ	Дополнительные сведения
Интерферон* 5 МЕ/сут или 10 МЕ 3 раза в неделю в течение 16–48 недель	+	+	Ограниченный опыт применения при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита В. У ВИЧ-инфицированных меньше частота ответа на лечение; предпочтительнее применять пегилированный интерферон (<i>J Virol Hepat</i> 2003; 10:298).
Пегинтерферон альфа 2a: 180 мкг подкожно 1 раз в неделю в течение 48 недель	+	+++	Наиболее эффективен у пациентов с HBeAg (+), АЛТ >2х ВГН и ДНК ВГВ <20 000 МЕ/мл. Возможные преимущества: возможно полное излечение от гепатита В, отсутствие риска формирования резистентности у ВИЧ или ВГВ, конечная продолжительность лечения (<i>NEJM</i> 2005; 352:2682). Недостатки: токсическое действие и индуцированное интерфероном снижение количества лимфоцитов CD4 (<i>Nat Med</i> 2008; 82:1870). Применять с осторожностью (<i>AIDS</i> 2004; 18:F21).
Энтекавир* Не получавшим ранее ЗТС: 0,5 мг/сут внутрь Получавшим ранее ЗТС: 1,0 мг/сут внутри	+	++	Назначать высокую дозу (1,0 мг) получавшим или получающим ЗТС пациентам и пациентам с установленной резистентностью вируса к ЗТС. Для возникновения резистентности к энтекавиру необходимы три мутации: rt180M, rt204V и rt184 G/S (или rt202L, или rt250 V) (<i>Antimicrob Ag Chemother</i> 2004; 48:3498). Эти мутации также обеспечивают резистентность к ЗТС, по этой причине рекомендуется назначать более высокую дозу энтекавира пациентам, принимавшим или принимающим ЗТС или FTC. Энтекавир обладает активностью против ВИЧ, способен приводить к селекции мутации M184V и не должен применяться в качестве монотерапии гепатита В у пациентов, у которых не достигнута полная супрессия репликации ВИЧ (<i>NEJM</i> 2007; 356:2614).
Адефовир* 10 мг/сут внутрь	±	++	Активен против ВИЧ, но не в применяющихся дозах. Мутации резистентности — rt236T и rt181V (<i>Gastroenterology</i> 2006; 131:1743). Эти мутации обеспечивают частичную перекрестную резистентность к TDF и ЗТС. Вероятность возникновения этих мутаций существенно уменьшается, если адефовир применяется в комбинации с ЗТС (<i>Gastroenterology</i> 2007; 133:1445).
Ламивудин* 300 мг/сут внутрь	++	++	YMDD-штаммы с резистентностью к ЗТС/FTC возникают с частотой 21% через год от начала лечения, 30% через 2 года от начала лечения и 94% через 4 года от начала лечения (<i>AIDS</i> 2006; 20:863; <i>CID</i> 2003; 37:1678). Возникновение резистентности часто сопровождается обострением гепатита. Пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ из-за риска формирования резистентности вируса ЗТС или FTC следует всегда назначать в комбинации с TDF.
Эмтрицитабин 200 мг/сут внутрь	++	++	Не одобрен FDA для лечения гепатита В. Предполагается, что FTC по активности и частоте возникновения вирусной резистентности аналогичен ЗТС.
Тенофовир* 300 мг/сут внутрь	+	++	Обладает хорошей противовирусной активностью <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (<i>NEJM</i> 2003; 348:177). TDF превосходит адефовир по активности против вируса гепатита В (неопределяемая вирусная нагрузка ДНК ВГВ через 48 недель лечения у 91% пациента против 56% пациентов) (<i>Hepatology</i> 2007; 46 Suppl 4:80A). Сейчас этот препарат одобрен FDA для лечения гепатита В.
Телбивудин* 600 мг/сут внутрь	—	+	Превосходит ламивудин, адефовир и энтекавир по активности против ВГВ. К сожалению, у телбивудина и ламивудина есть общие мутации резистентности, поэтому результаты применения комбинации этих препаратов в клиническом исследовании были неудовлетворительными (<i>Gastroenterology</i> 2005; 129:528). Этот препарат не обладает активностью против ВИЧ <i>in vitro</i> , однако клинический опыт его применения ограничен и есть опасения в отношении риска формирования резистентности (<i>Gastro Hepatol</i> 2008; 23: 699).

* Одобрен FDA для лечения гепатита В.

- **Наблюдение за эффективностью лечения:** определять активность АЛТ и уровень ДНК ВГВ каждые 3 месяца. Определяемый уровень ДНК ВГВ через 6 месяцев терапии, как правило, указывает на неэффективность лечения и необходимость изменения схемы терапии (*AIDS Rev* 2007; 9:40).

Гепатит С (см. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1283)

ДИАГНОСТИКА. Стандартным лабораторным тестом на гепатит С служит иммуноферментный анализ на антитела к вирусу гепатита С, положительные результаты которого подтверждаются обнаружением РНК ВГС; при отрицательном результате исследования на РНК ВГС его следует повторить через 6 месяцев, поскольку вирусемия может быть непостоянной. Ложноотрицательные результаты серологического

обследования при применении тест-систем третьего поколения крайне редки; если врач подозревает гепатит С на основании повышенной активности трансаминазы, но антитела к ВГС не обнаруживаются, следует выполнить анализ на РНК ВГС (*Clin Liver Dis* 2003; 7:179). Ложноотрицательные результаты скринингового теста на антитела к ВГС наиболее часто наблюдаются при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹. В отличие от ВИЧ, уровень вирусной нагрузки ВГС не коррелирует с темпом прогрессирования гепатита.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Самое последнее эпидемиологическое исследование распространенности вирусного гепатита С национального масштаба в США (NHANES) было проведено в 1999–2002 годах (*Ann Intern Med* 2006; 144:705). Тогда было обнаружено, что антитела к вирусу гепатита С есть у 1,6% населения США или почти у 4 миллионов человек, из которых 3,2 миллиона составляют больные хроническим гепатитом С. Наибольшему риску подвержены ПИН, доля которых среди инфицированных составляет 54% (*CID* 2005; 40:951). По данным эпидемиологического исследования CIDUS III, проведенного в США с 2002 по 2004 гг., у 35% ПИН в крови обнаруживаются антитела к вирусу гепатита С (*CID* 2008; 46:1852). Частота обнаружения антител к ВГС коррелирует с количеством лет употребления наркотиков; отношение шансов составляет 1,09 на каждый год, начиная со второго года употребления. Общая распространенность вирусного гепатита С составляет 3% или 170 миллионов человек. Сочетанная инфекция вирусом ВИЧ и вирусом гепатита С встречается часто, поскольку оба вируса передаются одинаково: с кровью, при половом контакте и перинатальным путем (*J Hepatol* 2006; 44:Suppl. S6; *AIDS* 2005;19:969; *CID* 2007; 44:1123). Однако вероятности передачи вирусов каждым из этих путей очень сильно различаются (см. ниже).

**Частота передачи ВИЧ и вируса гепатита С
(при отсутствии лечения или профилактики)**

	ВИЧ	Вирус гепатита С
Укол инфицированной иглой	0,3%	3%
Передача вируса в дискордантных парах	13% в год	3% в год
Перинатальный путь передачи	20–30%	2–5%

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С. Острый гепатит С развивается через 2–12 недель после инфицирования вирусом гепатита С; через 2–8 недель уровень активности АЛТ обычно превышает верхнюю границу нормы в 10–20 раз, РНК ВГС начинает обнаруживаться через 1–2 недели, а антитела к ВГС появляются через 6–8 недель (*Am J Gastroenterol* 2008; 103:1283). Примерно в 20–30% случаев появляются симптомы заболевания, как правило, через 6–8 недель. Спонтанное выздоровление наступает в 20–40% случаев; если РНК ВГС продолжает обнаруживаться спустя ≥6 месяцев после инфицирования, то устанавливается диагноз хронического гепатита С.

У 5–25% больных хроническим гепатитом С в течение 20 лет от начала заболевания формируется цирроз печени; после появления цирротических изменений вероятность развития печеночной недостаточности составляет 1–2% в год, а гепатоцеллюлярного рака — 1–7% в год (*NEJM* 1995; 332:1463; *NEJM* 1992; 327:1906; *NEJM* 1999; 340:1228; *Gastroenterology* 1997; 112:463). В США гепатит С обнаруживается примерно у 15–30% ВИЧ-инфицированных (*Sex Trans Infect* 2004; 80:326; *World J Gastroenterol* 2007; 13:2436); при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС отмечается более низкая частота спонтанного излечения, более высокий уровень вирусной нагрузки ВГС и трехкратное повышение риска развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного рака, чем при моноинфекции вирусом гепатита С (*CID* 2001; 33:240; *Lancet* 1997; 350:1425; *JID* 1996; 174:690; *Blood* 1994; 84:1020; *JID* 2000; 181:844; *JAIDS* 1993; 6:602; *JID* 1999; 179:1254; *CID* 2001; 22:562; *JID* 2001; 183:1112; *CID* 2004; 38:128). Другие факторы, повышающие вероятность более быстрого прогрессирования вирусного гепатита С, включают принадлежность к мужскому полу, потребление алкоголя более 50 г/сут, возраст старше 35 лет и низкое количество лимфоцитов CD4 (*CID* 2004; 38:128). Гепатит С практически не влияет (или

оказывает незначительное влияние) на прогрессирование ВИЧ-инфекции и осложняющих ее заболеваний, а также не влияет на эффективность ВААПТ (*JAMA* 2002; 288:199). В нескольких исследованиях была установлена статистически значимая разница между показателями смертности лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С и лиц только с ВИЧ-инфекцией, однако частично это наблюдение объясняется потреблением инъекционных наркотиков, которое в большей степени характерно для лиц с сочетанной инфекцией (*JAIDS* 2003; 33:365). По данным обзора, сделанного сотрудниками сети медицинских учреждений при Управлении по делам ветеранов США, у лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С цирроз печени развивается в 10 раз, а рак печени в 5 раз чаще, чем у лиц только с гепатитом С (*Arch Intern Med* 2004; 164:2349). Частота развития цирроза печени в эпоху ВААПТ увеличилась в 19 раз. С другой стороны, результаты множества исследований свидетельствуют о том, что ВААПТ уменьшает частоту развития фиброза печени, связанного с гепатитом С, у пациентов с сочетанной инфекцией (*J Hepatol* 2006; 44:47; *CID* 2006; 42:262; *Antivir Ther* 2006; 11:839; *Lancet* 2003; 362:1708).

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СХЕМЫ ВААПТ: см. стр. 139. Прием антиретровирусных препаратов, особенно ингибиторов протеазы, увеличивает риск бессимптомного повышения уровней активности печеночных трансаминаз у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С (*JAMA* 2000; 283:74; *AIDS* 2000; 14:2895; *JAIDS* 2001; 27:426). Тем не менее, согласно результатам крупного когортного исследования с участием лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, активность трансаминаз часто спонтанно возвращается к норме даже при продолжении приема ИП, при этом не было зарегистрировано ни одного случая развития необратимой печеночной недостаточности (*JAMA* 2000; 283:74). Результаты ретроспективного анализа данных 5272 ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых 48% были больны хроническим гепатитом В или С, показали, что показатели частоты повышения уровня активности трансаминаз у пациентов, получавших ВААПТ, и у пациентов, не получавших ВААПТ, были сопоставимы (*AIDS* 2007; 21:599). Четко сформулированных рекомендаций по подбору схем антиретровирусной терапии пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С не существует, хотя широко применяется рекомендация об отмене гепатотоксичных антиретровирусных препаратов в случае появления клинических симптомов гепатита, или если уровень активности какой-либо из печеночных трансаминаз превышает либо в 5 раз верхнюю границу нормы, либо в 3,5 раза уровень активности перед началом лечения. У большинства пациентов, у которых степень повышения активности трансаминаз соответствует 3–4 степени тяжести лекарственного гепатита, клинические симптомы отсутствуют (*JID* 2002; 186:23). В этих случаях необходимо исключить другие причины поражения печени (гепатиты А и В, оппортунистические инфекции, алкогольное поражение печени, прием других гепатотоксичных препаратов), после чего отменить прием антиретровирусных препаратов, если не была найдена другая причина, которую можно устранить. Если после отмены АРТ уровень активности АЛТ не меняется или возрастает, следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени и начала терапии гепатита С. Если же уровень активности АЛТ снижается, назначают новую схему АРТ и тщательно следят за изменениями активности АЛТ на фоне лечения. Невирапин — единственный антиретровирусный препарат, который многие специалисты относят к числу противопоказанных пациентам с заболеваниями печени, включая сочетанную инфекцию вирусом гепатита С, однако нет данных, подтверждающих, что вирус гепатита С играет какую-либо роль в развитии некроза печени, который относится к числу побочных эффектов этого препарата (*Lancet* 2004; 363:1253; *JAIDS* 2004; 36:772). Пациентам с заболеваниями печени следует назначать с осторожностью TPV/r и DRV/r.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВЫВАЕТСЯ НА СЛЕДУЮЩИХ ПОЛОЖЕНИЯХ: не установлено, способствует ли ВААПТ замедлению прогрессирования гепатита С, и также не установлено, способствует ли лечение гепатита С замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции (клинические стандарты DHHS 2008 г. и руководство NIH/CDC/DSA по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков) (<http://AIDSinfo.nih.gov>).

- **Всех пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С** необходимо
 - 1) убедить отказаться от употребления алкоголя или по крайней мере ограничить его потребление до <20–50 г спирта в неделю (т. е. не более 2–5 стандартных доз);
 - 2) лечить без применения гепатотоксических препаратов, в том числе препаратов железа (при отсутствии дефицита железа) и ацетаминофена (парацетамола) в дозах >2 г/сут;
 - 3) информировать о мерах профилактики передачи обеих инфекций (использование презервативов и отказ от использования общих игл);
 - 4) вакцинировать против гепатита В и гепатита А при наличии восприимчивости;
 - 5) обследовать для оценки степени тяжести поражения печени и необходимости начала лечения;
 - 6) при наличии ВИЧ-инфекции рассматривать как кандидатов для начала ВААПТ независимо от количества лимфоцитов CD4 (в рекомендациях IAS-USA по началу АРТ наличие гепатита С является относительным показанием к началу АРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 > 350 мкл⁻¹) (JAMA 2008; 300:555); и 7) по возможности обследовать на гепатоцеллюлярный рак каждые 6–12 месяцев, либо выполняя ультразвуковое исследование, либо определяя уровень альфа-фетопротеина (АФП) (хотя следует отметить, что польза от измерений уровня АФП для скрининга на гепатоцеллюлярный рак не доказана).
- **Оценка тяжести вирусного гепатита С**
 - **Количественное определение уровня РНК ВГС методами ОТ-ПЦР или рДНК:** по результатам этого анализа нельзя сделать прогноз о развитии заболевания, однако он позволяет спрогнозировать ответ на терапию и применяется для отслеживания эффективности проводимого лечения.
 - **Генотипирование ВГС:** позволяет спрогнозировать ответ на терапию и определить эффективную дозу рибавирина.
 - **Печеночные трансаминазы:** следует отметить, что уровни активности АЛТ и АСТ колеблются и могут быть в пределах нормы даже при выраженном поражении печени (*Gastroenterology* 2003;124:97).
 - **КТ или УЗИ печени** для выявления гепатоцеллюлярного рака.
 - **Оценка морфологических изменений паренхимы печени (стадии фиброза)** включает биопсию печени (инвазивная процедура, возможны ошибки при заборе образца ткани), эластография при помощи аппарата *FibroScan* (новая методика, не везде доступна) и оценку по балльным шкалам исхода из результатов лабораторных анализов (доступны повсеместно, однако различаются по чувствительности и специфичности) (*Hepatology* 2006; 43:1317; *AIDS* 2003; 17:721; *JAIDS* 2005; 40:538; *JAIDS* 2006; 41:175; *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:827; *Liver Int* 2008; 28:486; *Clin Chim Acta* 2007; 381:119; *Intervirol* 2008; 51 Suppl 1:11 и 27; *J Hepatol* 2008; 48:835).
- **Показания к лечению гепатита С** (при отсутствии противопоказаний к лечению пегинтерфероном и (или) рибавирином):
 - Генотип ВГС 2 или 3
 - Генотип ВГС 1 при низком уровне РНК ВГС (<800 000 МЕ/мл)
 - Выраженный фиброз печени (мостовидный фиброз или цирроз)
 - Стабильное течение ВИЧ-инфекции без показаний к АРТ
 - Острый гепатит С (продолжительность <6 месяцев)
 - Криоглобулинемический васкулит
 - Криоглобулинемический мембранопротрофиеративный гломерулонефрит
 - Устойчивая мотивация к лечению гепатита С
- **Противопоказания к лечению гепатита С:**

- Беременность или нежелание способной к зачатию женщины пользоваться надежными методами предохранения от беременности
 - Обусловленный ВИЧ-инфекцией выраженный иммунодефицит без улучшения на фоне АРТ
 - Декомпенсированная печеночная недостаточность (например, коагулопатия, гипербилирубинемия, энцефалопатия, асцит), поскольку в этом случае методом выбора служит пересадка печени (при наличии соответствующих возможностей).
 - Тяжелые, неконтролируемые сопутствующие заболевания (например, рак или сердечно-сосудистая патология).
 - Тяжелая депрессия в активной фазе с суицидальными мыслями; тем не менее, после успешного психиатрического лечения таким пациентам можно проводить терапию гепатита С.
 - Выраженные отклонения показателей клинического анализа крови (например, гемоглобин <105 г/л, общее количество нейтрофилов <1000 мкл³, количество тромбоцитов $<50\,000$ мкл³); однако после коррекции этих отклонений (например, лечения вызвавшего эти отклонения заболевания и (или) лечения гемопозитическими факторами роста) возможно проведение терапии гепатита С.
 - Почечная недостаточность (креатинин $>1,5$ или клиренс креатинина <50 мл/мин), хотя у таких пациентов следует рассмотреть возможность монотерапии пегинтерфероном.
- **Цели терапии:**
 - Элиминация вируса гепатита С (не достигается в большинстве случаев).
 - Предотвращение прогрессирования фиброза печени.
 - **Данные клинических исследований** показывают, что устойчивый вирусологический ответ следует диагностировать при отсутствии определяемого уровня РНК ВГС через 24 недели после окончания лечения, поскольку, по-видимому, это указывает на полную элиминацию вируса гепатита С. Это достигается в 44–73% при генотипах вируса 2 и 3 и в 14–36% случаях при генотипе 1 (см. таблицу 7.9).
 - **Последовательность назначения схем терапии ВИЧ-инфекции и гепатита С.** Пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, сначала следует начать ВААРТ. Если гепатотоксические свойства препаратов ограничивают назначение ВААРТ или уровни активности АЛТ постоянно превышают удвоенное значение ВГН, то следует рассмотреть возможность проведения лечения гепатита С независимо от количества лимфоцитов CD4. При одновременном лечении обоих заболеваний не следует начинать обе схемы лечения одновременно по причине токсичности препаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ

- **Комплексное обследование до начала лечения**
 - Лабораторные показатели: клинический анализ крови, активность АЛТ и АСТ, креатинин
 - Оценка сопутствующей патологии: злоупотребление психоактивными веществами, психические расстройства, заболевания сердца и легких, болезни почек
 - Оценка тяжести течения ВИЧ-инфекции: количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка, активные оппортунистические инфекции
 - Оценка тяжести вирусного гепатита С: генотип вируса гепатита С, вирусная нагрузка (РНК ВГС), уровень активности АЛТ

Рассмотрите возможность проведения биопсии печени или эластографии (*FibroScan*); при наличии противопоказаний, отсутствии возможности проведения или отказе пациента от биопсии врач может начать терапию и без результатов биопсии. (Биопсия печени наиболее важна в случаях, когда вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа невелика, например, при инфекции вирусом генотипа 1.)

- Консультирование пациента о преимуществах и рисках терапии
- Пересмотрите схему ВААРТ — возможно, ее придется изменить в связи с началом лечения вирусного гепатита С. Не следует применять одновременно с рибавирином ddI и AZT (увеличивает тяжесть лекарственной анемии).

Таблица 7.9. Лечение вирусного гепатита С

Клиническое испытание	Схема Продолжительность: 48 нед	Число испытуемых	Устойчивый вирусологический ответ* в зависимости от генотипа	
			Генотип 1	Генотипы 2 и 3
ACTG A5071 (<i>NEJM</i> 2004; 352:451)	Пегилированный интерферон альфа-2a 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 800–1000 мг/сутки	66	14%	73%
APRICOT (<i>NEJM</i> 2004; 351:438)	Пегилированный интерферон (как указано выше) + рибавирин 800 мг/сутки	289	29%	62%
RIBAVIC (<i>JAMA</i> 2004; 292:2839)	Как указано выше	205	17%	44%
PRESCO (<i>AIDS Res Human Retroviruses</i> 2007; 23:972)	Пегилированный интерферон (как указано выше) + рибавирин 800–1200 мг/сутки	389	36%	72%

* Устойчивый вирусологический ответ — отрицательный результат исследования на РНК вируса гепатита С через 72 недели от начала лечения или через 24 недели после завершения курса лечения.

1. Длительность всех курсов лечения гепатита С составила 48 недель, включая лечение гепатита, вызванного вирусами генотипов 2 и 3.
2. При сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 1, который обнаруживается в 70% случаев, частота достижения устойчивого вирусологического ответа была значительно ниже 45–55%, т. е. частоты, которая была установлена для больных гепатитом С, не инфицированных ВИЧ (*NEJM* 2002; 347:975; *Lancet* 2001; 358:958). Частота устойчивого вирусологического ответа при сочетанной инфекции ВИЧ и вирусом гепатита С генотипа 2 или 3 была высокой и сравнимой с частотой ответа при моноинфекции вирусом гепатита С, однако следует заметить, что продолжительность лечения при сочетанной инфекции составила 48 недель, а не 24 недели, как обычно рекомендуется для лечения пациентов с моноинфекцией вирусом гепатита С.
3. Во всех трех клинических испытаниях медианное значение количества лимфоцитов CD4 составляло 400–500 мкл^{-3} . Данных о пациентах с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, у которых количество лимфоцитов CD4 было <200 мкл^{-3} , было недостаточно для того, чтобы сделать каких-либо определенных выводов. Проведенный в рамках клинического исследования APRICOT анализ данных подгруппы из 17 пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл^{-3} выявил хороший вирусологический ответ на терапию. Это позволило исследователям сделать вывод о том, что низкое количество лимфоцитов CD4, возможно, не является противопоказанием к началу лечения вирусного гепатита С.
4. В этих клинических испытаниях рибавирин назначался в более низких дозах (800 мг/сут), чем обычно рекомендуется (1000–1200 мг/сут). Более высокая частота вирусологического ответа в исследовании PRESCO (Peginterferon Ribavirin Espana Coinfeccion) связана с применением более высоких доз рибавирина, которые рассчитывались на основании массы тела пациентов. Результаты этого исследования послужили основой для включения в действующие клинические стандарты рекомендации о применении более высоких доз рибавирина для лечения гепатита С.
5. В трех первых клинических испытаниях, указанных выше, отсутствие снижения концентрации РНК ВГС до неопределяемой или <2 \log_{10} МЕ/мл через 12 недель терапии служило прогностическим фактором неэффективности лечения; только у троих из 300 таких пациентов был достигнут устойчивый вирусологический ответ на терапию.
6. К числу препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия с рибавирином, относятся дидазозин (лактацидоз) и зидовудин (высокий риск развития анемии).
7. Установлено, что интерферон обладает активностью против ВИЧ; на фоне терапии интерфероном у пациентов с исходно высокими уровнями вирусной нагрузки (ВИЧ) наблюдалось снижение вирусной нагрузки в среднем на 0,9 \log_{10} .

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С

Острый гепатит С: рекомендуется монотерапия пегилированным интерфероном, поскольку она характеризуется высокой частотой устойчивого вирусологического ответа и хорошей переносимостью. Добавление к схеме терапии рибавирина не улучшает результаты лечения (*Hepatology* 2004; 39:1721; *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1283).

Хронический гепатит С:

Таблица 7.10. Рекомендации по лечению вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Генотип	Продолжительность лечения	Пегилированный интерферон	Рибавирин
1, 4, 5, 6	48 недель	альфа-2a: 180 мкг/нед подкожно альфа-2b: 1,5 мкг/кг/нед подкожно	>75 кг: 600 мг х2 р/сут внутрь <75 кг: 400–600 мг/сут внутрь
2, 3	48 недель	См. выше	См. выше

НАБЛЮДЕНИЕ

- Регулярно напоминать о важности использования надежных методов контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания курса лечения
- Лабораторные показатели: клинический анализ крови, активность АЛТ через 2 и 4 недели от начала терапии, затем каждые 4–8 недель
 Абсолютное количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ — снизить дозу интерферона или назначить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)
 Абсолютное количество нейтрофилов $<500 \text{ мкл}^{-1}$ — отменить интерферон; рассмотреть возможность назначения Г-КСФ
 Гемоглобин $<100 \text{ г/л}$ — рассмотреть возможность назначения эритропоэтина или снизить дозу рибавирина на 200 мг/сут;
 Гемоглобин $<80 \text{ г/л}$ — отменить рибавирин; рассмотреть возможность назначения эритропоэтина
 ВИЧ: вирусная нагрузка + количество лимфоцитов CD4 каждые 12 недель
 Функция щитовидной железы — определять уровень ТТГ каждые 3–6 месяцев
- Неврологические симптомы и изменения психического состояния — оценивать ежемесячно
 Рассмотреть возможность назначения антидепрессантов (СИОЗС) ± консультации специалистов
- Вирусный гепатит С: определить концентрацию РНК ВГС через 12 недель от начала терапии. Если РНК ВГС определяется (в любой концентрации) или если не произошло снижение вирусной нагрузки (РНК ВГС) более чем на $2 \log_{10}$ (при инфекции вирусом генотипа 1), большинство специалистов отменяют терапию (поскольку вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа $<3\%$). Вирусную нагрузку (РНК ВГС) повторно определяют через 24 недели лечения; если вирусная нагрузка не определяется, то лечение продолжают до истечения 48 недель, затем снова определяют уровень РНК ВГС.
- После завершения курса терапии: ПЦР на РНК ВГС через 6 месяцев после окончания курса терапии

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Примерно 10–13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекращали лечение досрочно по причине непереносимости или токсичности применяемых препаратов. Побочные эффекты терапии интерфероном включают гриппоподобные симптомы, алопецию, неврологические и психические расстройства, нарушение функции щитовидной железы, лейкопению и тромбоцитопению. Рибавирин вызывает анемию и пороки развития плода. Что касается взаимодействия с антиретровирусными препаратами, рибавирин повышает токсичность диданозина (*Gut* 2000; 47:694; *AIDS* 2000; 14:1857). Сообщалось о случае развития лактацидоза с летальным исходом, и в настоящее время применять эти препараты одновременно настоятельно не рекомендуется (*Lancet* 2001; 357:280; *AAC* 1987; 31:1613). По возможности зидовудин не следует применять одновременно с рибавирином, поскольку зидовудин увеличивает тяжесть анемии, вызываемой рибавирином.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Опыт: В 2008 году были опубликованы результаты анализа данных 11 ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших трансплантацию печени (*Am J Transplantation* 2008; 8:355). Из них у 6 пациентов был гепатит С, а у 5 пациентов был гепатит В. Трехлетний период наблюдения пережили 64% пациентов; выживаемость трансплантата также составила 64%. Эти данные были расценены как сопоставимые с исходами трансплантации печени у пациентов более старшего возраста, не инфицированных ВИЧ. У этих пациентов показатели количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки были стабильными. Рецидив вирусного гепатита С возник у 4 из 6 пациентов с гепатитом С. Рецидивов гепатита В среди 5 пациентов с гепатитом В не наблюдалось.

Показания к трансплантации печени в 20 научных медицинских центрах, финансируемых NIH: 1) количество лимфоцитов CD4 ≥ 100 мкл⁻¹ при отсутствии оппортунистических заболеваний, включенных в диагностические критерии СПИДа или >200 мкл⁻¹ при наличии заболевания, включенного в диагностические критерии СПИДа), 2) вирусная нагрузка <50 копий/мл и 3) постоянный прием одной и той же схемы ВААРТ. Противопоказаниями к трансплантации служат прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, криптоспоридиоз >1 месяца и лимфома ЦНС в анамнезе.

Панкреатит (*Am J Med* 1999; 107:78)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ: Согласно результатам анализа данных EuroSIDA, полученных с 2001 по 2006 гг., частота возникновения панкреатита составляет 1,3 случая на 1000 пациенто-лет (*AIDS* 2008; 22:47). При анализе данных 2001–2006 гг., полученных в рамках программы медицинского обслуживания сети Kaiser Permanente (Kaiser Permanente Medical Care Program) было установлено, что показатель заболеваемости панкреатитом для ВИЧ-инфицированных в 5 раз выше, чем показатель заболеваемости для населения в целом, при этом после наступления эпохи ВААРТ снижения показателей заболеваемости не произошло (*AIDS* 2008; 22:145). Такое различие в результатах, возможно, объясняется различными применявшимися диагностическими критериями панкреатита (в анализе данных Kaiser панкреатит определялся как повышение активности липазы до уровня $>4x$ ВГН, а в исследовании EuroSIDA анализировалась каждая медицинская карта в отдельности) (*AIDS* 2008; 22:997).

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ

- **Лекарственные препараты:** особенно часто развивается при применении диданозина и комбинации ddI + d4T \pm гидроксимочевина. Может быть осложнением лактацидоза (как проявления митохондриальной дисфункции, обусловленной НИОТ) или гипертриглицеридемии (побочного эффекта ингибиторов протеазы; при этом уровень триглицеридов обычно превышает 1000 мг/дл). Реже панкреатит может развиваться на фоне приема d4T, 3TC (в педиатрии), RTV, изониазида, рифампицина, LPV/r, ТМП-СМК, пентамидина, кортикостероидов, сульфаниламидов, эритромицина, паромомицина. В ходе недавно проведенного анализа данных EuroSIDA не было установлено связи между величиной кумулятивной дозы ddI или d4T и риском панкреатита (*AIDS* 2008; 22:47).
- **Оппортунистические инфекции:** ЦМВ-инфекция. Реже МАК-инфекция, туберкулез, криптоспоридиоз, токсоплазмоз, криптококкоз.
- **Распространенные причины панкреатита среди населения в целом:** чаще всего — алкоголизм. Реже — желчнокаменная болезнь, гипертриглицеридемия (в среднем 4500 мг/дл), осложнение ЭРХПГ (после 3–5% вмешательства), травма. **Примечание:** несмотря на наличие связи между гипертриглицеридемией и приемом ИП, по-видимому, более 90% случаев лекарственного панкреатита обусловлено приемом других препаратов (*Pancreas* 2003; 27:E1)

ДИАГНОСТИКА

- **Активность амилазы** более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (более патогномичен уровень активности панкреатической изоамилазы, но его обычно не определяют [*Mayo Clin Proc* 1996; 71:1138]). Причиной повышения активности общей амилазы могут быть другие заболевания органов брюшной полости, заболевания слюнных желез, опухоли (легких и яичников), почечная недостаточность. Чувствительность метода колеблется от 85 до 100% (*Am J Gastroenterol* 1990; 85:356).

▪ **Другие методы исследования**

- Активность липазы. По сравнению с определением активности амилазы чувствительность метода такая же, но специфичность выше. Единого мнения о необходимости проведения обоих анализов вместе нет.
- КТ позволяет лучше всего визуализировать железу (*Radiology* 1994; 193:297). Используется для 1) исключения другой тяжелой патологии органов брюшной полости; 2) определения стадии панкреатита и 3) распознавания осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ: поддерживающая терапия — в/в введение растворов, купирование болевого синдрома и полное голодание («ничего через рот»).

ПРОГНОЗ: прогностическая шкала APACHE II позволяет наиболее точно предсказать исход панкреатита (*Am J Gastroenterol* 2003; 98:1278)

Болезни крови

Анемия (см. таблицу 7.11)

СИМПТОМЫ. При уровне гемоглобина <80–90 г/л организм человека испытывает недостаток кислорода при физической нагрузке, а при снижении гемоглобина ниже 50 г/л — и в состоянии покоя (*JAMA* 1998; 279:217). К симптомам хронической анемии относятся одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость и гипердинамический тип гемодинамики (частый пульс, сердцебиение, шум в ушах). Поздними осложнениями анемии могут быть спутанность сознания, застойная сердечная недостаточность, стенокардия. Между выраженностью анемии и продолжительностью жизни при ВИЧ-инфекции наблюдается стойкая зависимость (*JAIDS* 1998; 19:29; *CID* 2002; 34:260; *JAIDS* 2004; 37:1245). Симптомы острой кровопотери аналогичны симптомам гиповолемии: постуральное головокружение, сонливость, постуральная гипотензия, шок.

Таблица 7.11. Диагностические критерии анемии

		Мужчины	Женщины
В норме	Гематокрит %	46,0 ± 4,0	40,0 ± 4,0
	Гемоглобин (г/л)	157 ± 17	138 ± 15
	Ретикулоциты	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5
	Средний объем эритроцита	88,0 ± 8,0	88,0 ± 8,0
Анемия	Гематокрит (%)	<41%	<36%
	Гемоглобин (г/л)	135	120

ЭТИОЛОГИЯ

- **ВИЧ-инфекция.** Инфицирование ВИЧ клеток-предшественников костного мозга (*CID* 2000; 30:504). Заболеваемость анемией повышается при снижении иммунитета: анемия развивается у 12% пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ и у 37% больных, страдающих оппортунистическими инфекциями, включенными в определение СПИДа (*Blood* 1998; 91:301). Наличие анемии у ВИЧ-инфицированного является прогностически неблагоприятным признаком независимо от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки (*Semin Hematol Suppl* 4; 6:18; *AIDS* 1999; 13:943; *AIDS Rev* 2002; 4:13; *JAIDS* 2004; 37:1245).
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия с низким количеством ретикулоцитов и низким уровнем эритропоэтина (ЭПО).
 - **Факторы, повышающие риск развития анемии:** количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, высокая вирусная нагрузка, принадлежность к женскому полу, прием зидовудина, низкий индекс массы тела и принадлежность к негроидной расе (*CID* 2004; 38:1454; *JAIDS* 2004; 37:1245).

- Лечение: ВААРТ. При восстановлении иммунитета, по результатам ранних исследований, уровень гемоглобина повышается на 10–20 г/л через 6 месяцев (*JAIDS* 2001; 28:221; *AIDS* 1999; 13:943), однако не все исследования подтверждают это (*CID* 2000; 30:504). При наличии клинических проявлений и в случаях рефрактерной анемии, можно назначить ЭПО (начиная с дозы 40 000 Ед 1 раз в неделю или 50–100 Ед/кг 3 раза в неделю) (**см. стр. 246**). Следует отметить, что стоимость лечения эритропоэтином исходя из средней оптовой цены на препарат составляет 550 долл. в неделю.
- **Инфекционное поражение костного мозга или инфильтрация его опухолевыми клетками:** опухоли (лимфома, особенно из клеток с нерасщепленными ядрами, или, редко, саркома Капоши) или инфекционное поражение (МАК-инфекция, туберкулез, ЦМВ-инфекция, гистоплазмоз).
 - Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия с низким уровнем тромбоцитов; обнаружение причины анемии.
 - Лечение: необходимо устранить причину анемии.
- **Парвовирус В19** поражает клетки-предшественники эритроцитов; появление симптомов свидетельствует об истощении резервов эритропоэза (например, при серповидно-клеточной анемии и т. д.) и неспособности иммунной системы уничтожить вирус вследствие иммунодефицита.
 - Результаты обследования: нормоцитарная, нормохромная анемия, отсутствие ретикулоцитов, наличие антител к парвовирусу классов IgG и IgM, положительный результат точечной блот-гибридизации или ПЦР на парвовирус В19. Этот диагноз наиболее вероятен при тяжелой анемии, т. е. уровне гематокрита <24%, отсутствии ретикулоцитов, количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ (*JID* 1997; 176:269).
 - Лечение: элиминация возбудителя из организма может произойти на фоне ВААРТ (*CID* 2001; 32:E122). Стандартная схема лечения персистирующей инфекции парвовирусом В19 у пациентов с иммунодефицитом — в/в введение иммуноглобулина (IVIg) в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней (*Ann Intern Med* 1990; 113:926).
- **Недостаточность поступления питательных веществ, витаминов и микроэлементов** обычно наблюдается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В частности, у 20% больных СПИДом обнаруживается дефицит витамина В₁₂ (*Eur J Haematol* 1987; 38:141), а также дефицит фолиевой кислоты, обусловленный нарушением ее всасывания (*J Intern Med* 1991; 230:227).
 - Результаты обследования: мегалобластическая анемия (средний объем эритроцита >100 фл, анемия не связана с приемом AZT или d4T) ± гиперсегментация ядер нейтрофилов, низкое количество ретикулоцитов; уровень В₁₂ (кобаламина) в сыворотке крови <125–200 пг/мл (*Semin Hematol* 1999; 36:75) или уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови <2–4 нг/мл (более патогномично снижение <2 нг/мл). Необходимо отметить, что однократный прием большой порции пищи может повысить уровень фолиевой кислоты в эритроцитах.
 - Лечение: при дефиците фолиевой кислоты назначают фолиевую кислоту в дозе 1–5 мг/сут в течение 1–4 месяцев, при В₁₂-дефиците — кобаламином, 1 г в/м 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в неделю на протяжении 4 недель, затем 1 раз в месяц или 1–2 г внутрь ежедневно (*Blood* 1998; 92:1191).
- **Дефицит железа** обычно указывает на кровотечение, особенно из ЖКТ.
 - Результаты обследования: по результатам большинства исследований, наиболее часто дефицит железа обусловлен анемией, связанной с хроническим заболеванием, для которой характерны низкий уровень железа (<60 мкг/дл), низкий уровень трансферрина (<300 мкг/дл) и нормальное или повышенное содержание ферритина. Уровень ферритина <40 нг/мл заставляет предположить железодефицитную анемию; уровень ферритина <15 нг/мл служит диагностическим признаком с 99% чувствительностью, но только 50% специфичностью (*J Gen Intern Med* 1992; 7:145).
 - Лечение: выявление и устранение источника кровотечения + сульфат железа, 325 мг х3 раза в сутки.

- **Угнетение кроветворной функции костного мозга лекарственными препаратами ± парциальная красноклеточная аплазия** чаще всего связаны с побочным действием AZT; реже возникают как побочный эффект терапии ганцикловиром, валганцикловиром, сульфаниламидами, дапсоном, противоопухолевыми препаратами, амфотерицином, рибавирином, пириметамином, интерфероном, ТМП-СМК, фенитоином. Кроме того, угнетение кроветворной функции может быть следствием поражения костного мозга непосредственно вирусом иммунодефицита человека или инфекции парвовирусом В19, а также инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками при неходжкинской лимфоме.
 - **Результаты обследования:** нормоцитарная, нормохромная анемия (при приеме зидовудина или ставудина развивается макроцитарная анемия), низкое или нормальное количество ретикулоцитов.
 - **Лечение:** прекратить прием лекарственного препарата, вызвавшего данный побочный эффект ± эритропозтин (см. схему [на стр. 246](#)).
- **Лекарственная гемолитическая анемия** наиболее часто вызывается дапсоном, примахином и рибавирином. Гемолитическая анемия также может быть проявлением тромболитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Риск развития гемолитической анемии на фоне терапии дапсоном и примахином зависит от дозы препарата; наиболее часто гемолитическая анемия развивается при дефиците Г-6-ФД.
 - **Результаты обследования:** ретикулоцитоз, повышение активности ЛДГ, повышение уровня непрямого билирубина, метгемоглобинемия, снижение уровня гаптоглобина. Сочетание низкого уровня гаптоглобина (<25 мг/дл) и повышенного уровня активности ЛДГ специфично на 90% и чувствительно на 92% в отношении диагноза гемолитической анемии (JAMA 1980; 243:1909). В мазке периферической крови могут быть сфероциты и фрагментированные эритроциты. Следует отметить, что реакция Кумбса, как правило, положительна.
 - **Лечение:** кислородотерапия, гемотрансфузии и прекращение приема препарата, вызвавшего гемолиз. Тяжелые формы анемии при отсутствии дефицита Г-6-ФД лечат метиленовым синим в/в (1 мг/кг) (JAIDS 1996; 12:477). Для снижения уровня дапсона можно назначить активированный уголь (см. [стр. 209](#)).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- **Лабораторные анализы:** средний объем эритроцита (MCV), мазок периферической крови, количество ретикулоцитов, уровень билирубина (общего и прямого), метаболизм железа (уровни ферритина, железа, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки крови), определение следов крови в кале, при необходимости биопсия костного мозга.
- **Алгоритм, предложенный АЕТС** (www.aidsetc.org/aetc?page=cm-40__anemia)

Количество ретикулоцитов >2%

- Высокий уровень непрямого билирубина
 1. Реакция Кумбса – положительная
 2. Препараты-оксиданты + дефицит Г-6-ФДГ
 3. Фрагментированные эритроциты и низкий уровень тромбоцитов: ДВС-синдром
- Уровень непрямого билирубина в норме
 1. Острая потеря крови
 2. Возмещение железа, фолатов или В₁₂

Количество ретикулоцитов <2%

- Высокий уровень непрямого билирубина: фолиеводефицитная или В₁₂-дефицитная анемия
- Уровень непрямого билирубина в норме или низкий
 1. Средний объем эритроцита (MCV) ниже нормы: хроническая кровопотеря
 2. Средний объем эритроцита (MCV) в пределах нормы: анемия хронического заболевания, лекарственная, связанная с ВИЧ, инфильтрация костного мозга

3. Средний объем эритроцита (MCV) выше нормы: AZT, противоопухолевая терапия, терапия d4T, ганцикловиром, другими препаратами.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: снижение количества тромбоцитов до уровня $<100\ 000\ \text{мл}^{-1}$ неясной этиологии.

ЭТИОЛОГИЯ

- **Большинство случаев** объясняют инфицированием ВИЧ полипотентных клеток-предшественников кроветворения в костном мозге (*CID* 2000; 30:504; *NEJM* 1992; 327:1779). Сообщалось о случае развития ИТП на фоне восстановления иммунной системы (*AIDS* 2007; 21:2559).
- **Побочный эффект лекарственных препаратов:** в результате анализа 561 публикации было обнаружено, что тромбоцитопению у не инфицированных ВИЧ пациентов могут вызывать гепарин, хинидин, препараты золота и ТМП-СМК (*Ann Intern Med* 1998; 129:886). К препаратам, которые применяются у ВИЧ-инфицированных пациентов и способны вызывать тромбоцитопению, относятся рифампин, амфотерицин, ванкомицин, этамбутол, сульфизоксазол и соли лития (утверждение «первой степени научной обоснованности»). Оказалось, что ВИЧ-инфекция увеличивает риск развития тромбоцитопении на фоне лечения гепарином (*CID* 2007; 45:1393).

ЛЕЧЕНИЕ (*CID* 1995; 21:415; *NEJM* 1999; 341:1239) (см. таблицу 7.12 на стр. 498)

- **ВААРТ:** Было опубликовано два сообщения о том, что на фоне низкой вирусной нагрузки и восстановления количества лимфоцитов CD4 количество тромбоцитов через 3 месяца повышается в среднем на $18\ 000\ \text{мл}^{-1}$ (по результатам одного исследования) или на $45\ 000\ \text{мл}^{-1}$ (по результатам другого исследования) (*CID* 2000; 30:504; *NEJM* 1999; 341:1239). В одном исследовании было отмечено наличие обратной зависимости между количеством тромбоцитов и уровнем вирусной нагрузки ВИЧ (*AIDS Res Human Retroviruses* 2007; 23:256).
- **Тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами:** медианный период времени, в течение которого происходит восстановление количества тромбоцитов после прекращения приема препарата, вызвавшего тромбоцитопению, составляет 7 дней (*Ann Intern Med* 1998; 129:886).
- **Стандартные методы лечения ИТП** (преднизон, в/в иммуноглобулин, спленэктомия и др.): улучшение наблюдается у 40–90% пациентов, но достигнутый эффект трудно закрепить (*CID* 1995; 21:415).

Таблица 7.12. Лечение ИТП в зависимости от тяжести клинических проявлений

Клиническая картина	Лечение
Бессимптомное течение	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ВААРТ ▪ Отменить лекарственные препараты, вызвавшие тромбоцитопению, и наблюдать за состоянием пациента
Хроническое симптоматическое течение или желание пациента получать лечение	<ul style="list-style-type: none"> ▪ См. выше ▪ Преднизон, 30–60 мг/сут с быстрым снижением дозы до 5–10 мг/сут. Риск развития оппортунистических инфекций. Только у 10–20% пациентов достигнутый эффект сохраняется длительное время. ▪ В/в иммуноглобулин, 400 мг/кг в 1-й, 2-й и 14-й день, затем каждые 2–4 недели. Повышение количества тромбоцитов можно зарегистрировать уже на 4-й день, максимальный эффект от проводимой терапии наблюдается примерно через 3 недели (медиана). Очень высокая стоимость лечения. ▪ Пациентам Rh(+) вводят моноклональный анти-Rho(D)-иммуноглобулин G (<i>WinRho</i>) в дозе 25–50 мкг/кг в течение 3–5 минут, при необходимости препарат вводят повторно через 3–4 дня, затем препарат продолжают вводить при необходимости с интервалом 3–4 недели. Результат такой же, как и при применении в/в иммуноглобулина, но препарат вводится быстрее и стоимость его меньше (10% от стоимости в/в иммуноглобулина). Возможен гемолиз (максимальная интенсивность на 6-е сутки); ответ на лечение наблюдается уже в первые 1–3 дня, максимальный ответ ожидается на 8-е сутки. ▪ Спленэктомия — может улучшить состояние пациента (<i>Arch Surg</i> 1989; 124:625), а может и ухудшить (<i>Lancet</i> 1987; 2:342).
Кровотечение	Переливание эритроцитарной массы и тромбоцитарной массы плюс преднизон 60–

Нейтропения

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: общее количество нейтрофилов $<750 \text{ мкл}^{-1}$ (иногда за пороговый уровень принимается 500 мкл^{-1} или 1000 мкл^{-1}).

ПАТОГЕНЕЗ. Нейтропения обычно обусловлена непосредственно ВИЧ-инфекцией или связана с приемом лекарственных препаратов, например, AZT, ганцикловира, валганцикловира, фоскарнета, рибавирина, флуцитозина, пириметамина, ТМП-СМК, интерферона и противоопухолевых препаратов.

СИМПТОМЫ. В различных публикациях сообщаются разные показатели риска развития бактериальных инфекций; самое крупное обзорное исследование показало, что частота госпитализаций повышается при снижении общего количества нейтрофилов до уровня $<500 \text{ мкл}^{-1}$ (*Arch Intern Med* 1997; 157:1825). Другие обзорные исследования показали, что повышение количества инфекций, связанное с нейтропенией, наблюдается у немногих ВИЧ-инфицированных (*CID* 2001; 32:469).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Нейтропения, обусловленная ВИЧ-инфекцией.** ВААПТ: общее количество нейтрофилов повышается при восстановлении иммунитета; прирост количества нейтрофилов может быть разным (*CID* 2000; 30:504; *JAIDS* 2001; 28:221). При тяжелой или персистирующей нейтропении могут быть эффективны Г-КСФ или ГМ-КСФ (см. стр. 272).
- **Нейтропения как побочный эффект лекарственных препаратов:** чаще всего развивается на фоне приема AZT, ганцикловира или валганцикловира; также нейтропению вызывают флуцитозин, амфотерицин, сульфаниламиды, пириметамин, пентамидин, противоопухолевые препараты и интерферон. Прекращают прием препарата, вызвавшего нейтропению, и при необходимости назначают Г-КСФ или ГМ-КСФ (см. стр. 272).
- **Г-КСФ или ГМ-КСФ (см. стр. 272):** обычно начальная доза составляет $150\text{--}300 \text{ мкг/сут}$ или 3 раза в неделю. Дозу медленно снижают до достижения наименьшей эффективной дозы, необходимой для поддержания общего количества нейтрофилов выше 1000 мкл^{-1} (*NEJM* 1987; 371:593). На фоне терапии цитокинами общий анализ крови следует выполнять 2 раза в неделю.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: для тромботической микроангиопатии, гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и ТТП характерны гемолитическая анемия, тромбоцитопения и почечная недостаточность, часто с лихорадкой и неврологическими нарушениями (*CID* 2006; 42:1488).

ПАТОГЕНЕЗ: образование тромбов в различных органах.

ЧАСТОТА: не установлена, может наблюдаться как на ранних, так на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 1988; 109:194).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА: 1) анемия; 2) тромбоцитопения (количество тромбоцитов $5\ 000\text{--}120\ 000 \text{ мл}^{-1}$); 3) в мазке периферической крови фрагментированные эритроциты (шизоциты, шлемовидные эритроциты) \pm ядерные формы эритроцитов; 4) повышение уровня креатинина; 5) признаки гемолиза: повышение количества ретикулоцитов, уровня непрямого билирубина, активности ЛДГ в сыворотке крови и низкий уровень гаптоглобина; 6) нормальные показатели коагулограммы.

ЛЕЧЕНИЕ. Течение заболевания обычно прогрессирующее, с развитием необратимой почечной недостаточности и летальным исходом. Стандартом лечения является обменное переливание плазмы, которое проводят до тех пор, пока количество тромбоцитов и активность ЛДГ не нормализуются (*NEJM* 1991; 325:393). Для достижения ремиссии обычно требуется от 7 до 16 обменных переливаний плазмы. При неудовлетворительном ответе на терапию дополнительно назначают преднизон в

дозе 60 мг/сут; также применяют в/в иммуноглобулин, антитромбоцитарные препараты, винкристин и спленэктомия.

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) (*CID* 2004; 38:1159; *AIDS Reader* 2006; 16:199)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: атипичные воспалительные заболевания, связанные с восстановлением иммунитета.

ПАТОГЕНЕЗ И ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ. Предположительный механизм возникновения этого синдрома — количественное и качественное восстановление патоген-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей оппортунистических заболеваний, в том числе преимущественно против микобактерий, грибов и вирусов: микобактерии туберкулеза, комплекса *M. avium* (МАК), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вирусов гепатита В и С, а также *S. albicans* (*Science* 1997; 277:112; *CID* 2000; 30:882; *AIDS* 2002; 616:2129; *JID* 2002; 185:1813; *Drugs* 2008; 68:191). ВСВИС может развиваться в отношении живых или разрушенных возбудителей инфекций, собственных антигенов (с развитием аутоиммунного заболевания) или опухолевых антигенов. Кроме того, установлена связь между развитием ВСВИС и тяжестью ВИЧ-инфекции или антигенной нагрузкой вследствие ОИ на момент начала ВААПТ (*Thorax* 2004; 59:704; *CID* 2005; 40:1049). Наиболее часто ВСВИС проявляется возникновением или обострением туберкулеза, диссеминированной МАК-инфекции или криптококкового менингита. По результатам одного ретроспективного анализа 180 случаев ВСВИС частота каждого из этих трех заболеваний составила 30–34% (*AIDS* 2005; 19: 399). По другим данным частота любого из этих заболеваний как проявления ВСВИС составляет 17–23% (*CID* 2006; 42:418; *HIV Med* 2005; 6:140).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ВСВИС, возможно, отражает восстановление иммунной системы и возрастание интенсивности иммунного ответа против какого-либо микробного возбудителя с обострением соответствующей инфекции или, реже, проявляется аутоиммунными реакциями, например, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, тиреоидитом и т. д. Наиболее часто развивается микобактериальная инфекция. В странах с ограниченными ресурсами это туберкулез. В США треть случаев ВСВИС составляют случаи обострения МАК-инфекции. В 60% ВСВИС возникает в первые 60 дней от начала ВААПТ (зарегистрированный диапазон возникновения ВСВИС составляет от 3 до 658 дней от начала ВААПТ) (*Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:20). Факторы риска обострения ОИ: количество лимфоцитов CD4 <50–100 кл⁻¹ на момент начала ВААПТ, высокая вирусная нагрузка на момент начала ВААПТ, быстрое снижение вирусной нагрузки, начало лечения ОИ до начала ВААПТ и короткий промежуток времени между началом ВААПТ и лечения ОИ (*AIDS* 2005; 19:399; *CID* 2006; 42:418; *HIV Med* 2000; 1:107; *AIDS Res Ther* 2007; 4:9). Если два «сценария» развития ВСВИС: 1) ВААПТ начинают на фоне лечения ОИ, после чего наблюдается парадоксальное ухудшение течения ОИ несмотря на проводимое лечение, и 2) ВААПТ начинают клинически стабильному пациенту, после чего у него наблюдается обострение либо ранее диагностированного латентного заболевания, либо заболевания, которое ранее не было диагностировано. Дифференциальный диагноз включает следующие состояния: 1) парадоксальное ухудшение ОИ на фоне проводимого лечения; 2) первое проявление ранее не диагностированного осложнения ВИЧ-инфекции; 3) неэффективность проводимого лечения ОИ; 4) побочные эффекты лекарственных препаратов.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ. Профилактика возникновения ВСВИС состоит в эффективном подавлении оппортунистических инфекций, которые с большой вероятностью способны обостриться при одновременном лечении ОИ и ВСВИС.

▪ **Когда начинать АРТ:** в клинических стандартах DHHS 2008 г. содержится три алгоритма начала АРТ у ранее не получавших антиретровирусные препараты ВИЧ-инфицированных, обратившихся за медицинской помощью на фоне ОИ:

- 1) Для данного осложнения ВИЧ-инфекции не существует специфической терапии — АРТ следует начинать немедленно. Примерами служат криптоспоридиоз, микроспоридиоз, ВИЧ-ассоциированная деменция и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

- 2) Для данного осложнения существует специфическая терапия и известно, что оно служит частым проявлением ВСВИС. В этом случае целесообразно на короткое время отложить начало АРТ. Примерами служат диссеминированная МАК-инфекция, пневмоцистная пневмония и криптококковый менингит. Единого мнения по поводу продолжительности «короткого времени отсрочки» АРТ нет. В исследовании ACTG 5164 было рандомизировано 282 пациента из этой категории в группы «немедленного начала АРТ» (в течение 14 дней) и «отсроченной АРТ» (>28 дней). Показатели смертности и прогрессирования АРТ, а также показатели времени достижения количества лимфоцитов CD4 >50 кл¹ указывали на преимущество немедленного начала АРТ; показатели частоты возникновения побочных эффектов 3-й и 4-й степени тяжести, степени соблюдения режима лечения, частоты госпитализаций или риска возникновения ВСВИС в обеих группах были сопоставимы (Zolora A., 15-я конференция CROI, Бостон, февраль 2008 г., тезисы 142). Медианное значение отсрочки ВААРТ в группе «немедленного начала АРТ» составляло 12 дней. На основании этих данных рекомендуется откладывать начало ВААРТ не более чем на две недели, если немедленное начало терапии сопряжено с высоким риском возникновения ВСВИС, а вследствие необходимости приема большого количества препаратов — риском развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.
- 3) Туберкулез: для этой сопутствующей инфекции существуют отдельные рекомендации, поскольку туберкулез у ВИЧ-инфицированных представляет собой наиболее сложную проблему вследствие высокой частоты ВСВИС, повышенного риска смерти при низком количестве лимфоцитов CD4 и трудностей, связанных с лечением семью препаратами с перекрестной токсичностью и сложными лекарственными взаимодействиями (с рифампином). Тем не менее, как указывалось выше, основной риск связан с откладыванием АРТ у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, что приводит к ранней смертности таких больных, которая чаще всего обусловлена отсрочкой начала АРТ и крайне редко — туберкулезом как проявлением ВСВИС (JAIDS 2007; 44:229). См. рекомендации [на стр. 435](#).
- **Лечение ВСВИС**, как правило, заключается в продолжении лечения ОИ и ВААРТ, с добавлением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и/или кортикостероидов для симптоматического лечения ВСВИС. Контролируемых исследований эффективности НПВС или стероидов при ВСВИС не проводилось, имеются только единичные сообщения об их эффективности. Безусловно, предпочтение отдается НПВС, однако при тяжелых системных проявлениях или образовании крупных очагов воспаления нередко требуется применение стероидов. В этом случае назначают преднизон в дозе 60–80 мг/сут с постепенным снижением дозы в зависимости от симптомов. В некоторых случаях возникает необходимость в длительных курсах стероидных препаратов, хирургической резекции очагов воспаления или дренирования абсцессов, отмены ВААРТ или лечения ОИ по причине угрожающего жизни ВСВИС.

ОСОБЫЕ ФОРМЫ ВСВИС:

- **Туберкулез как проявление ВСВИС.** Частота возникновения устойчиво коррелирует с продолжительностью временного промежутка между началом противотуберкулезной терапии и началом ВААРТ, однако откладывание начала ВААРТ существенно увеличивает риск смерти пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с количеством лимфоцитов CD4 <100 кл¹ (JAIDS 2007; 44:229). Наиболее частые клинические симптомы включают лихорадку, лимфаденопатию, увеличение инфильтрации в легких и (или) плевральный выпот (*Lancet Infect Dis* 2005; 5:361). Внелегочные проявления включают увеличение очагов в ЦНС, менингит, очаги в спинном мозге и шейную лимфаденопатию. В большинстве случаев проявления легочного туберкулеза появляются в первые 8 недель от начала ВААРТ; внелегочный туберкулез развивается позже — обычно через 5–10 месяцев (*CID* 1998; 26:1008; *CID* 1994; 19:793). Дозы и продолжительность курса кортикостероидов подбирают индивидуально, однако чаще всего назначают преднизон в дозе 20–80 мг/сут в течение 5–12 недель (*AIDS Res Ther* 2007; 4:9).
- **МАК-инфекция как проявление ВСВИС.** Чаще всего развивается лимфаденит с формированием абсцесса (*Lancet* 1998; 351:252). Эти проявления возникают обычно через 1–3 недели после начала ВААРТ, самое позднее возникновение МАК-лимфаденита зарегистрировано на 84-й день от начала ВААРТ (*JAIDS* 1999;

20:122). При больших абсцессах может потребоваться хирургическое лечение: вскрытие с дренированием или аспирация иглой; часто наблюдается плохое послеоперационное заживление (CID 2004; 38:461).

- **ЦМВ-инфекция как проявление ВСВИС.** ВСВИС после ЦМВ-ретинита с витреитом возникает в 18–63% случаев (HIV Med 2000; 1:107; JID 1999; 179:697; Ophthalmology 2006 ;113:684). Стандартное лечение — внутриглазное введение кортикостероидов (Retina 2003; 23:495; Br J Ophth 1999; 83:540).
- **Криптококковый менингит как проявление ВСВИС.** Менингит, вызванный *S. neoformans*, как проявление ВСВИС, не отличается от криптококкового менингита, развивающегося на стадии СПИДа (CID 2005; 40:1049). Другие клинические проявления включают лимфаденит и медиастинит (J Infect 2002; 45:173). Лечение менингита как проявления ВСВИС включает применение противокриптококковых препаратов, люмбальные пункции для контроля внутричерепного давления и системную кортикостероидную терапию (Int J STD AIDS 2002; 13:724).
- **Смешанные формы:**

Таблица 7.13. ВСВИС: инфекционные заболевания

Table 7.14. ВСВИС: неинфекционные заболевания

Таблица 7.13. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы: клинические проявления инфекционных заболеваний

Возбудитель	Клинические проявления
Аспергиллез (стр. 395)	Заболевание легких с поражением слизистых оболочек дыхательных путей
Бартонеллез (стр. 396)	Лимфангит, воспалительный процесс в селезенке
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Синдром Рейтера
Криптококкоз (стр. 407)	Менингит (впервые возникший или обострение); некротическая пневмония с узелковыми инфильтратами и медиастинитом; кожный абсцесс; инфекция спинного мозга
ЦМВ-ретинит (стр. 413)	Увеит, витреит, ретинит, катаракта, макулярный отек, эпиретинальная мембрана
Герпетическая инфекция (ВПГ) (стр. 419)	Эрозивные поражения
Гепатит В	Обострение гепатита
Гепатит С	Обострение гепатита; криоглобулинемия
Гистоплазмоз (стр. 423)	Поражение легких, лимфаденит, поражение кожи
Герпесвирус человека 8-го типа	Ухудшение течения саркомы Капоши; болезнь Кастлемана
Вирус папилломы человека	Кондиломы
Вирус JC (стр. 425)	Воспалительная ПМЛ с МР-сигналом повышенной интенсивности от белого вещества
Лейшманиоз	Прогрессирование поражения кожи, поражение внутренних органов, увеит
Контагиозный моллюск	Прогрессирование поражения кожи
Комплекс <i>M. avium</i> (стр. 431)	Лимфаденит (лимфоузлов шеи, грудной и брюшной полостей); пневмонит, эндобронхиальное поражение; остеомиелит; гнойный артрит; околопочечный абсцесс; болезнь Аддисона; поражение кожи; перитонит, илеит, колит; гепатоспленомегалия; гиперкальциемия
<i>M. tuberculosis</i> (стр. 445)	Лихорадка, лимфаденопатия (лимфоузлов брюшной полости, средостения и шеи), пневмонит, плевральный выпот, абсцессы легких, прогрессирующий туберкулез ЦНС
Другие микобактерии БЦЖ	Кожный абсцесс; лимфаденит
<i>M. leprae</i>	Изъязвления кожи, невриты
<i>M. xenopi</i>	Пневмония
<i>M. genavense</i>	Лимфаденит
<i>M. scrofulaceum</i>	Лимфаденит, паротит
<i>M. kansasii</i>	Пневмония
<i>P. jiroveci</i> (стр. 450)	Прогрессирующая пневмония; респираторный дистресс-синдром; гранулематозная

	пневмония
Парвовирус В19	Энцефалит
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Диссеминированный стронгилоидоз
Токсоплазмоз (стр. 457)	Энцефалит
Генитальные кондиломы	Рост и распространение кондилом

Таблица 7.14. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы: клинические проявления неинфекционных заболеваний

Заболевание	Клинические проявления
Аутоиммунные заболевания	Гипертиреоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса
Злокачественные опухоли (стр. 507)	Саркома Капоши с воспалительным поражением кожи и слизистых оболочек, пневмонит, лимфаденопатия Рецидив неходжкинской лимфомы
Смешанные формы	Синдром Гийена-Барре, воспалительная реакция на чернила для татуировок, интерстициальный лимфоидный пневмонит и саркоидоз, увеличение околушных спящих желез

Злокачественные новообразования

РИСК. При анализе записей в регистрах случаев онкологических заболеваний и записей в регистрах случаев СПИДа, сделанных в 1981–1996 годах, в том числе записей о 8 828 больных СПИДом старше 60 лет, было обнаружено, что риск развития саркомы Капоши у больных СПИДом выше в 545 раз по сравнению с риском для населения в целом; риск развития неходжкинской лимфомы выше в 24,6 раза; лимфогранулематоза — в 13,1 раза; рака прямой кишки — в 8,2 раза; лейкоза — в 2,4 раза; рака легких — в 1,9 раза. В этом исследовании не было выявлено существенного повышения риска развития рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных (*JAIDS* 2004; 36:861). При анализе данных исследования MACS было установлено, что с появлением ВААПТ частота возникновения опухолей, характерных для стадии СПИДа, уменьшилась на 75% (*JAIDS* 2008; 48:485). Результаты анализа базы данных клиники Мура (Moore Clinic) показали, что ВААПТ уменьшает заболеваемость опухолями, ассоциированными со стадией СПИДа, однако при этом было выявлено повышение заболеваемости другими видами онкологических заболеваний, особенно легких и печени (*AIDS* 2008; 22:489). О повышении заболеваемости другими видами опухолей сообщают и другие исследователи (*Ann Intern Med* 2008; 148:728).

Таблица 7.15. Риск развития основных ВИЧ-ассоциированных опухолей в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Вид опухоли	Относительный риск по сравнению с риском для населения в целом			
	n	Всего	CD4 >200 мкл ⁻¹	CD4 <50 мкл ⁻¹
Саркома Капоши	1937	258	140	309
Неходжкинская лимфома	1158	78	44	111
Лимфобластная лимфома	201	134	40	109
Лимфома ЦНС	320	175	27	330
Рак шейки матки	26	9	10	8

Анализ данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа из 11 регионов США за 1990–1996 гг. (*JAIDS* 2003; 32:527)

Рак прямой кишки

Одним из причинных факторов развития этой опухоли служит вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го и 18-го типов. МСМ болеет раком прямой

кишки примерно в 42 раза чаще, чем население в целом (35 против 0,8 на 100 000 человек; *Lancet* 1994; 343:636). Заболеваемость раком прямой кишки среди ВИЧ-инфицированных женщин также повышена (*JAMA* 2001; 285:1736) (см. стр. 52).

ДИАГНОСТИКА. Факторы риска: для МСМ — аногенитальный кондиломатоз в анамнезе; для женщин — патологические изменения в цитологическом мазке с шейки матки или рак шейки матки. В большинстве случаев рак прямой кишки протекает бессимптомно или сопровождается кровотечениями из прямой кишки. При врачебных осмотрах следует обязательно осматривать область ануса и проводить мануальное ректальное исследование; при обнаружении патологических изменений необходимо провести цитологическое исследование и аноскопию высокого разрешения. В настоящее время большинство специалистов не рекомендуют выполнять анальные мазки по Папаниколау и аноскопию высокого разрешения всем МСМ, однако это входит в практику все большего количества медицинских учреждений (см. стр. 52).

ЛЕЧЕНИЕ: брюшно-промежностная резекция прямой кишки или комбинация лучевой терапии и химиотерапии.

Рак шейки матки (см. «Мазок по Папаниколау», стр. 51)

Риск развития рака шейки матки, по-видимому, достаточно мал; при наблюдении за 1950 ВИЧ-инфицированным женщинами в течение 10 лет в ходе исследования WINS (Women's Interagency HIV Study — «Исследование ВИЧ-инфекции у женщин с участием нескольких медицинских учреждений»), был зарегистрирован только один случай развития рака шейки матки, при этом повышения риска развития рака шейки матки по сравнению с контрольной группой выявлено не было (*JAIDS* 2004; 36:978).

Саркома Капоши

ВОЗБУДИТЕЛЬ: герпесвирус человека 8-го типа. Полагают, что герпесвирус человека 8-го типа передается со слюной (*JAIDS* 2006; 42:420; *Sex Transm Infect* 2006; 82:229).

ЧАСТОТА. Среди ВИЧ-инфицированных саркома Капоши встречается примерно в 20 000 раз чаще, чем среди населения в целом, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммунодефицитами, вызванными другими причинами (*Lancet* 1990; 335:123; *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1204). Заболеваемость среди МСМ в 10–20 раз выше; риск заболеть саркомой Капоши для ВИЧ-инфицированной женщины более чем в 200 раз превосходит риск для не инфицированной ВИЧ женщины, принадлежащей к той же расе и возрастной группе (*JAIDS* 2004; 36:978). Полагают, что в основе механизма развития саркомы Капоши лежит повышение чувствительности к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленное действием ВИЧ (*Lancet* 2004; 364:740). Частота выявления саркомы Капоши в эпоху ВААРТ снизилась (*JAMA* 2002; 287:221), в одном исследовании было установлено уменьшение заболеваемости саркомой Капоши примерно в 100 раз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: твердые на ощупь, безболезненные, не сопровождающиеся зудом пятна, бляшки, узелки, папулы, от багрового до темно-коричневого цвета. Наиболее часто появляются на ногах, лице, гениталиях и в полости рта. К осложнениям относятся лимфедема (особенно нижних конечностей), лица и наружных половых органов) и поражение внутренних органов (особенно полости рта, ЖКТ и легких). ВААРТ снижает частоту развития саркомы Капоши (*JAIDS* 2003; 33:614); кроме того, саркома Капоши, развившаяся на фоне антиретровирусной терапии, характеризуется менее агрессивным течением (*Cancer* 2003; 98:2440).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ проводят с бациллярным ангиоматозом (микроскопия биоптата, окрашенного серебром, для обнаружения микроорганизмов), гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой и пиогенной гранулемой. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить биопсию хотя бы одного элемента; это особенно важно в случае быстрого роста элементов.

Таблица 7.16. **Заболеемость, клинические проявления и диагностика саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных**

Локализация	Частота *	Клинические проявления	Диагностика
Кожные покровы	>95%	Багровые или черно-коричневые узелки на коже или на слизистых оболочках ± отек	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии
Полость рта	30%	Обычно на небе или на деснах	Типичные по внешнему виду элементы + результаты биопсии (предпочтительно проводить биопсию кожных элементов)
ЖКТ	40%	Боль, кровотечение или обструкция <ul style="list-style-type: none"> В большинстве случаев протекает бессимптомно В большинстве случаев у пациентов есть элементы саркомы Капоши на коже Может развиваться на любой стадии 	Диагноз устанавливается при обнаружении геморрагических узелков во время эндоскопического исследования; биопсия часто дает отрицательный результат (<i>Gastroenterology</i> 1985; 89:102). При положительном результате биопсии кожных элементов следует предположить возможность поражения ЖКТ
Легкие	20–50%	<ul style="list-style-type: none"> Одышка, кашель, свистящее дыхание, кровохарканье; возможно поражение паренхимы легких, поражение слизистой бронхов, плевральный выпот Плевральный выпот: серозно-красный, цитологическое исследование дает отрицательный результат Рентгенография грудной клетки: диффузные или узелковые инфильтраты 	Диагноз устанавливается при помощи КТ и бронхоскопии. Эндобронхиальное поражение — красные выпуклые элементы на стенках бронхов — биопсия часто дает отрицательный результат

* Частота у ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши любой анатомической локализации.

ПРОГНОЗ зависит от количества лимфоцитов CD4 и распространенности поражения (ACTG — *J Clin Oncol* 1989; 7:201). Определен прогностический критерий продолжительности жизни пациента TIS (T — распространенность поражения, I — иммунный статус, S — тяжесть системного заболевания) (*J Clin Oncol* 1997; 15:385). Прогноз благоприятный, если очаги саркомы Капоши есть только на коже, количество лимфоцитов CD4 >150 мкл⁻¹, отсутствуют общие симптомы («В»-симптомы*).

* По определению ACTG к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса >10% от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — *Прим. пер.*

ДИАГНОСТИКА (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк (NYS AIDS Institute), февраль 2007 г.; www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/a-neop.pdf)

- **Кожные покровы и ротовая полость:** осмотр + биопсия одного типичного очага
- **Легкие:** предполагаемый диагноз устанавливается при обнаружении очагов на коже у пациента с необъяснимой одышкой, хрипами в легких или кровохарканьем. Обследование: рентгенография или томография для выявления плеврального выпота, узелков или инфильтратов. Подтверждение диагноза: бронхоскопия для обнаружения типичных красных выпуклых или плоских элементов, как правило, в местах ветвления бронхов. Диагноз устанавливается по внешнему виду элементов; в биопсии нет необходимости, кроме того, взятие биопсии может спровоцировать кровотечение.
- **ЖКТ:** предполагаемый диагноз устанавливается при обнаружении очагов на коже у пациента с необъяснимыми симптомами со стороны ЖКТ (чаще всего боль, кровотечение или непроходимость). Подтверждение диагноза: эндоскопическое обследование верхних и нижних отделов ЖКТ для обнаружения типичных выпуклых красных элементов на слизистой оболочке.

ЛЕЧЕНИЕ

- **На фоне ВААРТ** наблюдается регрессия элементов опухоли, снижение заболеваемости и увеличение продолжительности жизни пациента (*J Clin Oncol* 2001; 19:3848; *J Med Virol* 1999; 57:140; *AIDS* 1997; 11:261; *Mayo Clin Proc* 1998; 73:439; *AIDS* 2000; 14:987).
- **Противовирусная терапия:** активностью против герпесвируса человека 8-го типа обладают фоскарнет, цидофовир и ганцикловир (*J Clin Invest* 1997; 99:2082);

длительный прием фоскарнета или ганцикловира снижает риск возникновения саркомы Капоши (*NEJM* 1999; 340:1063), а валганцикловир уменьшает концентрацию ВПГ 8-го типа в слюне (*JID* 2008; 198:6 и 23). Тем не менее, лечение этими препаратами не приводит к регрессии уже имеющихся элементов опухоли (*JAIDS* 1999; 20:34).

- **Лечение** (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк (NYS AIDS Institute), февраль 2007 г.)

Местное лечение: инъекции винбластина, местные аппликации геля 9-цис-ретиноевой кислоты (*Панретин*), прижигания жидким азотом, лучевая терапия (низкодозная), криохирургическое лечение или лазеротерапия.

Системное лечение

- Показания: 1) легочная форма саркомы Капоши; 2) висцеральная форма саркомы Капоши; 3) распространенное поражение кожи (>25 кожных элементов, данное количество выбрано произвольно); 4) быстро прогрессирующая кожная форма саркомы Капоши; 5) лимфедема как осложнение саркомы Капоши.
- Системное лечение
 1. Сначала оптимизировать схему ВААРТ и профилактику оппортунистических инфекций
 2. Лекарственные препараты
 - Липосомальные антрациклины: липосомальный доксорубин (*Доксил*) или липосомальный даунорубин (*Даунозом*)
 - Паклитаксел (*Таксол*)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ: саркома Капоши неизлечима; цель терапии заключается в уменьшении симптоматики и предотвращении прогрессирования заболевания. На фоне ВААРТ происходит регрессия элементов опухоли. В настоящее время не установлен положительный эффект от применения противовирусных препаратов, обладающих активностью против герпесвируса человека 8-го типа (*JAIDS* 1999; 20:34).

- **Местное лечение:** у большинства пациентов инъекции винбластина в элементы опухоли приводят к уменьшению размеров опухоли, но не к ее исчезновению (*Cancer* 1993; 71:1722).
- **Системное лечение:** липосомальные антрациклины, как правило, дают хороший результат и обладают небольшим количеством побочных эффектов. Паклитаксел столь же эффективен, но обладает большей токсичностью (нейтропения и тромбоцитопения); тяжесть побочных реакций зависит от дозы препарата; меньшие дозы препарата, по всей видимости, обладают такой же эффективностью, но в меньшей степени угнетают функцию костного мозга.
- **Обострение саркомы Капоши на фоне восстановления иммунной системы.** Из 150 ранее не получавших АРТ пациентов с саркомой Капоши, начавших получать ВААРТ, у 10 (6,6%) пациентов на фоне ВААРТ саркома Капоши начала прогрессировать (*J Clin Oncol* 2005; 23:5224). При ухудшении течения саркомы Капоши развивалась лимфаденопатия, увеличивалось число кожных элементов, элементы саркомы Капоши набухали и приобретали фиолетовый цвет, увеличивалась отечность тканей (*CID* 2004; 39:1852).

Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

Большинство лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, относятся к В-клеточным лимфомам. Гистологические типы: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная экссудативная лимфома, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, лимфома Беркитта и лимфогранулематоз. Среди проанализированных 6 788 случаев НХЛ доля случаев Т-клеточных лимфом составила 1,4% (96 случаев); по этим данным, риск для больных СПИДом в 15 раз превышает риск для населения в целом. Из Т-клеточных лимфом у больных СПИДом развиваются грибовидный микоз, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, Т-клеточная лимфома взрослых (*JAIDS* 2001; 26:371). Вероятность возникновения большинства лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, возрастает по мере снижения количе-

ства лимфоцитов CD4. Исключение составляет лимфогранулематоз, что, возможно, объясняет увеличение показателей заболеваемости лимфогранулематозом среди ВИЧ-инфицированных в эпоху ВААРТ (*Blood* 2006; 108:3786).

Неходжкинская лимфома (НХЛ)

ПАТОГЕНЕЗ: иммуносупрессия (количество лимфоцитов CD4 <100 кл¹) и наличие вируса Эпштейна-Барр (в 50–80% случаев).

ЧАСТОТА И ТИП ЛИМФОМЫ. Среди ВИЧ-инфицированных НХЛ встречается в 200–600 раз чаще, чем среди населения в целом (*Int J Cancer* 1997; 73:645; *JAIDS* 2004; 36:978). Распространенность заболевания среди больных СПИДом составляет 3% (*JAIDS* 2002; 29:418). Чаще всего (в 70–90% случаев) это диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности или беркиттоподобная лимфома (*Am J Med* 2001; *Brit J Haematol* 2001; 112:863).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. По сравнению с течением НХЛ у населения в целом, у ВИЧ-инфицированных чаще наблюдается IV стадия заболевания с наличием общих симптомов («В»-симптомов*) и поражением отдельных лимфоузлов. Наиболее часто наблюдаются лихорадка неясной этиологии, нарушение функции печени, поражение костного мозга, поражение легких (плевральный выпот, множественные округлые инфильтраты (узелки), уплотнение легочной ткани, объемные образования, ограниченные или диффузные интерстициальные инфильтраты, поражение лимфоузлов корней легких), поражение ЖКТ (при любой локализации опухоли развиваются болевой синдром и потеря веса) и поражение ЦНС (асептический менингит, параличи черепно-мозговых нервов, объемные образования в ЦНС).

* По определению АСТС к «В»-симптомам относятся лихорадка неясной этиологии, ночные поты, немотивированная потеря веса $>10\%$ от исходного, диарея, продолжающаяся более 2 недель. — *Прим. пер.*

ДИАГНОСТИКА. Необходимо выполнить биопсию лимфоузлов более 2 см в диаметре или лимфоузлов, быстро увеличивающихся в размерах. При наличии необъяснимых общих симптомов, таких как лихорадка, потеря веса или ночные поты в течение ≥ 2 недель рекомендуется получить изображения лимфоузлов с помощью визуализационных методов диагностики. Необходимо выполнить биопсию новых, увеличенных (>2 см) или увеличивающихся в размерах лимфоузлов. Диагностическая эффективность тонкоигльной аспирации у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфаденопатией составляет 65–75% (*Internat J STD AIDS* 2008; 19:553; *ACTA Cytol* 2001; 45:589; *Acta Cytol* 2000; 44:960). Прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику с ПГЛ; злокачественные опухоли составляют 10–20%.

ОБСЛЕДОВАНИЕ: 1) анализы крови: клинический анализ крови, показатели функции печени, уровни креатинина, кальция, фосфора, активность ЛДГ; 2) аспирация и биопсия костного мозга; 3) МРТ головного мозга с контрастным веществом; 4) люмбальная пункция для определения цитоза, содержания белка и концентрации ДНК вируса Эпштейна-Барр.

ЛЕЧЕНИЕ

ВААРТ: пациенты, получающие ВААРТ, должны продолжать прием ВААРТ на фоне химиотерапии. При отмене ННИОТ-содержащей схемы ВААРТ следует помнить о длительном периоде полувыведения EFV или NVP (см. [стр. 106](#)). Необходимо исключить прием AZT во время химиотерапии.

Профилактика ОИ: зависит от количества лимфоцитов CD4. Если количество лимфоцитов CD4 >400 кл¹, следует применять схемы химиопрофилактики исходя из уровня иммуносупрессии, вызванного химиотерапией.

Химиотерапия: по возможности, назначать в полной дозе.

- **СНОР** (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон) (*J Clin Oncol* 2001; 19:2171; *Cancer* 2001; 91:155) или
- **СДЕ** (циклофосфамид, доксорубин и этопозид) (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491)

- **Ритуксимаб** может улучшить противоопухолевый эффект, однако повышает риск смерти от инфекций у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ (см. *Blood* 2005;105:1891; *Br J Haematol* 2008; 140:411; *Cancer* 2008; 113:117)
- **Профилактика поражения ЦНС**: зависит от концентрации ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ (*J Clin Oncol* 2000; 18:3325)

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение в начале терапии наблюдается у 50–60% пациентов, однако характерна высокая частота рецидивов и неблагоприятный долгосрочный прогноз — медиана продолжительности жизни составляет менее года. При возникновении рецидива у ВИЧ-инфицированных пациентов со стабильным течением ВИЧ-инфекции можно рассмотреть возможность применения экспериментального метода лечения — химиотерапии в сочетании с введением стволовых клеток (*Blood* 2001; 98:3857). Обычно причиной смерти является прогрессирующая лимфома или прогрессирующая ВИЧ-инфекция с присоединением оппортунистических инфекций (*Semin Oncol* 1998; 25:492). При проведении ВААРТ прогноз значительно улучшается; есть сообщение, что при проведении ВААРТ в сочетании с химиотерапией 84% пациентов прожили более года (*AIDS* 2001; 15:1483). В эпоху ВААРТ прогноз у ВИЧ-инфицированных с лимфомой значительно хуже, чем у неинфицированных ВИЧ больных лимфомой, однако результаты одного исследования показали, что у пациентов, у которых достигнута полная ремиссия с помощью химиотерапии, показатель трехлетней выживаемости (74%) сопоставим с показателем трехлетней выживаемости больных лимфомой, не инфицированных ВИЧ (*CID* 2004; 38:142). Согласно результатам другого исследования, у лиц, принимающих ВААРТ, менее выражены токсичные эффекты химиотерапии и выше показатели выживаемости (*J Clin Oncol* 2004; 22:1491).

Лимфома Беркитта

Стандартные схемы лечения, как для неинфицированных ВИЧ пациентов

Плазмабластическая лимфома

Стандартные схемы лечения (эффективные схемы лечения не разработаны)

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) или Стэнфордская схема ABVD (*JAIDS* 2000; 24:444; *AIDS* 2000; 14:1457)

Первичная лимфома ЦНС (см. [стр. 522](#))

Первичная экссудативная лимфома (ПЭЛ)

ВОЗБУДИТЕЛИ: герпесвирус человека 8-го типа и вирус Эпштейна-Барр (*NEJM* 1995; 332:1186; *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:439; *CID* 2008; 47:1209)

ЧАСТОТА: встречается редко — при сравнении данных онкологических реестров и реестров случаев СПИДа было установлено, что данный вид неходжкинской лимфомы развивается у 0,004–0,14% больных СПИДом (*JAIDS* 2002; 29:418).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: серозный выпот (в плевральных, перитонеальной, перикардиальной, суставных полостях) без объемных образований (*Hum Pathol* 1997; 28:801).

ДИАГНОСТИКА: экссудат серозный, содержит большое количество лимфоцитов с признаками высокой степени злокачественности и герпесвирус человека 8-го типа.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **ВААРТ в сочетании с СНОР** (*J Clin Oncol* 2003; 21:3948)
- **Альтернативные схемы:** пегилированный липосомальный доксорубин или липосомальный даунорубин. Недавно появились сообщения об эффективности

ритуксимаба и (или) талидомида при болезни Кастлемана, вплоть до полной регрессии заболевания (*AIDS* 2008; 22:1232; *Am J Hematol* 2004; 73:176; *Am J Hematol* 2008;22:498).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как правило, эта опухоль не распространяется за пределы серозных полостей, однако прогноз неблагоприятный — медиана продолжительности жизни составляет от 2 до 6 месяцев (*JAIDS* 1996; 13:215; *J Clin Oncol* 2003; 21:3948; *AIDS* 2008; 22:1685; *Am J Hematol* 2008; 83:804). У большинства пациентов на фоне лечения уменьшается объем выпота. Если после двух курсов СНОР улучшения нет, то продолжать их не имеет смысла; в таком случае рекомендуется назначить липосомальный доксорубин или липосомальный даунорубин. Концентрация герпесвируса человека 8-го типа повышается во время обострения и не снижается на фоне противовирусной терапии (*J Med Virol* 2003; 71:399). Наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания служит количество лимфоцитов CD4 (*CID* 2005; 40:1022). Сообщалось о полной регрессии ПЭЛ на фоне ВААПТ (*AIDS* 2008; 22:1236).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Периферическая нервная система

Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции (HIV-Associated Neuromuscular Weakness Syndrome, HANWS)

ЭТИОЛОГИЯ. Полагают, что нервно-мышечная слабость обусловлена нарушением функции митохондрий вследствие токсичного действия НИОТ из группы дидезоксинуклеозидов, особенно d4T (*NEJM* 2002; 346:811; *CID* 2003; 15:131; *AIDS* 2004; 18:1403).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Был проведен анализ данных 69 «возможных» случаев развития данного синдрома, которые были зарегистрированы FDA в ходе работы AERS (системы регистрации побочных эффектов препаратов). Из них 27 случаев были расценены как «наиболее вероятный» и 19 случаев как «предположительный» синдром нервно-мышечной слабости (*AIDS* 2004; 18:1403). Медиана уровня лактата составила 4,9 ммоль/л. Из 69 пациентов, у которых, «возможно», развился данный синдром, 61 (88%) пациент принимал d4T, однако следует отметить, что 25 (36%) пациентов прекратили принимать d4T до начала развития симптомов. Медиана продолжительности приема d4T составила 10,5 месяцев. Из 27 пациентов, у которых этот синдром был наиболее вероятен, у 14 (52%) наблюдались острые симптомы (<2 недель). При гистологических исследованиях и электромиографии (ЭМГ) выявлялись признаки поражения периферических нервов и/или мышц. Среди клинических проявлений наблюдались восходящий паралич, арефлексия и нейропатии черепных нервов. Активность креатинфосфокиназы часто была выше нормы.

ДИАГНОСТИКА (ACTG, 2002)

- Появление слабости в конечностях ± нарушения чувствительности; симптомы могут развиваться остро (в течение 1–2 недель) или подостро (>2 недель); может наблюдаться поражение только нижних конечностей или нижних и верхних конечностей.
- Отсутствие других заболеваний, которые могут вызывать подобные симптомы: синдрома Гийена-Барре, генерализованной миастении (*myasthenia gravis*), миелопатии, гипокалиемии, нарушения мозгового кровообращения.

ЛЕЧЕНИЕ. Отменить прием ставудина и/или других НИОТ, способных вызвать этот синдром. Симптоматическая терапия. Наблюдение за пациентами, упомянутыми выше, показало, что только у 16 из 44 пациентов (36%) наблюдалось улучшение состояния.

Цитомегаловирусный радикулит (см. стр. 414)

Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; некие иммунопатогенетические механизмы, приводящие к воспалению и разрушению миелиновой оболочки периферических нервных волокон.

ЧАСТОТА: редкое заболевание.

ДИАГНОСТИКА. Различают две формы: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ОВДП, синдром Гийена-Барре), которая развивается на начальных стадиях ВИЧ-инфекции, и медленно прогрессирующий синдром рецидивирующей мышечной слабости (ХВДП), который обычно развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Клинические проявления обеих форм полинейропатий — прогрессирующий восходящий паралич, сопровождающийся незначительным нарушением чувствительности. В СМЖ определяется повышенное содержание белка и мононуклеарный плеоцитоз; данные электромиографии и исследования скорости проведения нервного импульса являются решающими для постановки диагноза. Иногда может потребоваться биопсия нерва; в биоптате обнаруживается макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация и сегментарная демиелинизация (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

ЛЕЧЕНИЕ

▪ ОВДП:

- Плазмаферез: 5 сеансов; в дальнейшем при необходимости.
- Альтернативный метод: в/в иммуноглобулин 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (следить за функцией почек).

- ХВДП: преднизон 1 мг/кг/сут внутрь или регулярные сеансы плазмафереза или IVIG; продолжать до наступления клинического улучшения.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Обычно удается остановить прогрессирование заболевания; при ХВДП могут потребоваться длительные курсы терапии (*Ann Neurol* 1987; 21:3240).

Таблица 7.17. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования
			Лечение
Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН)	Боль и нарушение чувствительности в области стоп и пальцев стоп; в далеко зашедшей стадии процесс распространяется на лодыжки, икры и пальцы рук. Как правило, количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ³ , но данный синдром может развиваться и при более высоком количестве лимфоцитов CD4.	Нарушение болевой и вибрационной чувствительности. Снижение или отсутствие лодыжечных рефлексов. Часто наблюдается тактильная аллодиния (контактная гиперестезия).	Биопсия кожи выявляет денервацию эпидермиса. Электромиография с определением скорости проведения импульса по нервному волокну (ЭМГ/СПИ) выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. Можно выполнить количественные тесты для определения порогов тактильной и температурной чувствительности
Антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН)	Симптомы такие же, как и при ДСН (см. выше), но они появляются на фоне терапии ddI, d4T. Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4. Чаще у пожилых пациентов и пациентов с диабетом	Такая же, как и при ДСН (см. выше).	ЭМГ/СПИ выявляет преимущественно аксональный тип нейропатии. В тяжелых случаях требуется отменить препарат, предположительно вызвавший нейротоксическую реакцию. После отмены препарата симптомы могут ухудшаться в течение нескольких недель («по инерции»), затем наступает улучшение.
Синдром тарзального канала (относится к туннельным синдромам)	Боль и нарушение чувствительности преимущественно в передней части подошвенной поверхности стопы.	Снижение чувствительности передней части подошвенной поверхности стопы. Положительный симптом Тинеля в области тарзального канала	Местная инфльтративная анестезия в области тарзального канала снимает болевой синдром.
Синдром нервно-мышечной слабости при ВИЧ-инфекции	Восходящий паралич с арефлекссией ± крапильная нейропатия или нарушение чувствительности. Обычно развивается на фоне длительного приема stavudина.	Повышение уровня лактата и КФК. ЭМГ/СПИ выявляет аксональный тип нейропатии и миопатию.	Прекращение приема НИОТ, особенно ставудина. Неблагоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни
Миопатия, связанная с ВИЧ-инфекцией и миопатия как побочный эффект терапии зидовудином	Мышечные боли, обычно в мышцах бедер и плеч. Мышечная слабость в тех же группах мышц (трудно встать со стула, поднять руки). Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4.	Слабая или умеренная болезненность мышц при пальпации. Мышечная слабость, преимущественно в проксимальных группах мышц (т. е. дельтовидных мышцах, мышцах-сгибателях бедра). Нет нарушений чувствительности, рефлексы в норме.	Повышенный уровень КФК. ЭМГ выявляет признаки воспалительной миопатии. Прекращение приема зидовудина, определение уровня КФК каждые 2 недели. В течение месяца после отмены препарата ожидается клиническое улучшение и возврат уровня КФК к норме.

Таблица 7.17. Проведение дифференциального диагноза при наличии симптомов со стороны нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Синдром	Симптоматика	Клиническая картина	Вспомогательные методы исследования
			Лечение
Полирадикулит	Быстро прогрессирующая мышечная слабость и нарушение чувствительности в нижних конечностях (как в проксимальных, так и в дистальных отделах) с недержанием мочи и кала. Может развиваться при высоком или низком уровне лимфоцитов CD4	Генерализованная мышечная слабость в нижних конечностях Генерализованное нарушение чувствительности в нижних конечностях и ягодицах Снижение или отсутствие коленных и лодыжечных рефлексов	ЭМГ/СПИ выявляет множественное поражение нервных корешков. В СМЖ обнаруживается ЦМВ или ВПГ (как причина патологии). ЦМВ полирадикулопатию лечат ганцикловиром или фоскарнетом.
Вакулярная миелопатия	Скованность и слабость мышц нижних конечностей, нарушение чувствительности в нижних конечностях. Недержание мочи и кала при далеко зашедшем процессе. Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹ .	Слабость и спастичность мышц, преимущественно сгибателей бедра, голени и стопы. Повышенные коленные рефлексы и патологические рефлексы стопы. При наличии сенсорной нейропатии – нарушение чувствительности и отсутствие или снижение рефлексов в дистальных отделах конечностей.	В СМЖ может быть повышенное содержание белка, лейкоциты 0–10 мкл ⁻¹ . Необходимо исключить дефицит В ₁₂ и сочетанную инфекцию HTLV-1. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника патологических изменений нет. Стандартного метода лечения нет; улучшения можно добиться с помощью физиотерапии, также применяют метионин в дозе 3 г x2 раза в сутки (<i>Neurology</i> 1998; 51:266).
Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Преимущественно мышечная слабость в верхних и нижних конечностях с минимальным нарушением чувствительности. Развивается при любом количестве лимфоцитов CD4.	Генерализованная мышечная слабость, в том числе лицевых мышц, на ранних стадиях — асимметричное поражение; генерализованное отсутствие рефлексов. Незначительные нарушения чувствительности.	ЭМГ/СПИ выявляет признаки демиелинизирующей полинейропатии. В СМЖ очень высокое содержание белка с незначительным или умеренным лимфоцитарным плеоцитозом; посевы СМЖ отрицательны. Лечение: плазмаферез; IVIG и/или ВААПТ
Мононеврит или множественные мононевриты	Различные двигательные нарушения и нарушения чувствительности. Поражение асимметрично. Развивается в течение нескольких недель. При любом количестве лимфоцитов CD4.	ЭМГ/СПИ выявляет асимметричные множественные нарушения. Необходимо исключить ЦМВ-инфекцию (исследование СМЖ или биоптата икроножного нерва) и инфекцию ВГС	При количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹ можно назначить кортикостероиды При количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹ и тяжелом течении следует лечить ЦМВ-инфекцию.

Дистальная сенсорная нейропатия (ДСН) и антиретровирусная токсическая нейропатия (АТН) (см. *AIDS* 2002; 16:2105)

ЭТИОЛОГИЯ. Непосредственное действие ВИЧ (чаще всего при количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и/или побочный эффект НИОТ (дидезоксинуклеозидов) — ddI и d4T (*AIDS* 2000; 14:273). ДСН и АТН характеризуются одинаковыми клиническими проявлениями и гистологическими изменениями в биоптатах.

ЧАСТОТА. На фоне приема ddI или d4T частота и тяжесть ДСН, по-видимому, зависит от дозы и продолжительности приема препарата (*Adv Ther* 2002; 19:1; *JID* 1993; 167:21; *NEJM* 2003; 349:2293). В богатых ресурсами странах актуальность этой проблемы невелика, предположительно вследствие уменьшения частоты применения d4T и ddI, однако в странах с ограниченными ресурсами нейропатии остаются важной проблемой из-за широкого применения d4T и ddI по причине низкой стоимости этих препаратов (*Expert Opin* 2007; 8:679). ВОЗ рекомендовала уменьшить стандартную дозу d4T до 30 мг х2 раза в сутки для снижения частоты возникновения периферической нейропатии и лактацидоза. АСТГ провела обследование 101 пациента с развернутой стадией ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <300 мкл⁻¹) в эпоху ВААРТ в США. Обследование включало множество диагностических тестов, в том числе врачебные осмотры, исследования проведения импульса по нервным волокнам, количественные тесты на сенсорное восприятие и биопсии кожи. Врачебный осмотр характеризовался низкой чувствительностью (35%) но высокой специфичностью (90%). Количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка и прием дидезоксинуклеозидных антиретровирусных препаратов в прошлом не обладали прогностической ценностью. Частота ДСН была выше в 2001 году, чем в 1993 году ($p = 0,0001$); в периоде с 2001 по 2006 год частота ДСН не менялась несмотря на уменьшение применения нейротоксических препаратов (*Neurology* 2006; 66:1679; *HIV Med* 2007; 8:367).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с токсическими лекарственными нейропатиями (метронидазол, передозировка В₆, дапсон, изониазид, талидомид, винкристин), диабетической нейропатией, туннельными нейропатиями, дефицитом В₁₂, алкоголизмом, уремией, воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и острым нейромышечным синдромом.

ДИАГНОСТИКА: дизестезии и контактная гиперестезия в области стоп со снижением или отсутствием лодыжечных рефлексов. Можно подтвердить диагноз с помощью инвазивных нейродиагностических тестов, но, как правило, в этом нет необходимости. Эти тесты могут выполняться при атипичных клинических симптомах, например, асимметричности болевых ощущений или отсутствующей мышечной слабости. При биопсии кожи обнаруживается денервация эпидермиса. При проведении ЭМГ/СПИ обнаруживаются признаки нейропатии с преимущественным поражением аксонов. Количественные тесты на тактильную и температурную чувствительность выявляют повышение порогов чувствительности (*Neurology* 2006; 66:1679). В исследовании A5117, проведенном АСТГ, также было установлено, что плотность волокон кожных нервов в биоптатах кожи бедра или голени хорошо коррелирует с результатами клинических и электрофизиологических исследований при ДСН (*Neurology* 2007; 68:2113) (см. таблицу 7.17, стр. 511).

ЛЕЧЕНИЕ

- **АТН:** не назначать d4T и ddI; из класса НИОТ можно назначить AZT, ЗТС, ФТС, АВС и TDF.
- **ДСН:** возможно улучшение после начала ВААРТ (*Lancet* 1998; 352:1906).
- **Симптоматическое лечение**
 - **Габапентин (Нейронтин)**, 300–1200 мг внутрь х3 раза в сутки. В одном плацебо-контролируемом исследовании была выявлена умеренная эффективность этого препарата (*J Neurol* 2004; 251:1260).
 - **Ламотриджин (Ламиктал)**, 25 мг х2 раза в сутки с повышением дозы до 300 мг/сут в течение 6 недель; один из немногих методов лечения, чья эффективность доказана результатами клинических исследований (*Neurology* 2000;

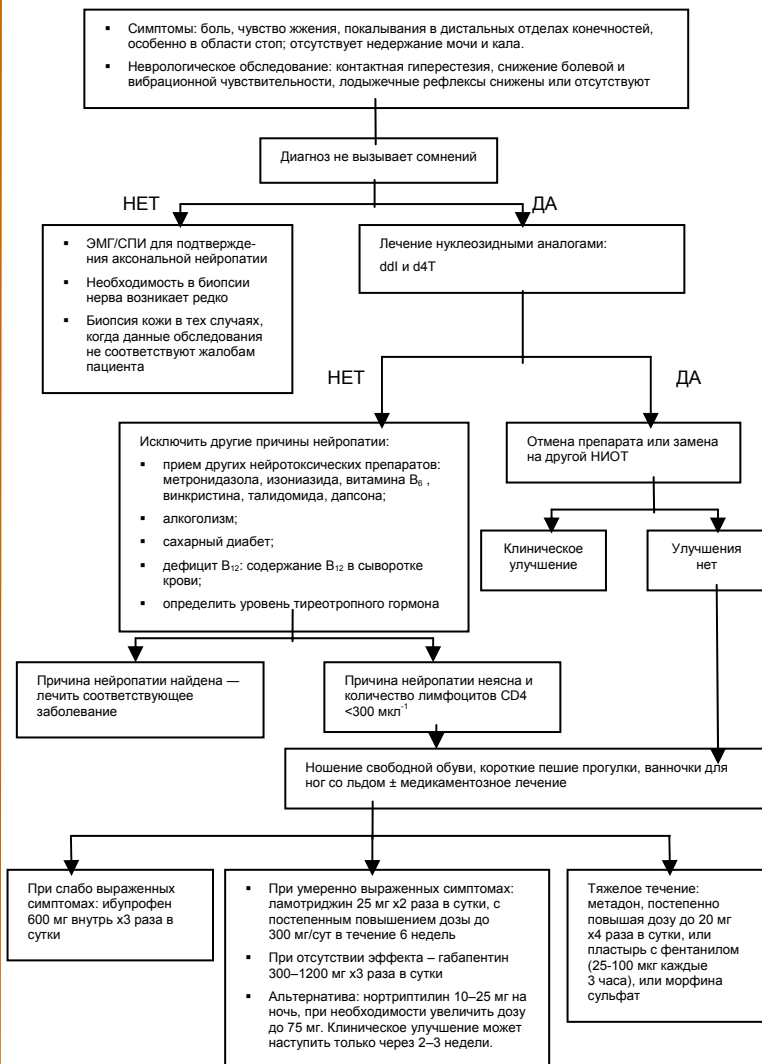
54:2115), однако результаты исследований несопоставимы друг с другом, и этот препарат часто вызывает сыпь. Результаты исследования с более длительным периодом наблюдения за пациентами подтвердили эффективность терапии ламотриджином, но только у пациентов, которые принимали APB препараты, оказывающие токсическое действие на ЦНС (*Neurology* 2003; 60:1508–1514). В другом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 220 пациентов, получавших ламотриджин в дозах 200, 300 или 400 мг/сут или плацебо в дополнение к габапентину, трициклическому антидепрессанту или неопиоидному анальгетику, не было выявлено пользы от применения ламотриджина (однако была отмечена его хорошая переносимость) (*J Pain Symptom Manage* 2007; 34:446). Результаты систематического обзора материалов библиотеки Кокрановского сотрудничества (*Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006044), в который вошли 16 исследований, позволили заключить, что «эффективность ламотриджина при лечении нейропатического болевого синдрома маловероятна». Ламотриджин не относится к препаратам выбора, поскольку часто вызывает сыпь.

- Трициклический антидепрессант нортриптилин, 10 мг на ночь внутрь, доза повышается на 10 мг каждые 5 дней, максимальная суточная доза 75 мг (однократно на ночь или 10–20 мг х3 раза в сутки); можно применять другие трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин или имипрамин), эффективность которых сравнима с эффективностью нортриптилина. В одном исследовании не удалось доказать эффективность применения трициклических антидепрессантов (*JAMA* 1998; 280:1590).
- Ибупрофен 600–800 мг х3 раза в сутки.
- Местно — мази с капсаицином (*Зострикс* и др.); часто плохо переносятся.
- Местно — мази, содержащие 20–30% лидокаина (по результатам контролируемого исследования, гель, содержащий 5% лидокаина, неэффективен [*JAIDS* 2004; 37:1584])
- Фенитоин 200–400 мг/сут.
- Марижуана: согласно результатам одного плацебо-контролируемого исследования с участием 50 пациентов, выкуривание трех сигарет с марихуаной в сутки приводит к существенному уменьшению болевого синдрома (*Neurology* 2007; 68:515)
- При сильных болях — метадон до 20 мг х4 раза в сутки; пластыри с фентанилом 25–100 мкг/час (замена пластыря каждые 72 часа) или морфин (очень важно учитывать лекарственные взаимодействия между фентанилом и ингибиторами протеазы).
- Было проведено одно клиническое исследование, в котором не удалось доказать эффективность акупунктурных методов лечения (*JAMA* 1998; 280:1590).
- Разное: избегать ношения тесной обуви, длительных пеших прогулок, между жесткой спинкой кровати и ступнями положить мягкий валик, применять средства для увлажнения кожи стоп.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Проявления сенсорной нейропатии, вызванной применением НИОТ, обычно исчезают, если прием препарата был немедленно прекращен, лучше всего в течение первых 2 недель после появления симптомов нейропатии. Если препарат вовремя не отменить, то болевой синдром со временем становится необратимым и интенсивность болей может стать невыносимой. После отмены вызвавшего нейропатию препарата первые признаки улучшения состояния могут отмечаться только через несколько недель (вплоть до 12 недель от момента отмены), в дальнейшем симптомы нейропатии медленно уменьшаются (*JAIDS* 1992; 5:60; *Neurology* 1996; 46:999). Кроме отмены НИОТ, проводится симптоматическое лечение. Результаты плацебо-контролируемых исследований показали, что эффект от терапии амитриптилином, мексилетином, капсаицином местно, и акупунктурными методами незначителен или отсутствует (*JAMA* 1998; 280:1590; *Neurology* 1998; 51:1682; *JAIDS* 1998; 19:367; *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:45). Многие специалисты применяют габапентин. Наилучшие результаты в плацебо-контролируемых исследованиях был получены при применении ламотриджина, как было изложено выше, однако размер выборки был очень мал и результаты Кокрановского обзора

указывают на сомнительную пользу от применения этого препарата (Cochrane Database Syst Rev 2007; CD006044).

Схема 7.2. Сенсорная нейропатия у больных СПИДом



НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Центральная нервная система

Таблица 7.18. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных

Распространенность заболевания (среды больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ*	Результаты других диагностических исследований
Токсоплазмоз (2–4%) (см. стр. 455)	Лихорадка, вялость, головная боль, очаговые неврологические симптомы (80%), судорожные припадки (30%) Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Локализация очагов: базальные ганглии, граница белого и серого вещества Очаги: обычно множественные Контрастирование: выраженное; обычно по периферии очага в виде кольца (1–2 см в диаметре) Отек/положительный масс-эффект: обычно не так выражен, как при лимфоме	Норма: 20–30% Белок: 10–50 мг/дл Лейкоциты: 0–40 (моноциты) Обнаружение антигена токсоплазмы методом ELISA или ПЦР на токсоплазму	Результаты серологического обследования (определение IgG к токсоплазме) ложноотрицательны в <5% случаев Через 7 дней от начала эмпирического лечения клиническое улучшение наблюдается у >85% пациентов (NEJM 1993; 329:995) МРТ повторить через 2 недели Точный диагноз: биопсия мозга
Первичная лимфома ЦНС (2%) (см. стр. 458)	Отсутствие лихорадки, головная боль, очаговые неврологические симптомы; изменения психики (60%) (изменения личности или поведения); судорожные припадки (15%) Нарастание симптоматики: 2–8 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Локализация очагов: перивентрикулярно, везде; 2–6 см в диаметре Очаги: единичное или множественное поражение Контрастирование: выраженное, неравномерное; обычно солидные образования Отек/положительный масс-эффект: выражен	Норма: в 30–50% случаев Белок: 10–150 мг/дл Лейкоциты: 0–100 (моноциты) ПЦР на вирус Эпштейна-Барр положительна у 50–80%	Предположить при отсутствии IgG к токсоплазме, единичном очаге, отсутствии улучшения на фоне эмпирического лечения от токсоплазмоза (по результатам оценки клинического состояния и изменений на МРТ через 2 недели после начала лечения) ОЭКТ с талием-201 (90% чувствительность и специфичность)
Криптококковый менингит (8–10%) (см. стр. 404)	Лихорадка, головная боль, повышенная тревожность (75%); реже нарушения зрения, ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепно-мозговых нервов, судорожные припадки (10%); очаговые неврологические изменения отсутствуют Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Обычно в норме или есть признаки повышенного внутричерепного давления Контрастирование: отсутствует или контрастирование менингеальных оболочек Отек/положительный масс-эффект: увеличение объема желудочков/обструктивная гидроцефалия	Белок: 30–150 мг/дл Лейкоциты: 0–100 (моноциты) Выделение культуры возбудителя (95–100%) Обнаружение возбудителя в мазке, окрашенном тушью (60–80%) Определение криптококкового антигена: чувствительность и специфичность >95%	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови — чувствительность 95% Точный диагноз: обнаружение криптококкового антигена в СМЖ (чувствительность >99%) и/или выделение культуры возбудителя

Таблица 7.18. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (продолжение)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ЦМВ (>0,5%) (см. стр. 414)	Лихорадка ± делирий, сонливость, дезориентация, головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, нарушение функции черепномозговых нервов, отсутствие очаговых неврологических симптомов Нарастание симптоматики: <2 недель Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹	Локализация очагов: перивентрикулярно, в стволе головного мозга Очаги: сливающиеся Контрастирование: от выраженного до отсутствия накопления контраста	Может быть в норме Белок 100–1000 мг/дл Лейкоциты: 10–1000/мл (полиморфноядерный) Содержание глюкозы: как правило, ниже нормы Положительный результат ПЦР на ЦМВ >80% Посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны	Точный диагноз: гистологическое исследование биоптата мозга и/или выделение культуры вируса Гипонатриемия (свидетельствует о поражении надпочечников) Офтальмологическое обследование: ЦМВ-ретинит
ВИЧ-деменция (7%) (см. стр. 520)	Отсутствие лихорадки; триада: нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства и нарушение поведения Ранние симптомы: ухудшение памяти, способности концентрировать внимание, нарушение координации движений, атаксия Поздние признаки: генерализованная деменция, паралич, мутизм Нарастание симптоматики: от недель до месяцев Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹	Локализация очагов: диффузное поражение глубоких слоев белого вещества (зоны гиперинтенсивности) Очаги: диффузные, с нечеткими границами Контрастирование: не контрастируются Выраженная атрофия Масс-эффект отсутствует	Норма: 30–50% Повышенное содержание белка у 60% больных Повышенное количество лейкоцитов у 5–10% больных (моноцитоз) Повышено содержание β-2 микроглобулина (>3 мг/л)	Нейропсихологическое обследование: признаки субкортикальной деменции Для скринингового обследования используют Диагностическую шкалу ВИЧ-деменции (см. стр. 54)
Нейросифилис (0,5%) (см. стр. 457)	Течение может быть бессимптомным; менингеальные знаки: головная боль, лихорадка, фотофобия, симптомы менингизма ± припадки, очаговые неврологические симптомы, параличи черепномозговых нервов Спинальная сухотка: острые боли, парестезии, снижение глубоких рефлексов, вялая реакция зрачков на свет Прогрессивный паралич: потеря памяти, деменция, изменения личности, вялая реакция зрачков на свет Менинговаскулярный сифилис: инсульты, миелит Поражение глаз: ирит, увеит, неврит глазного нерва При любом количестве лимфоцитов CD4	Асептический менингит: может наблюдаться контрастирование менингеальных оболочек Прогрессивный паралич: кортикальная атрофия, иногда с инфарктами Менинговаскулярный сифилис: инсульты	Белок: 45–200 мг/дл Лейкоциты: 5–100/мл, моноциты Положительный результат серологического обследования на сифилис (VDRL характеризуются 65% чувствительностью и 100% специфичностью) ПЦР на <i>T. pallidum</i> (при проведении клинических исследований)	VDRL и FTA-ABS позволяют поставить диагноз в >90% случаев; ложноотрицательные результаты VDRL наблюдаются у 5–10% больных спинной сухоткой или прогрессивным параличом Точный диагноз: положительный результат VDRL с СМЖ (60–70% случаев) У ВИЧ-инфицированных чаще всего развиваются сифилитическое поражение глаз, менингеальная и менинговаскулярная формы нейросифилиса

Таблица 7.18. Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных (продолжение)

Распространенность заболевания (среди больных СПИДом)	Клиническая картина	Данные КТ и МРТ	СМЖ	Результаты других диагностических исследований
ПМП (1–2%) (см. стр. 424)	Отсутствие лихорадки и головных болей, расстройств речи, нарушения зрения, расстройства двигательной сферы, нарушение функции черепно-мозговых нервов На поздних стадиях: снижение когнитивной функции Нарастание симптоматики: недели и месяцы Количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹ , иногда >200 мкл ⁻¹	Локализация очагов: белое вещество головного мозга, субкортикально; очаги множественные Очаги разные по размеру Не контрастируются Масс-эффект отсутствует	Норма ПЦР на JC вирус положительна в 80% случаев	Биопсия мозга: обнаружение JC вируса в биоптате методом прямой флюоресценции
Туберкулез (0,5–1%) (см. стр. 442)	Лихорадка, вялость, головная боль, менингизм, очаговые неврологические нарушения (20%) Количество лимфоцитов CD4 <350 мкл ⁻¹	Очаги в веществе головного мозга у 50–70% больных (NEJM 1992; 326:668; Am J Med 1992; 93:524)	Норма: 5–10% Белок: в норме у 40% больных (500 мг/мл) Лейкоциты: 5–2000 (60–70% — моноциты) Уровень глюкозы: 0–4 мг/мл Мазок, окрашенный на кислотоустойчивые бактерии: возбудитель выявляется в 20% случаев	На рентгенограмме легких признаки активного туберкулеза в 50% случаев; проба Манту положительна в 20–30% случаев Точный диагноз: выделение культуры возбудителя из СМЖ

*Нормальные показатели СМЖ: содержание белка — 15–45 мг/дл; примесь белка вследствие кровотечения в месте прокола — 1 мг белка/1000 эритроцитов; содержание глюкозы — 40–80 мг/дл или соотношение уровней глюкозы в СМЖ и крови >0,6; лейкоциты: <5 мононуклеарных клеток в мл; 5–10 мононуклеаров или 1 полиморфноядерный нейтрофил должны насторожить врача; кровотечение в месте прокола: 1 лейкоцит/700 эритроцитов; давление СМЖ — 80–200 мм H₂O.

В анализе СМЖ у 40–50% ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых нет клинических симптомов поражения ЦНС, отмечается повышение уровня белка и/или плеоцитоз (>5 мононуклеаров в 1 мл); частота обнаружения плеоцитоза снижается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Цитомегаловирусный энцефалит (см. стр. 414)

ПАТОГЕНЕЗ: ЦМВ + количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹.

ЧАСТОТА: <0,5% больных СПИДом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: быстро прогрессирующий делирий, нарушение функции черепно-мозговых нервов, нистагм, атаксия, головная боль с лихорадкой ± ЦМВ-ретинит

ДИАГНОСТИКА: МРТ — перивентрикулярные сливающиеся инфильтраты, накапливающие контрастное вещество. ПЦР на ЦМВ в СМЖ обладает более чем 80% чувствительностью и 90% специфичностью; посевы СМЖ на ЦМВ обычно отрицательны.

ЛЕЧЕНИЕ: ганцикловир, фоскарнет или оба препарата внутривенно (см. стр. 267 и 269).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Как показало одно исследование, применение комбинации фоскарнета и ганцикловира увеличивает медиану продолжительности жизни до 94 дней по сравнению с 42 днями в контрольной группе (анализ данных историй болезни) (*AIDS* 2000; 14:517).

Деменция (ВИЧ-деменция, ВИЧ-энцефалопатия)

ПАТОГЕНЕЗ. Хронический энцефалит с прогрессирующим или стабильным течением энцефалопатии вследствие поражения ЦНС вирусом иммунодефицита человека с выраженной ответной воспалительной реакцией. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что при ВИЧ-деменции происходит стимуляция эндогенных антиоксидантных защитных механизмов в ткани головного мозга. Неэффективность этого нейропротекторного механизма приводит к накоплению сфингомиелина и нарушению когнитивной функции. Определенную роль в развитии ВИЧ-деменции играют пожилой возраст, гепатит С и употребление наркотиков (*Int Rev Psychiatry* 2008; 20:25; *Neurology* 2008; 70:1753).

ЧАСТОТА. До применения ВААРТ ВИЧ-деменция развивалась у 7% больных СПИДом; в настоящее время заболевают 2–3% больных СПИДом (*Neurology* 2001; 56:257). Несмотря на снижение заболеваемости, показатели распространенности растут по мере увеличения продолжительности жизни больных СПИДом (*AIDS* 2003; 17:1539).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Поздняя стадия ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и субкортикальная деменция. См. таблицу 7.18. Ранние симптомы: апатия, ухудшение памяти, замедление мышления, депрессия и замыкание в себе. Среди двигательных нарушений отмечаются нарушения походки и снижение координации движений кистей рук. На поздних стадиях наблюдается полная потеря умственных способностей, выраженная психомоторная деградация и мутизм. Возможны припадки, которые обычно легко поддаются медикаментозной терапии. Заболевание прогрессирует с разной скоростью; однако до применения ВААРТ после возникновения первых симптомов до смертельного исхода проходило всего 6 месяцев (*Medicine* 1987; 66:407). При неврологическом обследовании больных на ранних стадиях заболевания обнаруживаются нистагм, быстрые движения конечностей и гиперрефлексия. На поздних стадиях заболевания появляются тремор, клонусы и рефлексы орального автоматизма (последние свидетельствуют о нарушении корково-подкорковых связей в лобных долях).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Таблица 7.19. **Диагностическая шкала ВИЧ-деменции (AIDS Reader 2002; 12:29)**

Максимальное количество баллов	Тесты *
см. ниже	Оценка сохранности памяти (начало): пациенту называют 4 слова (например, шляпа, собака, зеленый, персик) и просят повторить их за врачом.
6	Оценка скорости психомоторной реакции: время (в секундах), которое требуется пациенту для написания алфавита. Количество баллов: <21 сек = 6 баллов; 21,1–24 сек = 5 баллов; 24,1–27 сек = 4 балла; 27,1–30 сек = 3 балла; 30,1–33 сек = 2 балла; 33,1–36 сек = 1 балл; >36 сек = 0 баллов.
4	Оценка сохранности памяти (результат): пациента просят повторить 4 слова, которые ему называли в начале обследования; если пациент не может вспомнить какое-либо слово, допустимо дать семантическую подсказку, например: «животное» (собака), «цвет» (зеленый) и др. За каждое правильно названное слово начисляют 1 балл.
2	Конструирование: пациента просят скопировать изображение куба и засекают время. Количество баллов: <25 сек = 2 балла, 25–35 сек = 1 балл, >35 сек = 0 баллов.

* Для деменции характерно 7 баллов и менее (из 12), но специфичность данной методики невысока, поэтому для установления точного диагноза требуется дальнейшее неврологическое обследование.

Таблица 7.20. **Стадии ВИЧ-деменции**

Стадия 0	Норма.
Стадия 0.5	Субклиническая: минимальные, неопределенные симптомы; работоспособность не нарушена.
Стадия 1.0	Слабовыраженная: минимальные интеллектуальные или двигательные нарушения; больной может работать или справляться с повседневными домашними делами, за исключением наиболее сложных операций.
Стадия 2.0	Умеренно выраженная: больной не способен работать или справляться со сколько-нибудь сложными повседневными домашними делами, однако пока может самостоятельно обслужить себя.
Стадия 3.0	Выраженная: значительное нарушение умственных способностей, не может передвигаться самостоятельно.
Стадия 4.0	Терминальная стадия: состояние ближе к вегетативному; паралич и квадриплегия.

ДИАГНОСТИКА основывается на данных анамнеза, физического осмотра и скринингового обследования с использованием Диагностической шкалы ВИЧ-деменции (см. выше). Стандартное обследование включает тесты на соединение пронумерованных или обозначенных буквами точек в определенном порядке, тест на замену цифр символами, тест на скорость вставления колышков в отверстия планшета и обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции. На МРТ обнаруживаются признаки церебральной атрофии (которые могут не сопровождаться клиническими проявлениями), обычно с разрежением белого вещества головного мозга (*J Neurol Neurosurg Psych* 1997; 62:346). В СМЖ определяется повышенное содержание белка и 0–15 мононуклеаров; в 65% случаев плеоцитоз отсутствует. Главная задача состоит в том, чтобы исключить другие причины поражения головного мозга, поскольку диагностических тестов, специфичных для ВИЧ-деменции, не существует.

ЛЕЧЕНИЕ. Обследование по Диагностической шкале ВИЧ-деменции (см. таблицу 7.19) можно проводить для оценки эффективности ВААРТ. ВААРТ снижает риск развития ВИЧ-деменции, но пока получено очень мало данных об улучшении состояния пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-деменции на фоне ВААРТ (*J Neuroviral* 2002; 8:136; *J Neurol* 2004; 10:350). Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что неврологическое улучшение зависит от способности применяемых антиретровирусных препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (*Arch Neurol* 2004; 61:1699). Проникновение антиретровирусных препаратов через ГЭБ изучалось в исследовании CHARTER, в рамках которого проводился анализ данных 374 пациентов, получавших АРТ, у которых одновременно определялись уровни антиретровирусных препаратов в сыворотке крови и СМЖ. Лучшие всего проникали через ГЭБ (судя по концентрации препарата в СМЖ) AZT, ABC, NVP, LPV/r, ATV/r и IDV/r (см. таблицу 7.21) (*HIV Med* 2008; 16:15; *AIDS* 2009; 23:83; *JAIDS* 1998; 235:238; *AIDS* 2009; 23:83). У некоторых пациентов с прогрессирующей деменцией несмотря на хороший вирусологический контроль (по данным стандартного протокола лабораторного наблюдения за эффективностью АРТ) в

СМЖ обнаруживались резистентные штаммы ВИЧ, поэтому результаты генотипирования изолятов ВИЧ из СМЖ для определения их резистентных свойств могут оказаться полезными при подборе схемы антиретровирусной терапии (*J Virol* 2004; 78:10133). Специфической терапии ВИЧ-деменции не существует (*Int Rev Psychiatry* 2008; 20:25).

Таблица 7.21. Проникновение антиретровирусных препаратов в ЦНС (Letendre В., 13-я конференция CROI, Денвер; тезисы #75; *Topics HIV Medicine* 2008; 16:94)

Класс АРВ препаратов	Высокая концентрация в СМЖ	Умеренная концентрация в СМЖ	Низкая концентрация в СМЖ или не проникают в СМЖ
НИОТ	AZT, ABC, FTC	3TC, d4T	ddl, TDF
ННИОТ	NVP	EFV	
ИП	IDV/r, LPV/r	FPV, IDV	ATV, NFV, SQV/r, TPV, RTV
Ингибитор слияния			ENF
Антагонист рецепторов CCR5	MVC*		

* Добавлен автором

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. У пациентов, получающих ВААРТ, наблюдается статистически значимое увеличение показателей продолжительности жизни (*AIDS* 2003; 17:1539) и снижение показателей заболеваемости ВИЧ-деменцией, однако лечебный эффект ВААРТ в отношении ВИЧ-деменции не определен (*Brain Pathol* 2003; 13:104). До сих пор сообщается о случаях тяжелой прогрессирующей деменции, которая была характерна для эпохи до начала ВААРТ. Чаще наблюдается «хроническая активная деменция» при неэффективной антиретровирусной терапии. На фоне хорошего вирусологического ответа заболевание обычно не прогрессирует или характеризуется как «хроническая неактивная деменция» или «обратимая деменция». Прогрессирование ВИЧ-деменции на фоне восстановления иммунной системы нетипично, тем не менее, такие случаи были описаны (*Neurology* 2006; 67:383; *Int J STD AIDS* 2006; 17:205).

Первичная лимфома ЦНС

ВОЗБУДИТЕЛЬ. Как правило, вызывается вирусом Эпштейна-Барр (*Lancet* 1991; 337:805).

ЧАСТОТА: до применения ВААРТ — 2–6%, т. е. в 1000 раз чаще, чем среди населения в целом (*Lancet* 1991; 338:969). После начала применения ВААРТ заболеваемость снизилась, но не настолько, как частота возникновения других осложнений ВИЧ-инфекции (*JAIDS* 2000; 25:451).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: очаговые или общемозговые симптомы, в том числе спутанность сознания, головная боль, потеря памяти, афазия, гемипарезы и/или припадки при отсутствии повышения температуры в течение последних 3 месяцев. Количество лимфоцитов CD4 у таких пациентов обычно <50 мкл⁻¹.

ДИАГНОСТИКА. Количество лимфоцитов CD4 обычно <50 мкл⁻¹. На МРТ с контрастированием, как правило, обнаруживается один очаг накопления контраста, однако очагов может быть несколько, иногда они располагаются в форме кольца (*Am J Neuroradiol* 1997; 18:563). Чаще всего очаги располагаются в мозолистом теле, около желудочков или вблизи эпендимы, они часто больше 4 см в диаметре и вызывают эффект объемного воздействия (положительный масс-эффект) (*Neurology* 1997; 48:687). Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии головного мозга, положительного результата цитологического исследования СМЖ и, возможно, обнаружения ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ (см. ниже). Необходимо провести дифференциальный диагноз прежде всего с токсоплазмозом.

В пользу лимфомы ЦНС служат: 1) типичные изменения на МРТ и КТ (см. выше); 2) отрицательные результаты серологического обследования на *T. gondii* (отсутствие антител к токсоплазме класса IgG); 3) отсутствие клинического улучшения через 1–2 недели после начала эмпирически назначенного лечения против токсоплазмоза; 4) отсутствие лихорадки; 5) при ОЭКТ с таллием наблюдается быстрый захват изотопа опухолью. Исследование СМЖ на ДНК вируса Эпштейна-Барр обладает более чем 94% специфичностью и 50–80% чувствительностью (*CID* 2002; 34:103; *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:364; *Lancet* 1992; 342:398). По другим данным, специфичность метода определения ДНК вируса Эпштейна-Барр в СМЖ намного ниже, поэтому в качестве порогового значения рекомендуется использовать концентрацию 10 000 копий/мл (*J Clin Virol* 2008; 42:433). Пациентам, у которых не наблюдается клинического улучшения на фоне терапии против токсоплазмоза, для окончательного подтверждения диагноза можно выполнить стереотаксическую биопсию головного мозга (*AIDS* 1995; 9:1243; *CID* 2002; 34:103). При анализе пяти публикаций о проведении стереотаксической биопсии головного мозга, выполненной в общей сложности 486 больным СПИДом, было обнаружено, что осложнения после ее проведения развиваются у 4% больных (*CID* 2002; 34:103).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Стандартная схема:** лучевая терапия и кортикостероиды (*J Neuro Sci* 1999; 163:32) или метотрексат (*J Clin Oncol* 2003; 21:1044)
- **Химиотерапия:** можно сочетать с лучевой терапией и кортикостероидами. Как правило, назначается пациентам с высоким количеством лимфоцитов CD4. Недавно было опубликовано сообщение о возможной эффективности комбинации метотрексата с ифосфамидом (*Ann Hematol* 2009; 88:133) и внутриаартериальной химиотерапии метотрексатом в комбинации с в/в введением этопозида и циклофосамида (*J Neurooncol* 2008; 90:329).

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение на фоне лучевой терапии в сочетании с кортикостероидами наблюдается у 20–50% больных, но лишь в течение непродолжительного времени, и до эпохи ВААРТ средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов не превышала 4 месяцев (*Crit Rev Oncol* 1998; 9:199; *Semin Oncol* 1998; 25:492). В клиническом исследовании, в котором применялся метотрексат, улучшение рентгенографической картины наблюдалось у 74% пациентов, при весьма умеренных проявлениях токсичности препарата (*J Clin Oncol* 2002; 31:171).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (см. стр. 424)

ПАТОГЕНЕЗ: активация JC вируса (который относится к персистирующим) у пациентов с иммунодефицитом.

ЧАСТОТА: 1–2% больных СПИДом (*JID* 1999; 180:261).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: нарушение мышления, дефицит полей зрения, гемипарезы, нарушение речи, нарушение координации движений при *отсутствии* лихорадки. Количество лимфоцитов CD4 обычно в пределах 35–100 мкл⁻¹, но у 7–25% пациентов количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ (*CID* 2002; 34:103).

ДИАГНОСТИКА:

- МРТ — неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков перифокального отека.
- Исследование СМЖ методом ПЦР на JC вирус характеризуется 80% чувствительностью и 95% специфичностью (*CID* 2005; 40:738).

ЛЕЧЕНИЕ. Эффективное лечение пока не найдено. На фоне ВААРТ может наблюдаться и улучшение, и стабилизация, и прогрессирование заболевания. Опубликовано несколько сообщений о случаях прогрессирования очагов ПМЛ (при выполнении МРТ с контрастом) на фоне применения ВААРТ, возможно, свидетельствующих о развитии воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (*AIDS* 1999; 13:1426). Об эффективности цидофовира получены противоречивые данные (*AIDS* 2002; 16:1791; *J Neurovirol* 2001; 7:364; *J Neurovirol* 2001; 7:374). Тем не менее, ретроспективный анализ 370 случаев не выявил пользы от применения этого препа-

рата (*J Neurol* 2008; 255:526). Получены предварительные данные о возможной эффективности лечения малыми интерферирующими РНК (siRNA) (*Curr Treat Options Neurol* 2008; 10:178) или миртазипином (*Ремероном*) (*JID* 2007; 196:709)

ПРОГНОЗ. Медиана продолжительности жизни после появления первых симптомов составляет 1–6 месяцев. Иногда отмечается улучшение состояния после начала ВААПТ, но у некоторых пациентов ПМЛ развивается на фоне ВААПТ (*CID* 2002; 34:103). Самым важным прогностическим критерием продолжительности жизни является количество лимфоцитов CD4. ВСВИС развивается в 20–25% случаев и проявляется прогрессирующими неврологическими нарушениями после начала ВААПТ часто с накапливающимися контраст очагами на МРТ (*Neurology* 2006; 67:383; *JAIDS* 2008; 49:26).

Токсоплазмоз (см. [стр. 455](#))

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

ЦМВ-ретинит (см. [стр. 410–413](#))

МИКРОАНГИОПАТИЯ. Симптомы ВИЧ-микроангиопатии включают «ватные» экссудаты, кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы. Эти нарушения чаще встречаются при низких количествах лимфоцитов CD4, однако четкая корреляция не прослеживается и они не требуют лечения. Выраженность микроаневризм, связанных с анемией, часто уменьшается при увеличении гематокрита. Выраженность прочих патологических изменений может уменьшиться на фоне ВААПТ.

МИКРОСПОРИДИОЗНЫЙ КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТ. Возбудителем чаще всего служит *Encephalitozoon hellem*; диагностируется офтальмологом по результатам осмотра при помощи щелевой лампы в сочетании с результатами исследования соскобов с конъюнктивы или биоптата конъюнктивы. Лечение включает терапию фумагиллином и ВААПТ.

ХОРИОПАТИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ *Pneumocystis jiroveci*. Диагностика: желтые или оранжевые преципитаты на задней поверхности сетчатки; лечение: стандартная схема терапии пневмоцистной пневмонии.

ТОКСОПЛАЗМОЗНЫЙ РЕТИНИТ. Диагностируется при обнаружении на сетчатке множественных очагов белого или кремового цвета без кровоизлияний (в отличие от ЦМВ-ретинита) и без пигментации (в отличие от токсоплазмозного ретинита у пациентов без иммунодефицита). Применяются схемы лечения токсоплазмоза ЦНС.

СИФИЛИС: см. [стр. 457](#). Формы сифилитического поражения глаз: увеит, неврит зрительного нерва, хориоретинит. Применяется стандартная схема лечения сифилиса ЦНС: водный раствор пенициллина G 18–24 млн Ед/сут в/в в течение 10–14 дней (см. [стр. 458](#)).

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ ОПОЯСЫВАЮЩЕМ ЛИШАЕ. Предположительный диагноз устанавливается при наличии типичных дерматомных высыпаний в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва. Лечение проводят под контролем офтальмолога, как описано [на стр. 420](#).

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

Афтозный стоматит (см. [стр. 471](#))

Кандидоз (см. [стр. 396](#))

Гингивит

ВОЗБУДИТЕЛИ: анаэробные бактерии.

СТАДИИ: краевая гингивальная эритема → некротический гингивит → некротический периодонтит → некротический стоматит

Таблица 7.22. Стадии гингивита

Стадии	Локализация	Клиническая картина
Краевая гингивальная эритема	Десна	Безболезненная, ярко красная полоса по краю десны
Некротический гингивит	Десна	Десны болезненные, красные, с изъязвлениями
Некротический периодонтит	Десна и кость	Десны болезненные, красные; зубы расшатываются
Некротический стоматит	Десна, кость и мягкие ткани	Десны болезненные, красные; зубы выпадают

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Ежедневный уход за зубами.** Чистить щеткой и зубной нитью ± местные антисептики: полоскание рта «Листерином» в течение 30–60 секунд 2 раза в сутки, «Перидексом» и т.д.
- **Лечение у стоматолога:** санация ротовой полости (выскабливание некротического содержимого десневых карманов).
- **Антибиотики** (некротический стоматит): метронидазол; альтернативные препараты — клиндамицин и амоксициллин/клавуланат.

Инфекция вирусом простого герпеса (см. стр. 416)

Саркома Капоши (см. стр. 505)

Волосатая лейкоплакия полости рта (ВЛПР) (*CID 1997; 25:1392*)

ПАТОГЕНЕЗ: интенсивная репликация вируса Эпштейна-Барр (*CID 1997; 25:1392*).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: плотно прилегающий белый или серый налет на боковых поверхностях языка (с одной или с обеих сторон), реже на дорзальной или вентральной поверхностях языка. Поверхность налета шероховатая, «гофрированная».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с кандидозом (ВЛПР не поддается лечению препаратами группы азолов, и налет не удается соскоблить, в отличие от кандидоза). Кроме этого, дифференциальный диагноз проводят с плоскоклеточным раком и травматической лейкоплакией.

ДИАГНОЗ обычно ставится на основании характерной клинической картины (внешнего вида налетов); иногда рекомендуется выполнять биопсию очагов поражения слизистой, требующих лечения, но при этом плохо поддающихся терапии, однако необходимость в биопсии возникает редко.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ: встречается практически исключительно у ВИЧ-инфицированных, указывает на низкое количество лимфоцитов CD4, служит предвестником наступления стадии СПИДа и исчезает на фоне ВААРТ.

ЛЕЧЕНИЕ (*CID 1997; 25:1392*): пациенты редко предъявляют жалобы, поэтому и лечение назначается редко. Но иногда пациента все же беспокоит боль или внешний вид данного образования. К методам лечения данной патологии можно отнести:

- **ВААРТ** (метод выбора).
- **Терапия, направленная против вируса Эпштейна-Барр:** ацикловир 800 мг внутрь 5 раз в сутки от 2 до 3 недель, затем по 1,2–2 г в сутки. Эффективны также фамцикловир, валацикловир, фоскарнет, ганцикловир и валганцикловир. Основная проблема заключается в том, что после прекращения приема противовирусных препаратов налеты появляются снова.
- **Другие методы лечения:** подофиллин местно.

Увеличение слюнных желез

ПАТОГЕНЕЗ. Наиболее частая причина увеличения слюнных желез — синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ). Это патологическое состояние связано с ВИЧ и синдромом Шегрена (*Arthritis Rheum 2006; 55:466; Ann Intern*

Med 1996; 125:494). Может развиваться на фоне восстановления иммунной системы (*Int J STD AIDS* 2008; 19:305).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: обычно безболезненное увеличение одной или обеих околоушных слюнных желез, с образованием кист. Железы могут быть болезненны, могут беспокоить пациента только потому, что приводят к косметическому дефекту; может развиваться ксеростомия (*Ear Nose Throat J* 1990; 69:475 475; *Arthritis Rheum* 2006; 55:466; *Rheumatology* 2008; 47:952).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Прежде всего необходимо провести дифференциальную диагностику между кистой и солидной опухолью, для этого проводят КТ (*Laryngoscope* 1998; 98:772) и/или тонкоигольную аспирацию с последующим бактериологическим и цитологическим исследованием содержимого кист; эта процедура также оказывает лечебный декомпрессионный эффект. Иногда может потребоваться биопсия ткани железы, чтобы исключить опухоль, особенно лимфому. При гистологическом исследовании биоптата обычно обнаруживаются изменения, напоминающие изменения при синдроме Шегрена; характерны тяжелая атипия протоков слюнных желез и очаговая лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно лимфоцитами CD8 (*Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1773; *J Oral Pathol Med* 2003; 32:544); у некоторых больных обнаруживается гистологическая картина «неспецифического хронического сиалоаденита» (*Oral Dis* 2003; 9:55). Из инфекционных возбудителей поражение слюнных желез наиболее часто вызывают микобактерии и цитомегаловирус. В эпоху ВААРТ частота этого осложнения ВИЧ-инфекции существенно снизилась (*Arthritis Rheum* 2006; 55:466).

ЛЕЧЕНИЕ

- **Тонкоигольная аспирация** для декомпрессии жидкостных кист околоушной железы; для аспирации может потребоваться игла с просветом большого диаметра.
- Лечение **ксеростомии:** жевательная резинка без сахара, искусственная слюна, пилокарпин.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ следует проводить со следующими заболеваниями, не относящимися к психическим расстройствам:

- ВИЧ-ассоциированной деменцией;
- нейросифилисом;
- дефицитными состояниями: дефицитом витамина В₆, В₁₂ или А; дефицитом цинка;
- эндокринными нарушениями: заболеваниями щитовидной железы, недостаточностью надпочечников или гипогонадизмом;
- побочными эффектами лекарственных препаратов: EFV, кортикостероидов, интерферона;
- злоупотреблением психоактивными веществами.

Биполярное расстройство (маниакально-депрессивный психоз, МДП)

ЧАСТОТА: 9% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (*JAMA* 2001; 86:2849)

ДИАГНОСТИКА: маниакальные, депрессивные или смешанные эпизоды. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с наследственными формами МДП и манией, развивающейся на стадии СПИДа (отсутствие семейного анамнеза, отсутствие эпизодов до наступления поздней стадии ВИЧ-инфекции, нарушение когнитивной функции). Состояние мании — это период патологически измененного настроения, характеризующегося эйфорией, несдержанностью или раздражительностью, при этом должны обнаруживаться более трех из следующих условий: 1) претенциозность, 2) уменьшение периода сна (<3 часов в сутки), 3) многословность, болтливость, 4) психомоторное возбуждение, 5) скачка идей, 6) рассеянность внимания, 7) чрезмерное стремление к получению удовольствия.

ЛЕЧЕНИЕ:

- **Мания, развивающаяся на стадии СПИДа: ВААРТ (неотложная помощь)**
 - Вальпроевая кислота (*Депакот, Депакин*)
 - Габапентин (*Нейронтин*)
 - Кветиапин (*Сероквель*)
 - Арипипразол (*Абилифай*)
 - Зипрасидон (*Геодон*)
 - Рисперидон (*Риспердал*)
- Для подавления симптомов предпочтение отдается следующим препаратам: вальпроевая кислота, габапентин и другие противосудорожные препараты
- **Лечение проводится под контролем психиатра.**

Делирий

ДИАГНОСТИКА: расстройство сознания, нарушение способности концентрировать и удерживать внимание, когнитивные нарушения, генерализованное расстройство функций головного мозга, острое начало, спутанность сознания или бред. Частота у ВИЧ-инфицированных (по разным источникам) составляет 12–29% (*Psychosomatics* 1996; 37:469; *Psychosomatics* 1998; 39:214).

ЛЕЧЕНИЕ: устранение причины состояния, которое может быть обусловлено инфекционным процессом или воздействием медикаментов.

- **Возбуждение:** нейролептики, такие как галоперидол, хлорпромазин или рисперидон.
- **Возбуждение, представляющее угрозу для окружающих:** нейролептики + небольшие дозы лоразепама для седации.

Психастения

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра.

ДИАГНОСТИКА: Состояние гнетущей тоски, грусти, безнадежности, часто провоцируемое жизненными обстоятельствами. Таким пациентам часто ошибочно ставят диагноз депрессии. Однако они способны радоваться светлым сторонам жизни, лучше себя чувствуют по утрам, и их состояние не улучшается на фоне приема антидепрессантов.

ЛЕЧЕНИЕ: психотерапия и поддержка.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Улучшение наблюдается при применении психотерапевтических методов; антидепрессанты, как правило, неэффективны.

Реакция горя (естественное снижение настроения, связанное с утратой)

Необходимо скорее психологическое воздействие, нежели фармакологическое (группы поддержки, общение с людьми, пережившими подобную утрату).

Большое депрессивное расстройство

ЧАСТОТА: 20% больных СПИДом, направленных на консультацию психиатра (*JAMA* 2001; 286:2849).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: подавленное настроение, потеря способности испытывать удовольствие (агедония), анорексия, бессонница по утрам или повышенная сонливость, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с деменцией, делирием, психастенией, интоксикацией или синдромом отмены наркотических препаратов, различными неврологическими заболеваниями.

Опросник для оценки состояния здоровья пациента: PH Q-9 (www.aidsetc.org)

Скрининговая методика

Таблица 7.23. Опросник для пациентов PH Q-9*

PH Q-9: Как часто в течение последних двух недель вы испытывали	Нет	Несколько дней	Большинство дней	Почти каждый день
1. Снижение интереса к разным видам деятельности или снижение удовольствия от них				
2. Чувство опустошенности, безнадежности, ухудшение настроения				
3. Проблемы со сном: бессонница или чрезмерная сонливость				
4. Чувство усталости, упадок сил				
5. Снижение или повышение аппетита				
6. Недовольство собой				
7. Невозможность сконцентрироваться				
8. Заторможенность в движениях и разговоре, или беспокойство, возбуждение, порывистость				
9. Мысли о том, что лучше было бы умереть				

- Возникли ли у вас ощущения подавленности, грусти, безнадежности?
- Теряли ли вы интерес к занятиям, которые вам обычно нравятся, или отмечали ли вы, что они приносят вам меньше удовольствия?

При утвердительном ответе на оба вопроса: рекомендуется применить опросник PHQ-9

* Задавайте вопросы следующим образом: «Как часто в течение последних двух недель вы испытывали ___».

«Нет» = 0, «несколько дней» = 1, «большинство дней» = 2, «почти каждый день» = 3.

Кол-во баллов ≥ 20	1) Направить к психиатру (при суицидальных попытках, эпизодах насилия или при наличии психических расстройств в анамнезе) или 2) назначить антидепрессант
Кол-во баллов 15–20:	Рассмотреть вопрос о назначении антидепрессанта
Кол-во баллов 10–14:	Оказать психологическую поддержку
Кол-во баллов <10:	Заверить в отсутствии психического расстройства и обучить

Таблица 7.24. Выбор препаратов для лечения депрессии

Препарат	Преимущества	Недостатки
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Относительно безопасны и хорошо переносятся. ▪ По сравнению с трициклическими антидепрессантами вызывают меньше побочных эффектов и меньше взаимодействуют с другими препаратами. ▪ Передозировка не так опасна. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Побочные эффекты: сексуальные дисфункции; препарат является субстратом и ингибитором системы цитохрома P450 ▪ ИП и ННИОТ повышают концентрацию СИОЗС в сыворотке крови
Трициклические антидепрессанты	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Эффективность сопоставима с эффективностью СИОЗС. ▪ Применяются также для лечения нейропатии, бессонницы и диареи. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Побочные эффекты связаны с антихолинергическим действием: сухость во рту, нарушение аккомодации, ортостатические реакции. ▪ ИП и ННИОТ повышают концентрацию трициклических антидепрессантов в сыворотке крови. ▪ При передозировке развиваются нарушения сердечного ритма, рефрактерные к терапии.

ЛЕЧЕНИЕ: антидепрессанты (см. таблицу 7.24 и 7.25); следует начинать с небольшой дозы и медленно повышать ее до достижения эффекта («низкий старт и медленный шаг»), уделяя особое внимание побочным эффектам и концентрации препарата в сыворотке крови.

ПРОГНОЗ ЛЕЧЕНИЯ. Клиническое улучшение при применении антидепрессантов наблюдается у 85% больных; излечиваются более 50% больных (*Psychosomatic* 1997; 38:423).

Часто применяемые классы препаратов

- СИОЗС: циталопрам (*Целекса*); сертралин (*Золофт*), флуоксетин (*Прозак*), пароксетин (*Паксил*), эсциталопрам (*Лексапро*)
- Трициклические антидепрессанты: нортриптилин (*Авентил*, *Памелор*), дезипрамин (*Норпрамин*), доксепин (*Адапин*, *Синекван*), имипрамин (*Тофранил*)
- Антидепрессанты нового поколения: бупропион (*Веллбутрин*), венлафаксин (*Эффексор*), мirtазапин (*Ремерон*)
- Психостимуляторы: метилфенидат (*Концерта*, *Риталин* и т. д.), декстроамфетамин (*Аддералл*)

Таблица 7.25. Рекомендации по применению антидепрессантов

Схема лечения	Дополнительные сведения
Пароксетин (<i>Паксил</i>) 10–40 мг/сут	Может оказывать седативный эффект: при бессоннице принимать на ночь; может вызывать нарушение половой функции, головную боль или тошноту
Сертралин (<i>Золофт</i>) 50–100 мг/сут	Одновременно с ИП назначать в более низких дозах из-за лекарственных взаимодействий; может вызывать бессонницу, возбуждение, нарушение половой функции, головную боль; обладает длительным периодом полувыведения
Флуоксетин (<i>Прозак</i>) 10–40 мг/сут	Редко оказывает седативный эффект, не представляет угрозы для жизни при передозировке, не обладает антихолинергическим действием, может вызывать бессонницу, возбуждение, нарушение половой функции; обладает длительным периодом полувыведения
Циталопрам (<i>Целекса</i>) 10–60 мг/сут	Меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с другими СИОЗС; может вызывать тошноту и седативный эффект
Венлафаксин XR (<i>Эффексор XR</i>) 75–375 мг/сут	Меньше лекарственных взаимодействий; может вызывать головную боль, тошноту, нарушение половой функции
Миртазапин (<i>Ремерон</i>) 15–45 мг/сут	Начальная доза 15 мг/сут, через 7 дней дозу увеличивают до 30 мг/сут; может вызывать прибавку массы тела и сухость во рту

Таблица 7.26. Детоксификация

Препараты (вещества)	Лечение
Седативные, снотворные, алкоголь, бензодиазепины и барбитураты	▪ Бензодиазепины длительного действия: хлордiazепоксид (<i>Либриум</i>), diaзепам (<i>Валиум</i>).
Алпрозолам (<i>Ксанакс</i>)	▪ Заменить на клоназепам и постепенно снижать дозу.
Кокаин	▪ Часты попытки суицида; может потребоваться кратковременная госпитализация.
Опиаты	▪ Клонидин при нарушениях со стороны вегетативной нервной системы. Бупренорфин или метадон с постепенным снижением дозы; дицикломин при расстройстве ЖКТ.

Обсессивно-компульсивное расстройство

ДИАГНОСТИКА: периодическое возникновение навязчивых идей (пациент сам считает эти идеи абсурдными и старается им сопротивляться) и/или патологических влечений (действий, совершаемых под влиянием навязчивых идей для снижения уровня тревоги).

ЛЕЧЕНИЕ: направить на консультацию психиатра.

Панические атаки

ДИАГНОСТИКА: периодические приступы тревоги, сопровождающиеся сильным ощущением страха и соматическими симптомами активации симпатической системы; продолжительность приступов менее часа.

ЛЕЧЕНИЕ: СИОЗС и направление на консультацию психиатра.

Расстройства сна

Ко всем препаратам от бессонницы, разрешенным к применению FDA, могут развиваться психологическая и физическая зависимость. Необходимо установить причину бессонницы (большое депрессивное расстройство, мания, зависимость от психоактивных веществ, психастения) и назначить соответствующее лечение. При бессоннице, обусловленной стрессовой ситуацией (ожидание операции, переживание утраты и пр.), можно назначить седативные или снотворные препараты (не более недели) или тразодон 25–150 мг на ночь до 4 недель.

Психические нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ

ДИАГНОСТИКА: основана на факте употребления пациентом различных препаратов несмотря на явные негативные последствия. Зависимость характеризуется постоянным употреблением вещества или постоянным стремлением к употреблению вещества, синдромом отмены, формированием толерантности и физической зависимости.

ЛЕЧЕНИЕ (рекомендации Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк, январь 2008 г.)

www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/s-treat.pdf

Опиоидная зависимость:

1. **Лечение метадон**ом: в начале лечения пациент должен приходиться за препаратом в клинику почти каждый день (обычно 5–6 раз в неделю), постепенно, в течение года, частоту визитов уменьшают до 1 раза в неделю. Начальная доза составляет, как правило, 30–40 мг/сут и постепенно увеличивается до поддерживающей дозы, равной 80–120 мг/сут.
2. **Лечение бупренорфин**ом: требования к врачу: 1) 8-часовой курс обучения, 2) регистрация в DEA (Управлении по борьбе с наркотиками) и 3) не более 30 пациентов у одного врача. Стандартная начальная доза составляет 12–24 мг x1 раз в сутки, максимальная доза составляет 32 мг/сут.
3. **Налтрексон**: только при отсутствии возможности лечения метадон

Зависимость от кокаина: препаратов, одобренных для лечения кокаиновой зависимости, нет. Немедикаментозные способы лечения включают программу «12 шагов» и иглоукалывание.

Бензодиазепины: детоксификация.

Метамфетамин: возможен некоторый лечебный эффект от применения бупропиона, модафинила и баклофена.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Пневмония

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА: кашель, одышка, лихорадка ± отхождение мокроты.

ПАТОГЕНЕЗ. Единственное крупное проспективное клиническое исследование заболеваний легких у ВИЧ-инфицированных было прекращено до появления ВААРТ — в 1995 году (*Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:72). За трехлетний период наблюдения (1992–1995) был выявлен 521 случай легочных инфекций: пневмоцистная пневмония — 45%, пневмонии, вызванные распространенными бактериями — 42%, туберкулез — 5%, ЦМВ — 4%, легочный аспергиллез — 2% и криптококк — 1%.

Риск развития бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных был выше в 7,8 раза по сравнению с населением в целом (*Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523). Впоследствии было проведено похожее исследование, в ходе которого были обработаны данные наблюдения за период с 1993 по 2000 год за 885 ВИЧ-инфицированными женщинами, включенными в когортное эпидемиологическое исследование HERS (HIV Epidemiologic Research Study). Заболеваемость бактериальной пневмонией среди этих женщин составила 8,5 случаев на 100 пациенто-лет, что в 10 раз выше, чем в подобранной по возрасту контрольной группе (*CID* 2006; 43:90). Среди женщин с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, частота случаев бактериальной пневмонии составила 17,9 на 100 пациенто-лет. Заболеваемость пневмониями была значительно ниже среди женщин с высокими количествами лимфоцитов CD4, женщин, получавших профилактику ТМП-СМК. Всего было зарегистрировано 195 случаев пневмонии; смертность от пневмонии составила 8%. Наиболее частыми возбудителями пневмонии были *S. pneumoniae* (43 случая) и *S. aureus* (22 случая). При обследовании ВИЧ-инфицированного пациента по поводу пневмонии крайне важно учитывать следующие обстоятельства:

- **Стадию ВИЧ-инфекции**, на основании количества лимфоцитов CD4 (см. таблицу 7.28, [стр. 535](#)).
- **Темп прогрессирования заболевания**: для бактериальных пневмоний (вызванных пиогенными бактериями) и гриппа характерно острое начало с быстрым прогрессированием симптомов. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов прогрессирует медленно (до развития выраженной клинической картины проходит в среднем 3 недели).
- **Рентгенологические данные**: отсутствие изменений на рентгенограмме легких обычно позволяет исключить диагноз пневмонии, однако у 10–20% больных пневмоцистной пневмонией на обычной рентгенограмме грудной клетки патологические изменения не обнаруживаются (*J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:39), в этих случаях инфильтраты можно выявить только с помощью КТ высокого разрешения (*Am J Radiol* 1997; 169:967). Реже отсутствие изменений на рентгенограммах наблюдается при туберкулезе, других микобактериальных инфекциях и криптококкозе (см. [таблицу 7.27](#)). Увеличение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное на рентгенограмме грудной клетки или на снимках КТ, может быть признаком туберкулеза, лимфомы, саркомы Капоши или атипичной микобактериальной инфекции (*JAIDS* 2002; 31:318).
- **Потребление инъекционных наркотиков**: у ПИН чаще развиваются пневмококковая пневмония, стафилококковый эндокардит (вызванный *S. aureus*) с септической эмболией сосудов легких, туберкулез и аспирационная пневмония.
- **Профилактика**: ТМП-СМК (см. схему 7.3 на [стр. 536](#)) эффективно снижает вероятность возникновения ПП и бактериальных пневмоний, в том числе вызываемых *S. pneumoniae*, *Legionella*, *H. influenzae*, *S. aureus*. Противогриппозная вакцина, по-видимому, снижает риск гриппа (*Arch Intern Med* 2001; 161:441). Вакцинация *Пневмоваксом* дает разные результаты (*BMJ* 2002; 325:292). Химиопрофилактика изониазидом существенно снижает риск развития туберкулеза (*JAMA* 2005; 293:2719).
- **Бактериальные пневмонии**. Наиболее часто пневмонию вызывают (в порядке убывания частоты) *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* (*CID* 2006;43:90; *CID* 1996; 23:107; *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309; *NEJM* 1995; 333:845; *JID* 2001; 184:268; *AIDS* 2002; 16:2361; *JAIDS* 1994; 7:823; *AIDS* 2003; 17:2109). На фоне ВИЧ-инфекции риск развития пневмококковой бактериемии возрастает в 150–300 раз. Пневмонии обычно вызывают некапсулированные штаммы *H. influenzae* (*JAMA* 1992; 268:3350). *P. aeruginosa* вызывает пневмонии у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, часто сопровождается бактериемией и характеризуется рецидивирующим течением (*JAIDS* 1994; 7:823).
- **Атипичные пневмонии**: у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно редко развиваются пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:720; *NEJM* 1997; 337:682; *NEJM* 1995; 333:845; *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:1309; *CID* 1996; 23:107; *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:2063; *CID* 2004;40[suppl 3]:S150; *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:473).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты.** Диагностическая ценность неочевидна, в частности, ввиду несовершенства методик сбора и транспортировки образцов мокроты и приготовления мазков.
- **Исследование спонтанно отделяемой мокроты на *M. tuberculosis*.** Трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые бактерии позволяет диагностировать туберкулез в 50–60% случаев; ПЦР дает положительный результат в 75–85% случаев (*Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:2020).
- **Исследование индуцированной мокроты.** Рекомендуется в качестве альтернативы пациентам, у которых количество спонтанно отделяемой мокроты недостаточно для проведения исследования на кислотоустойчивые бактерии, и в качестве альтернативы исследованию смывов из бронхов, получаемых при бронхоскопии, для диагностики пневмоцистной пневмонии. Исследования мазков индуцированной и спонтанно отделяемой мокроты на туберкулезные бактерии характеризуются практически одинаковой чувствительностью. Чувствительность исследования мазков индуцированной мокроты на пневмоцисты составляет 56% (*Eur Resp J* 2002; 20:982).
- **Бронхоальвеолярный лаваж (бронхоскопия).** Позволяет установить диагноз пневмоцистной пневмонии в 95% случаев; эта методика по диагностической ценности приближается к открытой биопсии легких (*JAMA* 2001; 286:2450). В отношении обнаружения *M. tuberculosis* диагностическая ценность исследования бронхоальвеолярных смывов и исследования спонтанно отделяемой мокроты практически одинакова (см. [стр. 533](#)). Что касается других возбудителей бактериальных пневмоний, исследование бронхоальвеолярных смывов не имеет преимуществ перед исследованием спонтанно отделяемой мокроты, за исключением возможности количественной оценки микробной обсемененности.
- **Прочие диагностические методики.** При атипичном течении легочной инфекции или отсутствии ответа на терапию можно провести анализы для определения легионеллезного антигена в моче, антигена *H. capsulatum* в сыворотке крови и моче, криптококкового антигена в сыворотке крови, а также компьютерную томографию и бронхоскопию с биопсией.
- **Лечение бактериальных пневмоний:** рекомендации IDSA/ATS 2007 года по лечению бактериальных пневмоний у пациентов с сохраненным иммунитетом (*CID* 2007; 44 Suppl 2:S).

ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Амбулаторно:** доксицилин или макролид (азитромицин или кларитромицин).
- **Наличие сопутствующих заболеваний или лечение антибиотиками в течение предшествующих 90 дней:** фторхинолон для лечения инфекций дыхательных путей (левофлоксацин или моксифлоксацин).
- **Лечение в стационаре:** фторхинолон для лечения инфекций дыхательных путей (моксифлоксацин или левофлоксацин) или комбинация беталактама (цефотаксима или цефтриаксона или ампициллин-сульбактама) с макролидом (как правило, азитромицином).
- **Госпитализация в блок интенсивной терапии:** либо комбинация беталактама с макролидом, либо комбинация беталактама с фторхинолоном для лечения инфекций дыхательных путей.
- **Предполагаемый диагноз пневмоцистной пневмонии:** добавить ТМП-СМК или другую схему лечения пневмоцистной пневмонии. Необходимо отметить, что ТМП не подходит для эмпирического лечения внебольничной пневмонии, вызванной любым распространенным бактериальным возбудителем, поэтому в этой клинической ситуации необходимы комбинированная терапия и интенсивное диагностическое обследование: анализ индуцированной мокроты и (или) бронхоскопия, посев мокроты и микроскопия окрашенных по Граму мазков, анализы мочи на наличие антигенов *S. pneumoniae* и *Legionella*.

Таблица 7.27. Предположения об этиологии пневмонии по характеру изменений на рентгенограмме легких

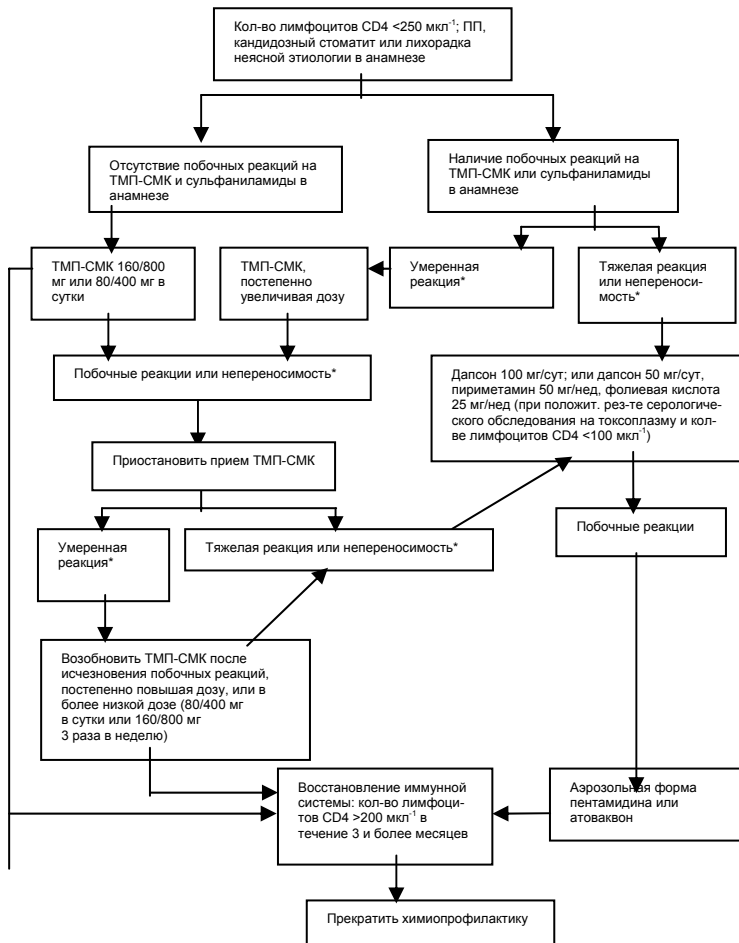
Изменения	Характерно для	Не характерно для
Затенение	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, криптококкоза	<i>Nocardia</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>Legionella</i> , <i>B. bronchiseptica</i>
Ретикулонодулярные инфильтраты	<i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i> , гистоплазма, кокцидиоидомикоза	саркомы Капоши, токсоплазма, ЦМВ, лейшманиоз, лимфоидного интерстициального пневмонита
Узелки	<i>M. tuberculosis</i> , криптококкоза	саркомы Капоши, <i>Nocardia</i>
Каверны	<i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (ПИН), <i>Nocardia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , криптококкоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазма, аспергиллеза, анаэробной инфекции	<i>M. kansasii</i> , МАК-инфекции, <i>Legionella</i> , <i>P. jiroveci</i> , лимфомы, <i>Klebsiella</i> , <i>Rhodococcus equi</i>
Увеличение прикорневых лимфоузлов	<i>M. tuberculosis</i> , гистоплазма, кокцидиоидомикоза, лимфомы, саркомы Капоши	<i>M. kansasii</i> , МАК-инфекции
Плевральный выпот	пиогенных бактерий, саркомы Капоши, <i>M. tuberculosis</i> , застойной сердечной недостаточности, гипоальбуминемии	криптококкоза, МАК-инфекции, гистоплазма, кокцидиоидомикоза, аспергиллеза, анаэробной инфекции, <i>Nocardia</i> , лимфомы, токсоплазма, первичной экссудативной лимфомы

Таблица 7.28. Наиболее часто встречающиеся этиологические варианты пневмоний в зависимости от количества лимфоцитов CD4

Количество лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> (у ПИН), вирус гриппа, неходжкинская лимфома
Количество лимфоцитов CD4 50–200 мкл ⁻¹	Вышеперечисленные + <i>P. jiroveci</i> , криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, <i>Nocardia</i> , <i>M. kansasii</i> , саркома Капоши
Количество лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹	Вышеперечисленные + <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , МАК-инфекция, ЦМВ

Схема 7.3.

Профилактика пневмоцистной пневмонии



* **Тяжелая побочная реакция:** крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона или лихорадка. **Непереносимость:** расстройство ЖКТ, кожная сыпь, сопровождающаяся зудом. **Умеренная реакция:** пациент может принимать препарат при проведении интенсивной симптоматической терапии и/или в более низкой дозе.

Курение: рекомендации по избавлению от никотиновой зависимости

(Приведено с изменениями из руководства Института по изучению СПИДа штата Нью-Йорк «Избавление от никотиновой зависимости ВИЧ-инфицированных пациентов», июнь 2005 г., www.hivguidelines.org/GuidelineDocuments/s-smoking.pdf).

По оценкам, более 50% ВИЧ-инфицированных и более 75% наркозависимых являются курильщиками (*J AIDS* 1996; 13:374–383; *CID* 2000; 31:808–812; *J Subst Abuse Treat* 1993; 10:181–187). Болезни, связанные с табакокурением, служат ведущей причиной смертности пациентов, в прошлом лечившихся от алкоголизма или от другой зависимости (не к никотину) (*JAMA* 1996; 275:1097–1103), и представляют

опасность для ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых, в частности, повышается риск возникновения ВИЧ-ассоциированных легочных инфекций, поражения слизистой рта и глотки (*Addict Biol* 2003; 8:39–43; *JAIDS* 1999; 21:236–242), а также повышается заболеваемость злокачественными опухолями, входящими и не входящими в диагностические критерии СПИДа, в том числе раком легких (*J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1199; *Ann Intern Med* 2008; 148:728; *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406–1414). Курение также является фактором риска атеросклероза и повышает вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих ИП (*Clin Cardiol* 2001; 24:690–694). Поэтому отказ от курения приносит огромную пользу любому человеку, но особенно ВИЧ-инфицированному.

Таблица 7.29. Отказ от курения (из Руководства по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным, составленного Институтом по изучению СПИДа штата Нью-Йорк, с изменениями)

Препарат	Схема приема	Продолжительность	Побочные эффекты	Дополнительные сведения
Варениклин (таблетки) (<i>Чампикс</i>)	С 1-го по 3-й день: 0,5 мг х1 раз в сутки С 4-го по 7-й день: 0,5 мг х2 раза в сутки С 8-го дня до окончания 12-14 недель терапии: 1 мг х2 раза в сутки	12–24 недели	Тошнота, расстройство сна, запор и (или) головная боль	Принимать в течение 12 недель, если через 12 недель пациент бросил курить, то продолжать прием препарата до окончания 24 недель, чтобы устранить симптомы длительной абстиненции
Неникотининовая медикаментозная терапия				
Бупропион (<i>Велбутрин SR, Зибан</i>)	150 мг/сут в течение трех дней, затем 150 мг х2 раза в сутки	От 7–12 недель до 6 месяцев (для профилактики абстинентного синдрома)	Бессонница, сухость во рту, повышенная возбудимость	Начинают прием за неделю до полного отказа от курения; препарат легко принимать
Нортриптилин	75–100 мг/сут	12 недель	Седативный эффект, сухость во рту, головокружения	Начинают прием за 10–28 дней до полного отказа от курения в дозе 25 мг/сут; дозу препарата постепенно повышают с учетом переносимости препарата
Клонидин	0,1–0,3 мг х2 раза в сутки	3–10 недель	Сухость во рту, седативный эффект, головокружения	Побочные эффекты развиваются часто
Заместительная терапия никотином				
Никотиновые пластыри (<i>Никоберм, Никотрол</i>)	Пластыри, содержащие 7, 14 или 21 мг никотина, на 24 часа или 15 мг на 16 часов в сутки	8–10 недель	Бессонница, раздражение кожи	Начинают с пластыря, содержащего 21 мг никотина (1 пластырь на 24 часа в сутки в течение 4 недель). Продается без рецепта. Пластырь обеспечивает постоянную дозу никотина, однако пациент не может подобрать себе индивидуальную дозу.
Жевательная резинка с никотином (жевательная резинка <i>Никоретте</i>)	2 мг, если пациент выкуривал <25 сигарет в сутки 4 мг, если пациент выкуривал >25 сигарет в сутки	8–12 недель	Повреждение зубов, диспепсия	Продается без рецепта. Пациент может подобрать себе необходимую дозу; пациент должен правильно жевать резинку
Леденцы с никотином	2 мг, если пациент выкуривал <25 сигарет в сутки 4 мг, если пациент выкуривал >25 сигарет в сутки	3–6 мес	Головная боль, тошнота, кашель	1 леденец каждые 1–2 часа в течение 6 недель, затем каждые 2–4 часа в течение 3 недель, затем каждые 4–8 часов в течение 3 недель, затем по мере необходимости
Никотрол (ингалятор)	6–16 картриджей в сутки (в каждом картридже 4 мг никотина)	3–6 мес	Раздражение слизистой рта, кашель	Доза регулируется пациентом; необходимость частого использования
Назальный спрей (<i>Никотрол NS</i>)	1–2 дозы/час (0,5 дозы в каждую ноздрю)	3–6 мес	Раздражение слизистой носа, кашель	Доза регулируется пациентом; быстрое высвобождение большой дозы никотина

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

(см. Ann Intern Med 2003; 139:214; клинические стандарты IDSA/CDC, CID 2005; 40:1559; CID 2006; 42:1488)

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ: мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, гипертензивная нефропатия и IgA-нефропатия.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Скрининговое обследование для оценки риска возникновения заболевания почек: этническая принадлежность, семейный анамнез, количество лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка ВИЧ, прием нефротоксических препаратов (в настоящее время и в прошлом), сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, диабет, гепатит С).
- Рекомендуется определять креатинин сыворотки крови и выполнять анализ мочи всем пациентам каждые 3–6 месяцев (клинические стандарты DHHS 2008 года) или ежегодно (рекомендации IDSA) (CID 2004; 40:1559). Важность скрининговых обследований возрастает, если пациент принадлежит к группе риска по развитию ВИЧ-АН или другого заболевания почек.
 - Общий анализ мочи и вычисление показателя функции почек
 - Ежегодное скрининговое обследование проводят пациентам из групп высокого риска (афроамериканцы, количество CD4 лимфоцитов <200 мкл⁻¹ или РНК ВИЧ >4000 копий/мл) и пациентам с заболеваниями, приводящими к патологии почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия, вирусный гепатит С), или получающим TDF (CID 2004; 40:1559).
 - При обнаружении протеинурии >1+ (при помощи тест-полоски): оценить протеинурию количественно, определив отношение концентрации белка к концентрации креатинина в разовой порции мочи. В норме отношение белок: креатинин ≤ 0,2; отношение белок: креатинин, равное единице, соответствует 1 грамму белка, а отношение, равное 2 или 3 свидетельствует о нефротическом синдроме, предположительной причиной которого служит гломерулонефрит.
 - Хроническое заболевание почек — заболевание почек длительностью более трех месяцев.

Таблица 7.23. Стадии хронического заболевания почек (классификация Национального нефрологического фонда)

Стадия	Описание	СКФ
1	Нормальная СКФ (мл/мин/м ²)	>90
2	Небольшое снижение СКФ (мл/мин/м ²)	60–89
3	Умеренное снижение СКФ (мл/мин/м ²)	30–59
4	Выраженное снижение СКФ (мл/мин/м ²)	15–29
5	Почечная недостаточность (мл/мин/м ²)	<15

- Формулы Кокрофта-Голта для вычисления клиренса креатинина (существуют онлайн калькуляторы):

Мужчины

$$\frac{\text{Масса (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

Женщины

$$\frac{\text{Масса (кг)} \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}} \times 0,85$$

- Хроническое заболевание почек: провести ультразвуковое обследование для обнаружения камней в почках и оценки размеров почек
 - Уменьшенный размер почек: <9 см — часто тяжелое заболевание почек
 - Увеличенный размер почек: ВИЧ-АН (неспецифический признак)
 - Другие виды исследований: анализы на ВГВ и ВГС, уровень комплемента, антитядерные антитела, криоглобулины, уровни иммуноглобулинов, уровень глюкозы крови, электрофорез сыворотки крови и мочи.
- **Диализ:** прогноз для получающих ВААРТ пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе такой же, как и для не инфицированных ВИЧ пациентов (*J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1889; *Am J Kidney Dis* 2000; 36:574).
 - **Трансплантация почки.** Результаты трансплантации почек, проведенных до эпохи ВААРТ, были мало обнадеживающими. При сравнении результатов трансплантации у 32 ВИЧ-инфицированных и 63 210 не инфицированных ВИЧ пациентов результаты трансплантации были лучше в последней группе: выживаемость пациентов составила 83% и 88% соответственно, а доли пациентов с функционирующими трансплантатами через 3 года после трансплантации составили 53% и 73% соответственно (*Transpl Infect Dis* 2002; 4:144). В эпоху ВААРТ результаты трансплантации намного улучшились: было проведено сравнение данных 38 ВИЧ-инфицированных пациентов и 38 не инфицированных ВИЧ пациентов, которым была проведена трансплантация почки. Данные были получены из регистра Объединенной сети донорства органов (United Network for Organ Sharing) за 1997–2004 гг. При сравнении данных было обнаружено, что в группе ВИЧ-инфицированных была выше доля пациентов с функционирующими трансплантатами через 5 лет после трансплантации (76% против 65%) и выше показатель пятилетней выживаемости (91% против 87%; *Transplantation* 2006; 81:1658). Согласно результатам недавно проведенного анализа результатов 18 случаев трансплантаций почек, выполненных ВИЧ-инфицированным пациентам в 2000–2003 годах, трехлетняя выживаемость пациентов, доля пациентов с функционирующими трансплантатами через 3 года после трансплантации и общая частота случаев отторжения трансплантата составили 94%, 83% и 73% соответственно (*Transplantation* 2008; 85:359). Если говорить о течении ВИЧ-инфекции после трансплантации, то вирусная нагрузка ВИЧ оставалась <50 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 оставалось стабильным, и только у одного из 26 пациентов развилась оппортунистическая инфекция, включенная в диагностические критерии СПИДа — кандидозный эзофагит (*Transplantation* 2003; 75:425). Основная проблема заключается в повышенной частоте отторжения трансплантата у ВИЧ-инфицированных и в применении препаратов для лечения отторжения трансплантата (см. *AIDS Reader* 2007; 17:172 (обзорная статья); *Am J Transplant* 2007; 7:2816). Применяются разные критерии отбора кандидатов на трансплантацию почки из числа ВИЧ-инфицированных пациентов; далее приводятся требования сети из 20 сотрудничающих медицинских центров: вирусная нагрузка <50 копий/мл, количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ в течение 16 недель перед трансплантацией и постоянный прием одной и той же схемы ВААРТ. Критерии исключения: наличие в анамнезе ПМЛ, криптоспоридиоза >1 месяца или лимфомы ЦНС (*Transplantation* 2007; 84:563). Самую свежую информацию о клинических исследованиях, посвященных трансплантации печени и почек в 20 медицинских центрах США см. на сайте www.hivtransplant.com.
 - **Острая почечная недостаточность (ОПН).** По данным литературы, заболеваемость ОПН составляет 6 случаев на 100 пациенто-лет (*Kidney Int* 2005; 67:1526). Наиболее частыми причинами ОПН у ВИЧ-инфицированных являются ВИЧ-АН, ТТП, криоглобулинемия как осложнение вирусного гепатита С, нефротоксическое действие лекарственных препаратов (*CID* 2006; 42:1488). Риск развития ОПН повышают диабет, хроническое заболевание почек или печени и гепатит (*AIDS* 2006; 20:561). В одном исследовании, в котором анализировались данные 2274 пациентов, было установлено, что риск намного выше при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ (отношение шансов равно 7), при этом прием ВААРТ >3 месяца уменьшает риск более чем в 10 раз (*CID* 2008; 47:242). Из лекарственных препаратов ОПН у ВИЧ-инфицированных чаще всего вызывают аминоклизиды, амфотерицин, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК и высокие дозы

ацикловира. Из антиретровирусных препаратов причиной ОПН могут служить индинавир, вызывающий кристаллурию (*JAIDS* 2003; 32:135) и тенофовир, вызывающий острый некроз почечных канальцев (*CID* 2006; 42:283). Информацию о препаратах см. [на стр. 278](#).

- **Нефротоксические препараты:** см. [стр. 543](#).
- **Этнические и расовые различия:** хроническая почечная недостаточность, определяемая как снижение СКФ до уровня <60 мл/мин/1,7 м² (*Ann Intern Med* 2003; 139:137), встречается у ВИЧ-инфицированных относительно часто; по данным одного исследования, заболеваемость составляет 11 случаев/1000 пациентов-лет (*JID* 2008; 197:1548). Тем не менее, после развития хронической почечной недостаточности риск ее прогрессирования до терминальной стадии намного выше у афроамериканцев (отношение шансов равно 17,7), при этом скорость падения СКФ у афроамериканцев выше в 6 раз (*JID* 2008; 197:1548). Данное расовое различие, по-видимому, не зависит от этиологии заболевания, хотя ВИЧ-АН наблюдается практически только у пациентов африканского происхождения (см. ниже). Необходимо отметить, что связь между принадлежностью к негроидной расе и частым развитием терминальной стадии почечной недостаточности была отмечена еще в самом начале эпидемии ВИЧ-инфекции (*NEJM* 1984; 310:669); эту особенность заметили сотрудники сети медицинских учреждений при Управлении по делам ветеранов США (*J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2968). Терминальная стадия почечной недостаточности относительно редко развивается у пациентов, принадлежащих к европеоидной расе (*AIDS* 2007; 21:1119; *JID* 2008; 197:1490).

Сочетанная инфекция вирусом гепатита С (см. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1566)

ПАТОГЕНЕЗ: смешанная криоглобулинемия.

СИМПТОМЫ: пальпируемая пурпура, снижение уровня комплемента и нарушение функции почек с гематурией и протеинурией; может развиваться острая почечная недостаточность и (или) нефротический синдром (*J Hepatol* 2008; 49:613).

ДИАГНОСТИКА: 1) обнаружение вируса гепатита С (положительный результат иммуноферментного анализа + обнаружение РНК ВГС); 2) поражение почек с гематурией и протеинурией, выраженность которых может соответствовать диагностическим критериям нефротического синдрома; 3) снижение уровня комплемента; 4) обнаружение в почечном биоптате иммунных комплексов, содержащих антигены ВГС; 5) циркулирующие криоглобулины в крови ± биопсия элементов кожной сыпи.

ЛЕЧЕНИЕ. Метод выбора: комбинация пегилированного интерферона с рибавирином (см. [стр. 492](#)), но рибавирин не рекомендуется применять при клиренсе креатинина <50 мл/мин, поскольку в этом случае резко повышается риск побочных эффектов (например, развития гемолитической анемии). Некоторые специалисты рекомендуют применять в остром периоде заболевания кортикостероиды и плазмаферез. При прогрессировании почечной недостаточности и (или) протеинурии нефротического характера некоторые специалисты рекомендуют терапию циклофосфамидом или ритуксимабом (*Kidney Int* 2006; 69:436).

Героиновая нефропатия (*CID* 2005; 40:1559)

ПАТОГЕНЕЗ: неизвестен, по всей видимости, обусловлен токсичным действием на эпителиальные клетки клубочков (*Am J Kidney Dis* 1995; 25:689).

ЧАСТОТА неизвестна, но снижается по мере повышения чистоты потребляемого героина. Частота выше среди афроамериканцев; в одном из исследований, включавшем 98 пациентов, на долю афроамериканцев пришлось 94% всех случаев почечной недостаточности (*JAMA* 1983; 250:2935).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ необходимо проводить с ВИЧ-ассоциированной нефропатией. Для героиновой нефропатии характерны: 1) гипертензия, 2) почки небольших размеров (УЗИ), 3) терминальная стадия почечной недостаточности наступает позже (через 20–40 месяцев и 1–4 месяца соответственно), 4) менее

выраженная протеинурия, 5) другие патогистологические изменения в биоптате почки (*Semin Nephrol* 2003; 23:117).

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)

ПАТОГЕНЕЗ неизвестен; по всей видимости, обусловлен поражением ВИЧ эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков (*NEJM* 2001; 344:1979; *Nat Med* 2002; 8:522). ВИЧ-АН обнаруживается практически только у пациентов африканского происхождения (*Kidney Int* 2004; 66:1145; *Am Kidney Dis* 2000; 35:884; *JID* 2008; 197:1548).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ. Анализ данных 3976 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Балтиморе, из которых 3332 пациента (78%) были афроамериканцами, показал, что заболеваемость терминальной почечной недостаточностью среди афроамериканцев составляет приблизительно 1 случай на 1000 пациенто-лет (*JID* 2008; 197:1548); по результатам ретроспективного анализа, проведенного в Великобритании, заболеваемость терминальной почечной недостаточностью среди представителей негроидной расы составила 0,6/1000 пациенто-лет (*CID* 2008; 46:1288). Анализ данных ВИЧ-инфицированных пациентов с исходно сниженными показателями СКФ выявил, что у 100 из 284 пациентов (35%) произошел переход в терминальную стадию почечной недостаточности, при этом 99 из 100 пациентов были афроамериканцами. Биопсии почек, выполненные у 73 пациентов, выявили ВИЧ-АН в 37 случаях (37%). К факторам риска развития ВИЧ-АН у афроамериканцев относятся стадия СПИДа и вирусная нагрузка >100 000 копий/мл, принадлежность к мужскому полу, наличие заболеваний почек у ближайших родственников (*CID* 2006; 42:1488; *Am J Kidney Dis* 1999; 34:254; *Am J Kidney Dis* 2000; 35:884) и потребление инъекционных наркотиков (*Kidney Int* 1987; 31:1678; *Kidney Int* 1990; 37:1325; *NEJM* 1987; 316:1062). По результатам одного исследования был сделан вывод о том, что ВААП предупреждает развитие ВИЧ-АН, поскольку на фоне ВААП наблюдалось снижение заболеваемости ВИЧ-АН на 60% (*AIDS* 2004; 18:541). Однако по результатам другого анализа, включавшего 61 случай, было установлено, что успешное подавление репликации вируса на фоне ВААП способствует увеличению продолжительности жизни, но не влияет на прогрессирование заболевания почек (*CID* 2008; 46:1282) (см. ниже).

ДИАГНОСТИКА. Обнаружение протеинурии при первичном обследовании служит чувствительным прогностическим фактором хронического заболевания почек (*Clin Nephrol* 2004; 61:1; *JAIDS* 2003; 32:2003). Типичные признаки: 1) практически все больные африканского происхождения; 2) наблюдается быстрый рост уровня креатинина; 3) нефротическая протеинурия (>3 г/сут); 4) определяемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ (*Topics HIV Med* 2007; 14:164). Кроме того, характерны нормальное артериальное давление, увеличенные гиперэхогенные почки, отсутствие периферических отеков несмотря на гипоальбуминемию, поздняя стадия ВИЧ-инфекции и быстрое прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности в течение 1–4 месяцев (*Kidney Int* 1995; 48:311; *Am J Roentgenol* 1998; 171:713; *NEJM* 1987; 316:1062; *Semin Dialy* 2003; 16:233). Таким образом, типичные клинические проявления ВИЧ-АН: СКФ <60 мл/мин более трех месяцев, протеинурия >1,5 г в сутки, повышенная экзогенность паренхимы почек при отсутствии других причин почечной патологии (*CID* 2008; 46:1282). Для подтверждения диагноза необходима биопсия почки. В биоптате почечной ткани обнаруживаются признаки очагового сегментарного гломерулосклероза с повреждением канальцев и интерстициальной ткани. Рекомендация о проведении биопсии почек для диагностики ВИЧ-АН содержится в обзоре Национальных институтов здоровья (NIH), посвященном заболеваниям почек при ВИЧ-инфекции (*Ann Intern Med* 2003; 139:214). Анализ данных 55 ВИЧ-инфицированных пациентов с протеинурией более 3 г/сут, которым была выполнена биопсия почки, показал, что только у 29 пациентов (53%) была ВИЧ-АН, что подчеркивает необходимость проведения биопсии (*Am J Med* 2006; 118:1288).

ЛЕЧЕНИЕ

- **ВААП:** Все пациенты должны получать ВААП независимо от количества лимфоцитов CD4. ВААП также, по-видимому, уменьшает риск развития ВИЧ-АН. Согласно результатам исследования, проводившегося в течение 12 лет, ВИЧ-АН развивалась у 7% афроамериканцев на стадии СПИДа, которые получали ВААП,

и у 26% афроамериканцев на стадии СПИДа, которые не получали ВААРТ (*AIDS* 2004; 18:541). Предварительные данные, основанные на результатах биопсии почек, свидетельствуют об эффективности ВААРТ (*Lancet* 1998; 352:783; *Clin Nephrol* 2002; 57:335; *NEJM* 2001; 344:1979). Результаты некоторых исследований показывают резкое улучшение функции почек на фоне ВААРТ (*NEJM* 2001; 344:1971), однако оно может быть лишь временным (*AIDS Patient Care STD* 2000; 14:657); в ходе одного исследования было обнаружено, что после установления диагноза ВИЧ-АН ВААРТ практически не влияет на скорость прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности (*CID* 2008; 46:1282).

- **Диализ** (*Am J Kidney Dis* 1997; 29:549). В одной публикации сообщалось о том, что потребность в диализе возникает у трети больных с ВИЧ-АН в течение 1 месяца после установления диагноза (*Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2809).
- **Ингибиторы АПФ**: терапия каптоприлом в дозе 6,25–25 мг внутрь 3 раза в сутки и другими ингибиторами АПФ дает хорошие результаты и должна применяться у пациентов с неудовлетворительным ответом на ВААРТ (*Kidney Int* 2003; 64:1462; *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1140; *Am J Kidney Dis* 1996; 28:202).
- **Кортикостероиды**: Преднизон в дозе 60 мг/сут в течение 2–11 недель, затем дозу снижают в течение 2–26 недель. Лечебный эффект от применения кортикостероидов, оцениваемый по степени улучшения функции почек и уменьшению протеинурии, бывает разным (*Am J Med* 1994; 97:145; *Kidney Int* 2000; 58:1253; *Semin Nephrol* 1998; 18:446). Считается, что данных, свидетельствующих о целесообразности применения кортикостероидов, пока недостаточно (*Clin Nephrol* 2002; 57:336).

ВИЧ-ассоциированные иммуноопосредованные гломерулонефриты

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ: к иммунокомплексным гломерулонефритам относятся постинфекционный гломерулонефрит, мембранозный нефрит, IgA-нефрит, фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидная гломерулопатия и мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (*Ann Intern Med* 2003; 139:214; *Kidney Int* 2005; 67:1381; *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:11; *CID* 2006; 42:1488).

ЧАСТОТА. По оценкам, развиваются у 15–80% ВИЧ-инфицированных (*CID* 2006; 42:1488). В отличие от ВИЧ-АН, у лиц африканского происхождения нет предрасположенности к этим заболеваниям.

ЛЕЧЕНИЕ: ВААРТ, ингибиторы АПФ и (или) кортикостероиды (*Clin Nephrol* 2003; 60:187; *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2796).

Нефротоксические препараты

- К часто применяющимся нефротоксическим препаратам относятся аминогликозиды, амфотерицин В, цидофовир, фоскарнет, пентамидин, ТМП-СМК, ацикловир (в/в в высоких дозах), НПВС.
- **Кристаллурия**: индинавир способен вызывать интерстициальный нефрит, нефролитиаз и лекарственную нефропатию (почечную недостаточность вследствие кристаллурии) (*JAIDS* 2003; 32:135). В анализе мочи обнаруживается стерильная пиурия. Кроме того, кристаллурию и образование камней вызывают ацикловир, сульфадиазин и атазанавир (*Curr Drug Saf* 2007; 2:147).
- **Тенофовир** по структуре близок к адефовиру и цидофовиру, которые обладают нефротоксичностью и способны вызывать в том числе острую почечную недостаточность и синдром Фанкони. В опытах на животных TDF оказывает дозозависимый нефротоксический эффект, механизм которого неизвестен. С другой стороны, по результатам когортных и клинических исследований, нефротоксическое действие тенофовира оказалось не столь выражено, как ожидалось. По данным программ расширенного доступа и постмаркетинговых исследований, охвативших 455 000 пациенто-лет применения, серьезные побочные эффекты со стороны почек развивались с частотой 0,5% или 15 случаев на 1000 пациенто-лет; в 76% случаях отмечалось повышение уровня креатинина, соответствующее побочному эффекту 1-й степени тяжести. Медианный промежуток времени до повышения

уровня креатинина составил 282 дня, медианный промежуток времени до возвращения уровня креатинина к норме составил 86 дней (*AIDS* 2008; 21:1273). В когортном исследовании, в котором участвовало 948 пациентов, было обнаружено небольшое, но статистически значимое снижение клиренса креатинина у получавших TDF пациентов. Среднее значение разницы составило 4,3 мл/мин; кроме того, было зарегистрировано 2 случая почечной недостаточности, связанной с приемом TDF (*HIV Med* 2006; 7:105). В ходе проведенного CDC анализа данных 9535 получавших АРТ пациентов и 17 357 пациенто-лет наблюдения было обнаружено, что на фоне приема TDF-содержащих схем повышается риск снижения СКФ по сравнению с приемом не содержащих TDF схем АРТ (относительный риск 1,6) (*Topics HIV Med* 2007; 14:164). Эти данные указывают на наличие небольшой, но статистически значимой вероятности развития умеренного лекарственного поражения почек при длительном приеме TDF.

Кроме того, сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности и синдрома Фанкони на фоне приема TDF. Для синдрома Фанкони характерны глюкозурия, гипофосфатемия, гипокалиемия и метаболический ацидоз. При анализе 27 случаев почечной недостаточности, связанной с приемом TDF, было обнаружено, что уровни креатинина возвратились к норме у 22 пациентов (81%) после отмены препарата (*CID* 2006; 42:283). В другой публикации сообщалось о повышении уровней тенофовира у каждого из трех пациентов с вызванным тенофовиром нарушением функции почек, однако в данном случае трудно разграничить причину и следствие, поскольку тенофовир выводится почками (*JAIDS* 2004; 35:269).

Тактика ведения пациентов, получающих тенофовир: 1) регулярно определять клиренс креатинина у пациентов, получающих АРТ; это легко выполнимо, поскольку всем пациентам, получающим АРТ, проводится биохимический анализ крови с интервалом в 3–4 месяца; 2) не следует применять TDF при клиренсе креатинина <50 мл/мин, за исключением терминальной стадии почечной недостаточности (см. стр. 365); 3) безопасность применения TDF у пациентов с почечной недостаточностью, вызванной другими причинами, не установлена, однако при прогрессировании заболевания почек предпочтительнее назначать другие препараты; исключение составляют пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, которым можно назначать TDF один раз в неделю; 4) IDSA рекомендует выполнять анализ мочи (на содержание белка и глюкозы) и определять уровень фосфора в сыворотке крови (чувствительный маркер синдрома Фанкони) получающим TDF пациентам каждые 6 месяцев (*CID* 2005; 40:1559).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. стр. 499)