

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

М.С. Журавлева, В.В. Скворцов, докт. мед. наук
Волгоградский государственный медицинский университет
E-mail: post@volgmed.ru

Представлены классификация, этиология, патогенез, подходы к диагностике и терапии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, приобретенный иммунодефицит, Т-хелперы, оппортунистические инфекции, саркома Капоши, неврологический синдром, диарейный синдром, легочный синдром.

ВИЧ-инфекция – тяжело протекающее инфекционное заболевание с летальным исходом, передающееся при половом контакте, через кровь, при повреждении кожных покровов и слизистых. Последней стадией заболевания является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Заболевание вызывается Т-лимфотропным человеческим ретровирусом и проявляется оно клинически генерализованными лимфоаденопатиями, вторичными инфекциями и опухолевыми поражениями кожи по типу саркомы Капоши.

Этиология

Впервые ВИЧ удалось выделить в 1983 г. в лаборатории Института Пастера во Франции под руководством профессора Монтанье. ВИЧ относится к семейству ретровирусов и подсемейству лентивирусов, в которое входят также вирусы иммунодефицита обезьян, вирус инфекционной анемии у лошадей, вирус оспы овец, вирус артрита и энцефалита коз. Это – возбудители так называемых «медленных инфекций».

Более детально вирус изучен американским ученым Р. Галло в 1984 г. Диаметр зрелых частиц ВИЧ колеблется от 100 до 140 нм и имеет характерную морфологическую структуру с нуклеотидом конической формы. Вирус содержит 2 молекулы РНК и характерную для ретровирусов обратную транскриптазу.

Возбудитель СПИДа неустоек во внешней среде и гибнет при температуре 56°C в течение 30 мин, при температуре 70–80°C – в течение 10 мин. ВИЧ быстро инактивируется (в среднем за 10 мин) этиловым спиртом, эфиром, ацетоном, 1% раствором глутамата альдегида, а также 0,2% раствором гипохлорида натрия, но относительно устойчив к ионизирующей радиации и к ультрафиолетовым лучам.

Наибольшая концентрация ВИЧ определяется в семенной жидкости и крови больных СПИДом, что способствует распространению вируса при половых контактах и с кровью (гемотрансфузии, инъекции, травмы и т. д.).

Патогенез

1-й этап – специфическое взаимодействие гликопротеидов поверхности вируса с рецепторами на поверхности клеток Т-хелперов. Так вирус проникает в клетку, после чего вследствие включения обратной транскриптазы синтезируется ДНК-копия РНК-генома вируса.

2-й этап характеризуется переходом вирусспецифической вновь синтезированной ДНК из цитоплазмы в ядро, где происходит встраивание – интеграция вирусспецифической ДНК в геном инфицированной клетки, затем – трансформация под действием продуктов экспрессии 1 или нескольких вирусных генов. Процесс интеграции и транскрипции происходит внутри ядра. Новые вирусы собираются после транскрипции в цитоплазме клетки. Острая инфекция Т-лимфоцитов ВИЧ неизбежно завершается гибелью клеток.

Иммунологические нарушения при ВИЧ-инфекции характеризуются многообразными проявлениями и вовлечением в патологический процесс разных звеньев гуморального и клеточного иммунитета. Количественные и качественные дефекты ассоциированы в первую очередь с поражением субпопуляции Т-хелперов. Большая часть иммунологических нарушений проявляется истощением и гибелью Т-лимфоцитов. Другие клеточные элементы в системе иммунитета поражаются вторично. Следовательно, у больных СПИДом развиваются именно те заболевания и синдромы, за предупреждение которых ответственны Т-лимфоциты-хелперы.

Выявление поражения при СПИДе нервных клеток центральной нервной системы (ЦНС) позволило окончательно отнести СПИД к «медленным инфекциям».

ВИЧ1 и ВИЧ2 в лимфоцитах могут длительно (5–8 лет) находиться в латентном состоянии. Их активации способствуют другие чужеродные антигены (кофакторы) – вирусы, микробы, паразиты, сперматозоиды различных партнеров.

Инкубационный период при СПИДе продолжается от нескольких месяцев до 10–15 лет. Заболевание протекает хронически с разнообразными симптомами, связанными с вторичными «оппортунистическими» инфекциями протозойной, грибковой, бактериальной и вирусной этиологии, неопластическими процессами и поражением ЦНС. Полагают, что терминальная фаза ВИЧ развивается у каждого инфицированного вирусом, если его не лечить.

Различают следующие стадии болезни (Покровский В.И., 1989): 1) инкубационный период; 2) продромальный период; 3) разгар болезни; 4) терминальный период с летальным исходом. Зарубежные исследователи выделяют 5 периодов в течении ВИЧ-инфекции: острая стадия; латентный период; персистирующая генерализованная лимфаденопатия; ассоциированный со СПИДом симптомокомплекс и собственно СПИД.

Центр по контролю над заболеваниями (США) разработал классификацию, в которой описаны несколько групп ВИЧ-инфицированных больных:

- 1-я – острый ВИЧ-синдром;
- 2-я – бессимптомная инфекция;
- 3-я – персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
- 4-я – другие заболевания:
 - подгруппа А – общее заболевание (лихорадка, снижение массы тела, диарея);
 - подгруппа Б – неврологическое заболевание;
 - подгруппа В – вторичные инфекционные заболевания;
 - подгруппа Г – вторичные новообразования;
 - подгруппа Д – другие состояния.

Группа 1 – острый ВИЧ-синдром. От 50 до 70% ВИЧ-инфицированных имеют проявления острого синдрома, следующего за первичной инфекцией. Он развивается спустя 3–6 нед после инфицирования, характеризуется лихорадкой, ознобами, артралгией, миалгией, макулопапулезной сыпью, крапивницей, спазмами в животе, диареей и асептическим менингитом, длится 1–2 нед и спонтанно разрешается как иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию. У большинства больных затем следует клинически латентная стадия, хотя периодически больной испытывает прогрессирующее иммунологическое и клиническое ухудшение.

Группа 2 – бессимптомная инфекция. Время между инфицированием и развитием заболевания значительно варьирует, но в среднем составляет 10 лет. У наркоманов, применяющих инъекционные наркотики, отмечено скоротечное течение процесса с более короткой клинически

латентной стадией. В течение этого времени количество хелперов и Т-лимфоцитов прогрессивно уменьшается.

Группа 3 – персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Пальпируются лимфатические узлы в 2 или более зонах, расположенных за пределами паховой области; лимфаденопатия персистирует в течение периода свыше 3 мес, не сопровождаясь иной, чем ВИЧ, инфекцией. У многих больных заболевание прогрессирует.

Группа 4 – другие заболевания.

Подгруппа А – общие симптомы: лихорадка, персистирующая более 1 мес; снижение массы тела более чем на 10% от исходной; диарея, длящаяся дольше 1 мес при отсутствии видимых причин.

Подгруппа Б – неврологическое заболевание. Наиболее типична энцефалопатия, обусловленная ВИЧ-инфекцией (*dementia complex* при СПИДе); другие неврологические осложнения – инфекции, вызванные условно-патогенной флорой: первичная лимфома ЦНС; саркома Капоши ЦНС; асептический менингит; миелопатия, периферическая невропатия и миопатия.

Подгруппа В – вторичные инфекционные заболевания (полный список клинических проявлений и лечения). Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* – наиболее типичный представитель условно-патогенной инфекции – возникает у 80% больных на фоне основного заболевания. Другие возбудители: цитомегаловирус (ЦМВ) (хориоретинит, колит, пневмония, воспаление надпочечника); *Candida albicans* (оральный кандидоз, эзофагит); *Mycobacterium avium-intracellulare* (локализованная или диссеминированная инфекция); *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* (менингит, диссеминированное заболевание); *Toxoplasma gondii* (энцефалит, церебральное местное поражение), вирус *Herpes simplex* (тяжелые слизисто-кожные поражения, эзофагит); диарея, вызванная *Cryptosporidium* или *Isospora belli* (особенно в педиатрии).

Подгруппа Г – вторичные новообразования: саркома Капоши (кожная и висцеральная, имеет более молниеносное течение, чем у ВИЧ-неинфицированных больных); лимфоидные новообразования (особенно В-клеточные лимфомы мозга, костного мозга, желудочно-кишечного тракта – ЖКТ).

Подгруппа Д – другие заболевания. Органоспецифические синдромы отмечаются у ВИЧ-инфицированных либо как первичные проявления ВИЧ-инфекции, либо как осложнения лечения.

Через 1 нед после заражения развивается острый период, предшествующий появлению антител в крови (сероконверсия). Последние

начинают вырабатываться через 6–12 нед, иногда – и через 8 мес после инфицирования. В этот период у больного появляются лихорадка, лимфаденопатия, потливость в ночное время, головная боль и кашель. Зарегистрированы случаи острой энцефалопатии.

В латентный период отсутствуют какие-либо клинические проявления. Диагностика персистирующей генерализованной лимфаденопатии основана на обнаружении у инфицированных в 2–3 местах (кроме паховой области) увеличенных лимфатических узлов (в диаметре более 1 см). Такое состояние должно сохраняться не менее 3 мес. Необходимо исключить другие возможные причины лимфаденопатии (болезни, прием медикаментов). У 1/3 подобных больных этот период протекает без других каких-либо клинических симптомов.

Клинические проявления

Клинические проявления СПИДа весьма разнообразны. Наиболее характерные признаки – лимфаденопатия и лихорадка, сохраняющиеся на протяжении более 3 мес. При этом могут увеличиваться все лимфатические узлы или отдельные их группы. Некоторые специалисты считают характерным увеличение лимфатических узлов, расположенных выше пояса. Отличительными признаками лихорадки при СПИДе являются длительность и выраженная торпидность к лечению. Многие антибиотики оказываются неэффективными и не дают ожидаемого результата.

Основные клинические синдромы

Поражение легких. При пневмоцистной пневмонии обращают на себя внимание стертость, невыраженность симптоматики. У больного могут отсутствовать кашель, отделение мокроты и даже влажные хрипы. Часто диагноз пневмонии устанавливается только рентгенологически. Пневмоцистные пневмонии могут протекать тяжело, обуславливая существенную яркость всех характерных для пневмонии симптомов у больных СПИДом, ослабленных недоеданием, другими болезнями или вредными привычками.

Поражение ЖКТ. Около 50% инфицированных ВИЧ жалуются на нарушение функции ЖКТ и практически у всех в процессе прогрессирования СПИДа развиваются осложнения со стороны кишечника.

Кандидоз – частое проявление иммунодефицита. У более 50% ВИЧ-инфицированных с кандидозом рта в период до 2 лет обнаруживается полная симптоматика СПИДа. Часто кандидоз рта рецидивирует. Волосная лейкоплакия чаще локализуется в области языка и в 80% случаев свидетельствует

о перспективе развития полного симптомокомплекса СПИДа в пределах 1 года.

Снижение массы тела – один из характерных для СПИДа симптомов. Ее причиной могут быть анорексия, инфекционные поражения кишечника, диарея, мальабсорбция.

Дисфагия или боль при глотании (эзофагодия) отмечаются приблизительно у 20% больных СПИДом. Их причиной обычно является кандидоз. Как правило, продолжительность жизни после возникновения кандидоза пищевода не превышает 5 мес. Причиной поражения пищевода могут быть ЦМВ, вирус герпеса.

У большинства ВИЧ-инфицированных диарея носит инфекционный характер. Если возбудитель инфекции не выявлен, предполагают, что диарея обусловлена мальабсорбцией, воздействием на кишечник ВИЧ или неизвестного микроорганизма.

У больных, инфицированных ВИЧ, возбудителем диареи, если она длится более 3 нед, как правило, являются криптоспоридии. Такой диарее присущи водянистый характер, большой объем выделений (обычно 2–3 л в день). Криптоспоридиоз является зоонозом, хотя передача его от человека к человеку возможна, как и аутореинфекция.

Из перианальной зоны, которая у ВИЧ-инфицированных часто поражена герпесом, вирус может проникать в кишечник, поражая прямую кишку, а иногда и расположенные выше отделы кишечника.

ЦМВ может поражать печень, глаза, легкие, мозг, кишечник. В 10% случаев диарея ВИЧ-инфицированных обусловлена ЦМВ. Изъязвление кишечника напоминает таковое при болезни Крона или язвенном колите. Уточнить диагноз помогает биопсия кишечника. ЦМВ обнаруживается на аутопсии практически у всех умерших от СПИДа, но не всегда выявляется заметная тканевая реакция.

Причиной тяжелых поражений у инфицированных ВИЧ бывает бактериальная и неоппортунистическая протозойная инфекция. Шигеллы могут вызывать заболевание прямой кишки, напоминающее псевдомембранозный колит.

Саркома Капоши встречается у больных ВИЧ в возрасте 60 лет. При этом первичные поражения у них наблюдаются, как правило, на туловище и голове. Множественные асимметричные очаги поражения расположены на внутренних органах. Обращают на себя внимание сочность и яркость окраски высыпных элементов, а также необычность их локализации. Нередко сыпь вначале появляется на коже лица, в перианальной области, на слизистых полости рта и гениталий. Характерны агрессивное течение саркомы Капоши, поражение больших площадей в более короткие сроки.

Кроме саркомы Капоши, у больных СПИДом встречаются и другие заболевания на коже и слизистых, обусловленные резкой активизацией бактериальной, грибковой и вирусной инфекциями.

Несмотря на то, что саркома Капоши может вызывать энтеропатию, сопровождающуюся потерей белка, диареею, кровотечениями или перфорацией кишечника, поражение ею кишечника чаще протекает бессимптомно. Если саркомой Капоши поражены внутренние органы, прогноз плохой, длительность жизни не превышает 6 мес. Отмечается существенное снижение встречаемости саркомы Капоши за последние 20 лет на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ).

Поражения ЦНС. Значительную их долю составляют вторичные инфекции ЦНС, в частности менингиты, вызванные дрожжевыми грибами, абсцессы мозга, вызванные токсоплазмами, острые и подострые энцефалиты, изолированные опухоли мозга (лимфомы). У больных могут возникать сосудистые поражения, церебральные геморагии как следствие тромбоцитопении. Выделяют 4 формы поражений:

- абсцессы, вызванные токсоплазмой; криптококковый менингит; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; подострый энцефалит, возникающий в результате ЦМВ-инфекции;
- опухоли (например, первичная и вторичная лимфома головного мозга);
- сосудистые осложнения (небактериальный тромботический эндокардит и церебральная геморагия, связанная с тромбоцитопенией);
- недиагностированные поражения ЦНС с очаговыми мозговыми повреждениями и самоограничивающимся асептическим менингитом.

Наряду с легочной, кишечной, церебральной формами СПИДа наблюдаются его диссеминированные и недифференцированные формы. Течение болезни у пациентов с типично протекающими лимфоаденопатиями при недифференцированной форме называют СПИД-ассоциированным симптомокомплексом. У больных часто развивается изнуряющая лихорадка, на фоне которой возможен сепсис, приводящий к летальному исходу. Нередко на коже активизируется пиогенная инфекция: стафило- и стрептодермия. Однако в клинической картине пиодермии не удается отметить каких-либо особенностей, позволяющих использовать их в постановке диагноза.

Известны случаи рожистого воспаления при СПИДе. При этом в отличие от классической лока-

лизации болезни на коже голеней у больных СПИДом рожистое воспаление может развиваться на любом участке тела (руки, туловище, лицо, гениталии).

В публикациях о клинике ВИЧ-инфекции отмечают высокую частоту грибковых заболеваний. Наиболее часто встречаются отрубевидный или разноцветный лишай, который имеет большую распространенность и часто локализуется на коже лица. Однако пока трудно судить, является ли это особенностью, характерной для данного заболевания.

Кандидоз (кандидамикоз) является, пожалуй, наиболее характерным симптомом СПИДа в период его максимального проявления. На участках кожи появляются эритематозные очаги яркого красного цвета с полициклическими очертаниями. Характерны небольшая отечность очагов и болезненные трещины. По краям высыпаний могут располагаться рассеянные папулы фолликулярного типа или плоские, слегка инфильтрированные бляшки, на поверхности которых определяется небольшое шелушение. Важный клинический признак кандидоза слизистых – отсутствие зловонного запаха.

Для СПИДа характерен также себорейный дерматит, обусловленный кандидозной флорой. По клинике он мало отличается от обычных себорейных дерматитов. На коже лица, шеи, за ушными раковинами, на локтевых сгибах, в области пахово-бедренного треугольника и подколенных впадин появляются участки эритемы, нередко отграниченные от непораженной кожи. Высыпания имеют неяркую розово-красную окраску, покрыты скудным количеством чешуек и желтоватых корочек, вызывают сильный зуд.

Кожа и слизистые больных СПИДом могут быть поражены герпесом, бородавками, контактно-аллергическими моллюсками, остроконечными кондиломами. Кроме того, у них могут быть и другие дерматозы неинфекционной природы. По данным российских ученых, у больных часто встречаются крапивница, облысение, ихтиоз, тромбоцитопеническая пурпура, лейкоплакия и эозинофильный пустулезный фолликулит.

Конечная стадия заболевания (собственно СПИД) характеризуется угрожающими жизни «оппортунистическими» инфекциями, развивающимися у людей с иммунной недостаточностью: пневмоцистной пневмонией, токсоплазмозом ЦНС, герпетическими инфекциями, малигнизацией разных видов, из которых чаще встречается саркома Капоши. Для этих больных типичны тяжелые прогрессирующие неврологические расстройства.

Клиническая диагностика строится на выявлении СПИД-индикаторных заболеваний.

Заболевания 1-й группы:

- кандидоз пищевода, бронхов или легких;
- внелегочный криптококкоз (европейский бластомикоз);
- криптоспоридиоз с диареей, продолжающейся более 1 мес;
- ЦМВ-поражения каких-либо органов (за исключением печени, селезенки и лимфатических узлов) у больного старше 1 мес;
- инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса с язвенным поражением на коже и(или) слизистых оболочках, персистирующая дольше 1 мес; герпетические бронхиты, пневмонии, или эзофагиты любой продолжительности у больного старше 1 мес;
- саркома Капоши у больного моложе 60 лет;
- лимфома головного мозга у больного моложе 60 лет;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония и(или) легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 14 лет;
- диссеминированная инфекция, вызванная бактериями группы *M. avium-intercellulare* или *M. kansasii* с поражением различных органов (за исключением или помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов);
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- токсоплазмоз ЦНС у больных старше 1 мес.

Заболевания 2-й группы:

- бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие, у детей до 14 лет (более 2 случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония, менингит, поражения костей и суставов;
- кандидамикоз диссеминированный (внелегочная локализация);
- ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция», «СПИД-деменция»);
- гистоплазмоз диссеминированный с внелегочной локализацией;
- изоспороз с диареей, персистирующий более 1 мес;
- саркома Капоши у людей старше 60 лет;
- лимфома головного мозга (первичная) у людей старше 60 лет;
- другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа;
- микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением, помимо легких,

кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов;

- туберкулез внелегочный (с поражением органов, помимо легких);
- сальмонеллезная септицемия рецидивирующая, обусловленная не *S. Typhi*;
- ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудание).

При заболеваниях 1-й группы для постановки диагноза ВИЧ-инфекции не требуется лабораторного подтверждения, при заболеваниях 2-й группы оно требуется.

Постановка диагноза ВИЧ правомерна, если у инфицированного имеется 1 из 23 СПИД-ассоциированных состояний или он ВИЧ-инфицирован и имеет менее 200 CD4 клеток/мл.

Поскольку ВИЧ-индикаторные заболевания включают в себя 23 нозологические формы, наиболее целесообразен синдромальный подход к диагностике.

Среди критериев, исключающих СПИД, следует отметить иммуносупрессивную терапию, предшествующую возникновению болезни, и наличие другого, ранее существовавшего заболевания, связанного с иммуносупрессией (например, врожденный иммунодефицит, лимфоретикулярные злокачественные новообразования, острое белково-калорийное голодание).

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции проводится в 3 направлениях:

- индикация ВИЧ и его компонентов;
- выявление анти-ВИЧ;
- определение изменений в иммунной системе.

Из существующих методов диагностики наиболее распространены серологические – выявление антител к антигенам вируса.

В основном используют иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблоттинг (ИБ). В 1-м случае выявляют суммарные антитела к белкам ВИЧ, во 2-м – к отдельным белкам. В основе ИФА лежит иммобилизация вирусных антигенов на планшетах, на которые сорбируются антитела больного, а комплекс антиген-антитело выявляется с помощью конъюгата антивидового иммуноглобулина с ферментом.

Метод довольно специфичен (99%) и достаточно чувствителен (93–99%), позволяет выявлять вирус-специфические антитела у 95% инфицированных. 5% отрицательных случаев приходится на ранние этапы инфицирования, когда антител в сыворотке крови еще мало, или на терминальные фазы болезни, когда организм уже не в состоянии синтезировать антитела из-за резкого истощения иммунной системы. Кроме того, при инфекционном процессе наблюдаются периоды исчезновения ан-

тител из крови, что также приводит к отрицательным результатам ИФА. Возможны ложноположительные данные ИФА; как правило, их получают у больных с аутоиммунными заболеваниями, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, когда протекает перекрестная реакция антител к ревматоидному фактору, вирусу Эпштейна-Барр или к молекулам главного комплекса гистосовместимости. Подобные ложноположительные реакции встречаются в 0,02–0,5% случаев.

ИБ используют при диагностике ВИЧ-инфекции в качестве экспертного метода. ИБ заключается в определении антител к отдельным белкам вируса с предварительным электропереносом антигенов на нитроцеллюлезную полоску. В ИБ чаще всего выявляются антитела к gp41; обнаружение же антител к p24 при профилактических обследованиях не дает оснований для окончательного решения вопроса об инфицировании. При использовании тест-систем ведущих фирм мира у больных ВИЧ-инфекцией в ИБ во всех случаях выявляются антитела к gp160 и лишь у 1/3 (38,8%) – к p15. ВОЗ (1991) предлагает следующий принцип оценки результатов ИБ: а) положительный результат – обнаружение в сыворотке крови антител к 2 вирусным белкам из группы env с наличием или отсутствием белков-продуктов gag и pol; б) отрицательный результат – отсутствие каких-либо антител; в) неопределенный результат – обнаружение в сыворотке крови антител к белкам из группы gag и pol.

При обнаружении методом ИФА положительно реагирующей сыворотки данный образец исследуется повторно. При повторном получении положительного результата с помощью ИФА проверяют новую порцию сыворотки того же человека. Если и в этом случае результат положительный, сыворотку исследуют дополнительно методом ИБ или иммунофлюоресценции.

Если при повторном исследовании или при исследовании новой порции сыворотки от того же человека получен отрицательный результат, а также при отрицательном результате анализа сыворотки методом ИБ сыворотка признается не содержащей антител к вирусу ВИЧ.

Опасность ложноположительных реакций побуждает специалистов использовать разные методы для повышения достоверности результатов. Применяют разные модификации ИБ, реакции конкурентного иммуноферментного анализа, радиоиммунопреципитации, прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Перспективным считается метод ДНК-зондов, основанный на получении клонированных участков вирусного генома, меченных радиоактивными маркерами или ферментными зондами.

Основной клинико-лабораторный показатель при диагностике СПИДа у ВИЧ-инфицированных – определение содержания CD4-лимфоцитов: их уровень ниже 200 клеток/мкл – основной критерий наличия СПИДа. Считается, что все ВИЧ-инфицированные с количеством CD4-лимфоцитов 200 клеток/мкл и менее нуждаются как в противовирусной терапии, так и в профилактике пневмоцистной пневмонии. Хотя у половины ВИЧ-инфицированных с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл отсутствуют клинические проявления, опыт показал, что симптомы развиваются у них в ближайшие 2 мес.

Лечение ВИЧ/СПИД

Арсенал современных лекарственных средств позволяет подавить вирусную репликацию на довольно длительный срок, однако пока нет возможности полностью остановить инфекционный процесс.

Для успешного лечения требуется: 1) наличие химиотерапевтических средств, направленных непосредственно на ВИЧ; 2) наличие лекарственных препаратов, направленных на «оппортунистическую» паразитарную, бактериальную, вирусную, протозойную или грибковую инфекцию; 3) возможность терапии онкопатологии; 4) коррекция лекарственными средствами иммунодефицита и других синдромов, характерных для ВИЧ-инфекции.

1-я группа антиретровирусных препаратов – ингибиторы обратной транскриптазы

Долгое время из этих препаратов использовался только азидотимидин – АЗТ (зидовудин, ретровир, тимозид). Он был создан в 1964 г. для лечения онкологических больных, а с середины 1980-х годов применялся при лечении ВИЧ-инфекции, так как путем ингибирования обратной транскриптазы препарат тормозит репликацию ВИЧ1 и ВИЧ2. Благодаря применению АЗТ удалось снизить летальность, количество «оппортунистических» инфекций уменьшилось в 5 раз, более медленно развивалась CD4-лимфопения.

Терапия предусматривает пероральный прием препарата по 100 мг через 5 ч или по 200 мг через 8 ч. Недостатки терапии – формирование устойчивых штаммов вирусов более чем у половины больных при приеме препарата свыше 6 мес. При назначении АЗТ в ранние сроки устойчивость формируется реже. Вновь сформировавшиеся штаммы более агрессивны, чем исходный вариант вируса.

Внедрение аналогов нуклеозидов нового поколения, ингибирующих обратную транскриптазу, синтез ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы сильно изменили терапию ВИЧ-инфекции, заболевание де

факто перестало быть фатальным. У 70–80% больных лечение позволило получить положительный эффект (снижение вирусной нагрузки на плазму менее 50 копий/мл). Активная АРВТ дает возможность перевести инфекционный процесс в хронический.

Аналоги нуклеозидов встраиваются во вновь синтезируемые молекулы РНК или ДНК вируса, действуют как терминаторы цепи, прекращают дальнейший синтез нуклеиновой кислоты вируса. К эффективным аналогам нуклеозидов с активностью против обратной транскриптазы относятся диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, адефовир, ладанозин, FTC (фтористый аналог ламивудина с более выраженной активностью).

В клиническую практику внедрены и *ненуклеозидные аналоги* с активностью против обратной транскриптазы: делавирдин (рескриптор) и невирапин (вирамун).

К недостаткам всей группы ингибиторов обратной транскриптазы относятся формирование мутантных форм вируса с появлением резистентности к этим лекарственным препаратам, неполное подавление репликации вируса, высокая токсичность (миелотоксический, нейротоксический эффекты, геморрагический панкреатит).

2-я группа антиретровирусных препаратов – ингибиторы протеазы

С 1995 г. применяют *ингибиторы протеазы*: индинавир, саквинавир, ритонавир, нельфинавир и др. Данные препараты, проникая в инфицированные вирусом клетки, блокируют активность вирусного фермента, препятствуют распаду длинных цепей протеинов и энзимов на короткие звенья, необходимые ВИЧ для образования новых копий. Без них вирус дефектен и не может инфицировать клетку. Ингибиторы протеазы более мощно тормозят репликацию вируса, чем ингибиторы обратной транскриптазы, и за 1 мес лечения снижают вирусную нагрузку до 1%.

Токсичность ингибиторов протеазы выражена: через 1–2 года лечения у больных развивается липодистрофия и увеличивается содержание холестерина в крови. Отрицательные метаболические эффекты ингибиторов протеазы снижают эффект терапии.

3-я группа антиретровирусных препаратов – ингибиторы проникновения

Концепции приема АРВТ при ВИЧ могут строиться на комплексном применении лекарственных средств с разными механизмами действия. При этом резистентность к одному из аналогов нуклеозидов не всегда носит перекрестный характер, чувствительность вируса к нуклеозидам другой группы может сохраняться.

Один из вариантов лечения – тритерапия, предложенная D. Ну в 1995 г.: комбинация 2 ингибиторов обратной транскриптазы (например, ретровир и эпивир) с 1 из ингибиторов протеазы (криксиван, инвираза).

Благодаря применению такой комбинации удается снизить показатель смертности в 2,5–3 раза. В регионах с высоким уровнем инфицированности целесообразно включить в схему эпивир, так как он действует и против вируса гепатита В, а у инъекционных наркопотребителей с ВИЧ-инфекцией в 60–80% случаев одновременно обнаруживают данный вирус.

Наиболее эффективна комбинация 3 препаратов: 2 ингибитора обратной транскриптазы + 1 ингибитор протеазы: АЗТ + ламивудин + ритонавир или АЗТ + диданозин + индинавир. Установлено, что прием нелфинавира и саквинавира 2 раза в день дает такой же эффект, как 3-разовый прием.

Комбинация из 2 препаратов менее эффективна, хотя используется сочетание АЗТ с ламивудином или диданозина со ставудином. Когда применяется ингибитор протеазы, лучше использовать те ингибиторы обратной транскриптазы, которые больной ранее не применял.

Ингибиторы протеазы дают выраженные побочные эффекты, поэтому идут поиски схем, которые не включали бы ингибиторы протеазы, а состояли из 3 нуклеозидных аналогов. На практике применяют комбинации 3 ингибиторов обратной транскриптазы.

Ингибиторы протеазы относятся к наиболее значимым компонентам терапии, поэтому не рекомендуется начинать терапию комбинацией, включающей лекарственные средства этой группы. Целесообразнее использовать такие комбинации: 1–2 нуклеозидных аналога и 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; 2–3 нуклеозидных аналога.

Только после неудачной попытки остановить патологический процесс этими комбинациями прибегают к 3-му варианту: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы + ненуклеозидный ингибитор. Затем наступает очередь ингибиторов протеазы.

Если нет положительного эффекта от комбинации 3 препаратов (включающих ингибиторы протеазы), возможности патогенетической терапии ВИЧ можно считать исчерпанными.

Таким образом, достигнуты положительные результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией, но добиться благоприятного эффекта удастся у 70–80% больных, при этом полностью репликация вируса не прекращается. Поддерживающая АРВТ доступна гражданам индустриально развитых стран; ее стоимость высока, пациент должен планировать непрерывное лечение в течение 20–30 лет.

Рекомендуемая литература

Ветров В.П. ВИЧ-инфекция в перинатологии. Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. 2000; 5: 55–6.

ВИЧ-инфекция в оториноларингологической практике. Лечащий врач. 2000; 1: 26–35.

Волкова К.И. ВИЧ / СПИД-наркомания и их влияние на материнство. Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. 2000; 5: 38–45.

Гаджикулиева М., Ющук Н., Волшина Г. ВИЧ-ассоциированная нефропатия. Врач. 2011; 6: 23–6.

ИППП у ВИЧ-инфицированных. ИППП. 2000; 4: 60–1.

Кравченко А.В. Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000; 3: 45–9.

Панин Л.Е. Иммуноферментный анализ гомологии белков ВИЧ-1 и аполипопротеина А-1 человека. Иммунология. 2000; 2: 6–8.

Попова И.А. Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Предварительные результаты. Педиатрия. 2000; 3: 26–32.

Руководство по вопросам ВИЧ-тестирования и консультирования в медицинских учреждениях, проводимого по инициативе медицинских работников. ВОЗ/ЮНЭЙДС, 2006.

Рытик П.Г. Этиотропная комбинированная химиотерапия ВИЧ-инфекции. Клин. мед. 2000; 5: 13–9.

Ташкевич О.А. Кавернозная форма легочной цитомегалии у больного с ВИЧ-инфекцией. Пульмонология. 2000; 1: 86–90.

HIV INFECTION: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

M.S. Zhuravleva; V.V. Skvortsov, MD

Volgograd State Medical University

The paper gives the classification, etiology and pathogenesis of HIV infection and approaches to its diagnosis and therapy.

Key words: HIV infection, AIDS, acquired immunodeficiency, T helper cells, opportunistic infections, Kaposi sarcoma, neurological syndrome, diarrheic syndrome, pulmonary syndrome.