55298

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Под редакцией Е. С. Белозерова

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Юрайт издательство

УДК 616.9(075.8)
И 74
55298

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ

Под редакцией **Е. С. Белозерова**



Курс с практическими заданиями и дополнительными материалами доступен на образовательной платформе «Юрайт», а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»

Москва • Юрайт • 2024

УДК 616.9(075.8)
ББК 55.144я73
И74

Редактор:

Белозеров Евгений Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Казахстан, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург).

Рецензенты:

Архипов Г. С. — почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого;

Иоанниди Е. А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Волгоградского государственного медицинского университета.

И74 **Инфекционные болезни: гемоконтактные инфекции** : учебное пособие для вузов / Е. С. Белозеров [и др.] ; под редакцией Е. С. Белозерова. — Москва : Издательство Юрайт, 2024. — 378 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-11470-6

Учебное пособие содержит новейшие научные данные по наиболее часто встречающимся гемоконтактным инфекционным заболеваниям, определяющим актуальность для современной трансфузиологии. Материал представлен с учетом современных взглядов, основных положений в инфектологии, обращено внимание на трактовку понятий, терминов, используемых в практике инфекциониста. Дана классификация инфекционных болезней и клиническая картина гемоконтактных инфекций, принципы диагностики и лечения, основные положения профилактики. Учитывая роль вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции по значимости в практическом здравоохранении и угрозе здоровью населения, они занимают в издании ведущее место по объему и полноте изложения.

Для студентов старших курсов медицинских вузов, врачей-трансфузиологов, инфекционистов, врачей хирургического профиля, терапевтов.

УДК 616.9(075.8)
ББК 55.144я73

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-534-11470-6

© Коллектив авторов, 2020
© ООО «Издательство Юрайт», 2024

XORA ... ATI SSB
VILOYA... TIBBIYOT
KU... ONASI
№ 55298

Оглавление

Авторский коллектив 9
Принятые сокращения 10
Предисловие 14
Введение 17

Глава 1. Проблемы лабораторного обеспечения инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов 25
1.1. Общие проблемы донорства 25
1.2. Противопоказания к донорству 27
1.3. Современные проблемы лабораторной диагностики гемоконтактных инфекций 28
1.4. Показатели обследования первичных доноров крови на декретированные гемоконтактные инфекции 33
Вирусный гепатит 35
ВИЧ-инфекция 42
Сифилис 54
1.5. Вирусные инфекции, не входящие в группу декретированных 57
Простой герпес 58
Эпстайна — Барр-вирусная инфекция 59
Цитомегаловирусная инфекция 59
B19-парвовирусная инфекция 61
HTLV-инфекция 62
Папилломавирусная инфекция 62
Микоплазменная инфекция 63

Глава 2. Инфекционные болезни в патологии человека 64
2.1. Демография и здоровье населения 64
2.2. Роль инфекционных и паразитарных болезней в смертности населения 65
2.3. Современные проблемы распространенных инфекций 68
2.4. Гемоконтактные инфекции 71

Глава 3. ВИЧ-инфекция 74
3.1. Этиология ВИЧ-инфекции 77
3.2. Эпидемиология 86
3.3. Патогенез ВИЧ/СПИД 101
Иммунная система 101
Механизм развития ВИЧ-инфекции 104

3.4. Клиника ВИЧ/СПИД 109
Классификация ВИЧ-инфекции 109
Острая инфекция (синдром острой сероконверсии, начальная стадия) 121
Латентная стадия 126
Стадия вторичных заболеваний 126
Симптомы и синдромы болезни 133
3.5. Органопатология у больных ВИЧ/СПИД 134
Поражение кожи и слизистых оболочек 134
Поражение желудочно-кишечного тракта 142
Поражение гепато-билиарной системы 145
Поражение полости рта 146
Лимфопролиферативный синдром 146
Патология системы кроветворения 148
Поражение нервной системы 150
СПИД-ассоциированная деменция 153
Поражение периферической нервной системы 155
Сенсорная нейропатия 156
Нейропатия, обусловленная токсическим действием антиретровирусных препаратов 159
Синдром Гийена — Барре 159
Поражение глаз 161
Поражение респираторного тракта 162
Мочеполовые проявления ВИЧ/СПИД 168
Поражение почек 171
Опухоли 172
Саркома Капоши 174
3.6. Диагностика ВИЧ-инфекции 181
Клиническая диагностика 181
Лабораторная диагностика 184
3.7. Лечение больных ВИЧ-инфекцией 187
Профилактика вторичных заболеваний 191
Прогноз 191
Диспансерное наблюдение 191
3.8. Профилактика и противоэпидемические мероприятия в очаге 192
Перспективы специфической профилактики 192

Глава 4. Вирусный гепатит 195
4.1. Общая характеристика 195
4.2. Острый гепатит В 202
Этиология гепатита В 202
Эпидемиология 205
Патогенез и патологоанатомическая картина острого гепатита В 209
Диагностика острого гепатита В 213

Клиническая картина острого гепатита В 218
Острая (циклическая) форма 219
Желтушная форма 220
Безжелтушная форма 222
Фульминантная форма 222
Холестатическая форма 223
Печеночная кома 223
Исход острого гепатита В 227
Лечение острого гепатита В 228
Диспансерное наблюдение за переболевшими 228
Профилактика гепатита В 229
4.3. Острый гепатит С 229
Этиология 231
Эпидемиология 232
Патогенез и патологическая анатомия 235
Диагностика 241
Клиника острого гепатита С 245
Лечение острого гепатита С 246
Исходы 247
4.4. Хронические формы вирусного гепатита 247
Инструментальная диагностика 256
Хронический гепатит В 256
Патогенез и патологоанатомическая картина 256
Клиническая картина 259
Лечение 262
Вирусный гепатит D 264
Этиология 264
Эпидемиология 265
Патогенез и патологоанатомическая картина 266
Клиническая картина 266
Исходы 267
Лабораторная диагностика 267
Хронический гепатит С 268
Исходы 277
Терапия хронического гепатита С 278
Прогноз 280
Профилактика ХГС 280
4.5. Хронический вирусный гепатит, цирроз 281
Этиология 281
Прогноз 284
4.6. Прочие вирусные гепатиты 284
Вирусный гепатит G 284
Эпидемиология 284
Клиника 285

Профилактика 286
TTV-инфекция 286

Глава 5. Инфекции герпесвирусной группы 290
5.1. Простой герпес 295
Патогенез простого герпеса 295
Клинические формы заболеваний 297
Подострый герпетический энцефалит 301
Диагностика простого герпеса 310
Лечение 311
5.2. Ветряная оспа и опоясывающий герпес 315
Ветряная оспа 315
Этиология 315
Эпидемиология 315
Патогенез и патологоанатомическая картина 316
Клиническая картина 317
Лечение 319
Профилактика 319
Опоясывающий герпес 320
Этиология 320
Патогенез и патологическая анатомия 320
Клиническая картина 321
Диагностика 322
5.3. Цитомегаловирусная инфекция 323
Этиология 324
Эпидемиология 324
Патогенез и патологическая анатомия 326
Клиническая картина 327
Диагностика 329
Лечение 330
Профилактика 331
5.4. Эпстайна — Барр-вирусная инфекция: инфекционный мононуклеоз и лимфома Беркитта 331
Инфекционный мононуклеоз 331
Этиология 332
Эпидемиология 332
Патогенез и патологоанатомическая картина 332
Клиническая картина 333
Диагностика 334
Лечение 335
Профилактика 335
Лимфома Беркитта 336
Патогенез 336
Клиническая картина 336
Лечение 337

Глава 6. Гемоконтактные инфекции других групп и вызванные прионами 338
6.1. Сифилис 338
Этиология 338
Эпидемиология 338
Патогенез 339
Клиническая картина 339
Диагностика 341
Лечение 341
6.2. Малярия 342
Этиология 343
Эпидемиология 345
Патогенез и патологоанатомическая картина 346
Клиническая картина 348
Диагностика 352
Исход 352
Лечение 352
Профилактика 354
6.3. Папилломавирусная инфекция 355
Этиология 355
Эпидемиология 356
Патогенез и патологоанатомическая картина 357
Клиническая картина 357
Диагноз и дифференциальный диагноз 360
Лечение 360
Профилактика 361
6.4. Прионные болезни 363
Болезнь Крейтцфельдта — Якоба 364
Этиология 364
Эпидемиология 366
Патогенез и патологоанатомическая картина 367
Клиническая картина 371
Диагностика 371
Профилактика 372
Заключение 374
Рекомендуемая литература 375

Авторский коллектив

Белозеров Евгений Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Казахстан, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (предисловие, введение, гл. 1—6).

Бельгесов Николай Васильевич — кандидат медицинских наук, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (гл. 1).

Буланьков Юрий Иванович — доктор медицинских наук, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (гл. 3 и 4).

Вильянинов Владимир Николаевич — кандидат медицинских наук, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (гл. 1).

Мошкова Дарья Юрьевна — кандидат медицинских наук, Кубанский государственный медицинский университет (гл. 4).

Романенко Сергей Михайлович — Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (гл. 1).

Принятые сокращения

AIDS, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита (*Aquired Immune Deficienci Syndrom*)
anti-HCV, анти-HCV — антитела к вирусу гепатита С
CDC — Центр по контролю и профилактике болезней (Атланта, США)
CMV, ЦМВ — цитомегаловирус
DTG — долутегравир
EBV, ВЭБ — вирус Эпстайна — Барр
ELISA, ИФА — иммуноферментный анализ (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV, ВГВ — вирус гепатита В
HCV, ВГС — вирус гепатита С
HHV — вирус герпеса человека, человеческий герпесвирус
HIV, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
HPV, ВПЧ — человеческий папилломавирус
HSV, ВПГ — вирус простого герпеса, простой герпес (*Herpes virus*)
IEA, *Anti-Cytomegalovirus Immediate Early Antibody* — предранний белок
KSHV — с саркомой Капоши ассоциированный человеческий вирус
MAC — атипичные микобактерии
TLD — тенофовир, ламивудин и долутегравир
TLE — тенофовир, ламивудин и эфавиренц
TTV — вирус, передающийся при трансфузии крови (*Transfusion transmitted virus*)
UNAIDS, ЮНЭЙДС — Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*)
UNDP — Фонд ООН по развитию
UNPA — Фонд ООН по народонаселению
VZV, ВЗВ — варицелла-зостер вирус (*Varicella-zoster virus*)

АД — артериальное давление
АЗТ — азидотимидин
АКДС, КДСЗ вакцина — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АлАТ (АЛТ) — аланинаминотрансфераза
АРВТ, АРТ — антиретровирусная терапия
ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВВК — военно-врачебная комиссия

ВГ — вирусный гепатит
ВГВ, HBV — вирус гепатита В
ВГС, HCV — вирус гепатита С
ВЗВ, VZV — варицелла-зостер вирус
ВИЧ, HIV — вирус иммунодефицита человека
ВМедА — Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ, HSV — вирус простого герпеса
ВПЧ, HPV — вирус папилломы человека
ВЭБ, ЭБВ, EBV — вирус Эпстайна — Барр
ГВИ — гнойно-воспалительные инфекции
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ДВС-синдром — синдром диссеминированого внутрисосудистого свертывания
ДДТ — дихлордифенилтрихлорэтан
ДКП — доконтактная профилактика передачи ВИЧ
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБ — иммуноблотинг
ИГА — индекс гистологической активности
ИЛ — интерлейкин
ИППП — инфекции, передающиеся половым путем
ИФ — индекс фиброза
ИФА, ELISA — иммуноферментный анализ (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)
КТ — компьютерная томография
ЛИА — линейный иммуноферментный анализ
ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония
МАС — атипичные микобактерии
мес — месяц (-ы)
мин — минута (-ы)
Минздрав России — Министерство здравоохранения Российской Федерации (ранее — Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации)
Минобороны России — Министерство обороны Российской Федерации
МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами
МУБ, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотр
нед — неделя (-и)
НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции
ОГВ — острый гепатит В
ОГС — острый гепатит С
ОРЗ — острое респираторное заболевание

ПИН — потребители инъекционных наркотиков
ПКП — постконтактная профилактика передачи ВИЧ
ПППД — препараты прямого противовирусного действия
ППР — прогностичность положительных результатов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РВ — реакция Вассермана
РИБ — рекомбинантный иммуноблот
РИБТ — реакция иммобилизации бледных трепонем
РИФ — реакция иммунофлуоресценции
РНК — рибонуклеиновая кислота
Росстат — Федеральная служба государственной статистики
РПГА — реакция пассивной гемагглютинации
РФ — Российская Федерация
СЗФО — Северо-Западный федеральный округ
СИЗ — средства индивидуальной защиты
СНГ — Содружество Независимых Государств
Советский Союз, СССР — Союз Советских Социалистических Республик
СОС — синдром острой сероконверсии
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД, AIDS — синдром приобретенного иммунодефицита (*Aquired Immune Deficienci Syndrom*)
СПК — станция переливания крови
сут — сутки
ТК — тимидинкиназы
УЗИ — ультразвуковое исследование
Федеральный центр СПИД — Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом
ФНО — фактор некроза опухолей
ХАО — хорион-алантоисные оболочки
ХВГ — хронический вирусный гепатит
ХГ — хронический гепатит
ХГВ — хронический гепатит В
ХГНЭ — хронический гепатит неясной этиологии
ХГС — хронический гепатит С
ХП — химиопрофилактика
Ц — цирроз
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ, CMV — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система
ЦП — цирроз печени
ч — час (-ы)
ЭБВ, ВЭБ — вирус Эпстайна — Барр
ЭБВИ — Эпстайна — Барр-вирусная инфекция
ЮНЕСКО, UNESCO — Организация Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*)
ЮНИСЕФ, UNICEF — Детский фонд ООН (*United Nations Children's Fund*)
ЮНЭЙДС, UNAIDS — Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*)
ЯМР — ядерно-магнитный резонанс

Предисловие

Переливание крови позволяет спасти жизнь и улучшить здоровье при многих патологических состояниях, ежегодно в мире собирается около 108 млн донаций крови, в России ежегодно переливают кровь 1,5 млн пациентам. Донорство крови и ее компонентов становится все более актуальной проблемой, что связано с ростом природных катаклизмов, нередко с сотнями и тысячами пострадавших, с глобализацией ситуации по травматизму — самой продолжительной войной современного мира, с политической нестабильностью в мире, обусловливающей постоянные локальные войны, с все нарастающим националистическим, религиозным и идеологически заданным терроризмом, ставшим глобальной проблемой (Россия по рейтингу по числу пострадавших от терроризма занимает 2-е место после США), с высокими показателями частоты хирургической помощи населению, часто требующей переливания крови или ее компонентов пациентам, с нарастающей практикой использования препаратов крови (гамма-глобулины, плазма реконвалесцентов и др.) для профилактики инфекционных болезней или иммуностимуляции.

Одна из важнейших проблем гемотрансфузиологии — перенос реципиенту с кровью доноров возбудителей инфекционных заболеваний, что связано с недостаточным уровнем обследования крови и ее компонентов на наличие возбудителей бактериально-вирусно-грибковой природы и, что особенно важно, с недостаточной изученностью спектра возможных возбудителей инфекционных болезней [Лобзин Ю. В., 2007, 2015; Ющук Н. Д, Венгеров Ю. Я., 2015; Белозеров Е. С. и др., 2016; CDC, 2013].

Таким образом, донорская кровь и ее компоненты — один из важнейших биоматериалов, используемых при оказании терапевтической помощи больным, особенно в условиях экстренных ситуаций и военное время, — несут определенный риск опасности для здоровья реципиента, в том числе за счет передачи возбудителей инфекционных заболеваний. Все это явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Очевидно, прав был великий Л. Пастер, который утверждал, что 95 % всех болезней человека имеют инфекционную природу. По мнению А. А. Воробьева (2002), 70 % всех регистрируемых болезней — инфекционные.

Начало XXI в. для здоровья человечества характеризовалось десятью наиболее значимыми болезнями: рак, туберкулез, анорексия, наркомания, ВИЧ/СПИД, лихорадка Эбола, инфаркт, инсульт, шизофрения, депрессия, ожирение. Как видно, 3 из 10 видов патологии являются типичными инфекциями, около 15 % онкопатологии имеют инфекционную природу (гепатокарцинома, вызванная вирусами гепатита В и С, саркома Капоши, лимфома Беркитта и др.), установлена роль прионов в формировании болезни Альцгеймера, в развитии некоторых вариантов депресии доказано участие вирусов и прионов, идет поиск «шизовируса», возбудителей атеросклероза, сахарного диабета и др.

Из окружающих человека микроорганизмов на сегодня изучены около 1000 вирусов и вироидов (организованные частицы, содержащие генетический материал), около 2000 видов бактерий (в среднем 1 % от общей численности их в природе), около 80 000 видов грибов (примерно 4 % от всех грибов, обитающих на Земле), 1,5—2 млн видов животных (преимущественно — насекомые), включая около 70 000 протозойных организмов. Из общего числа патогенных для человека микроорганизмов по разным оценкам 70—150 могут передаваться при трансфузиях крови и ее компонентов.

Сегодня убедительно показано, что в организме здорового человека обилие микроорганизмов (как полагают, только в ротовой полости их больше, чем людей на планете Земля), даже кровь нестерильна. Причин длительного сохранения патогенных микроорганизмов в организме практически здорового человека достаточно: человеческая популяция катастрофически увеличивается, что в условиях урбанизации обусловливает рост вирусных болезней, в том числе с латентным, субклиническим и медленным характером течения инфекционного процесса; стареющее общество определяет рост онкопатологии (включая опухоли вирусной природы), болезней, обусловленных условно-патогенными возбудителями. Микроорганизмы (даже условно-патогенные), попавшие с донорской кровью в организм человека с неблагополучным преморбидным фоном (здоровому человеку кровь не переливают), способны вызвать заболевание. Болезни, передаваемые гемотрансфузионным путем, включают и те, которые угрожают жизни реципиента: ВИЧ-инфекция, гепатотропные вирусы, вирусы с онкогенным потенциалом. Настоящее учебное пособие посвящено характеристике наиболее распространенных гемоконтактных инфекций.

Издание является первой попыткой детального рассмотрения наиболее важных в проблемах трансфузиологии и доступных для диагностики нозологических форм инфекционных болезней.

В пособие включены наиболее распространенные вирусные инфекции с гемоконтактным путем передачи возбудителя: вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, инфекции герпесвирусной группы, папилломавирусная инфекция.

В результате освоения курса «Инфекционные болезни: гемоконтактные инфекции» обучающийся, освоивший программу интернатуры, должен:

знать

— правовые основы здравоохранения в Российской Федерации;

— анатомию и физиологию системы крови;

— донорство и переливание крови;

— препараты крови и кровезаменители;

— нозологические формы и клиническую характеристику инфекционных болезней с гемоконтактным путем передачи возбудителя;

— современные принцины профилактики распространения гемоконтактных инфекций;

уметь

— правильно оценивать, обосновывать к проведению гемотрансфузии препаратов крови и существующие риски переноса возбудителей гемоконтактных инфекций от донора реципиенту.

Автор данной книги, будучи далек от мысли, что изложенные взгляды — истина в последней инстанции, обобщил имеющийся в литературе материал по узловым вопросам гемоконтактных инфекций, внося иногда свое субъективное мнение.

Введение

К *инфекционным* относятся заболевания, возникающие в результате проникновения в организм человека патогенных микроорганизмов. Их характеризуют:

— этиология — патогенный микроорганизм (или его токсины), прионы;

— наклонность к широкому эпидемическому распространению;

— цикличность течения: инкубационный период, разгар заболевания, угасание болезни, реконвалесцентный период, возможны резидуальные явления;

— формирование иммунитета.

Науке известно около 2000 различных инфекционных болезней человека, хотя в каждой конкретной местности наиболее часто регистрируются лишь 30—50 нозологических форм.

На протяжении всей истории человечества инфекции периодически приобретали характер эпидемий и даже пандемий, сегодня они не столь драматичны, как, к примеру, в мире в Средние века или во время Гражданской войны в России, когда на долю инфекционных болезней приходилось 70 % всей смертности, причем, в основном умирали от острых инфекций. В наши дни более чем на 90 % сокращена заболеваемость столбняком, корью, коклюшем, дифтерией и полиомиелитом. Усилиями здравоохранения достигнуты впечатляющие результаты только в пределах десятилетия: число смертных случаев от кори во всем мире уменьшилось с 2,5 млн в 1983 до 1,1 млн в 1992 г., от полиомиелита за тот же период — с 360 тыс. до 140 тыс. случаев.

Тем не менее, инфекционные болезни остаются одной из ведущих проблем медицины, в значительной степени определяя здоровье людей, продолжительность жизни и причину смерти. Так, по данным ВОЗ (2011) в мире инфекционные заболевания ежегодно поражают миллионы жителей, распространяясь не только в экономически слаборазвитых странах, но и в странах с высоким уровнем жизни. Так, дифтерией в мире заболевают 4,8 тыс. человек, корью — 354, 8 тыс. человек, из них умерло 139,3 тыс., и это при охвате прививками 84 %. Остроту ситуации по-прежнему определяет туберкулез, которым заболело 5,77 млн человек. Актуальной остается малярия, унося ежегодно около 1 млн жизней. Ежегодно в мире регистрируется 2 млрд случаев острых кишечных инфекций, 10 млрд — ангин. Число больных и лиц, имеющих маркеры гепатита В, приближается к 2 млрд. По оценкам экс-

55298

пертов ВОЗ, инфекции занимают 2—3-е место среди прочих болезней населения планеты.

Неблагополучие по инфекционным болезням касается и России: в 2013 г. было зарегистрированы более 33,2 млн инфекционных заболеваний, умерло от инфекций 1,9 млн человек, летальный исход составил — 0,096 %.

С начала 1990-х гг. стали выделять группу *«новых и возвращающихся инфекций»*. Группу новых составляют недавно идентифицированные инфекционные болезни и их возбудители, а к возвращающимся отнесли ранее известные инфекционные болезни, борьба с которыми была успешной, но которые снова приобрели способность к массовому распространению. Так, в России после известных социально-экономических потрясений конца 1980-х — начала 1990-х гг. приобрела высокую актуальность дифтерия, эпидемия которой дала 80 % всей зарегистрированной в Европе дифтерии. Если за последнюю четверть минувшего века заболеваемость этой инфекцией в стране была снижена в 366 раз, то с 1991 по 1994 г. она выросла более чем в 400 раз. К тому же эпидемия позволила сделать один существенный вывод — дифтерия перестала быть детской инфекцией, ибо из всех заболевших 72 % были взрослые люди. Даже сегодня мы наблюдаем рост коклюша, угрожающий характер приобрел рост кори, в том числе с человеческими жертвами. И что значимо — болеют и взрослые, так как иммунитет после вакцинации со временем снижается, что диктует необходимость в условиях подъема заболеваемости детскими инфекциями проводить ревакцинацию и взрослых.

В развивающихся жарких странах из-за экономической отсталости от инфекционных болезней ежегодно погибает более 10 млн человек. Большинство смертных случаев среди детей — это инфекционные болезни органов дыхания, кишечника, вызванные вирусами и бактериями. Малярия по-прежнему наносит ощутимый ущерб человечеству, унося из жизни более 1 млн людей каждый год.

Обычно считают, что самой смертоносной эпидемией прошлого была чума, охватившая Европу в XIV в. и вошедшая в историю под названием «черная смерть». Предположительно только в 1348 г. от «черной смерти» умерло вдвое больше людей, чем погибло в двух мировых войнах. Периодически болезнь регистрировалась до XVIII в., а всего от нее погибло около 100 млн человек. Но недавно ученые поставили под сомнение этиологическую связь «черной смерти» с чумой. Началось все с военных медиков, пытавшихся получить бактериологическое оружие из возбудителя чумы с эффективностью массового поражения, равного «черной смерти» средневековья. Дальше проанализировали, что чуму распространяют крысы со скоростью продвижения около 9 миль в год, а «черная смерть» распространялась в десятки раз быстрее. К тому же чумная бактерия, зависящая от блох, активизируется исключительно при температуре от 10 до 24° С и высокой влажности, а «черная смерть» распространялась среди людей при стойких январ-

ских морозах в Норвегии и в изнуряющую жару на Ближнем Востоке. Последний случай заболевания настоящей «черной смертью» относится к XVIII в., и не исключено, что человечество уже утратило выработанный к ней иммунитет. Новая эпидемия «черной смерти» может по смертности стать похожей на ту, которая обрушилась на самые заселенные в то время города Европы — Лондон, Неаполь, Флоренцию, Геную и Венецию, в результате чего умерло 2/3 трети городского населения.

Пока возвращение «черной смерти» — лишь предположение. Сегодня же особую тревогу вызывают такие возвращающиеся инфекции, как туберкулез, сифилис, хламидиозы, краснуха, вирусный гепатит, столбняк, сальмонеллез, неспорообразующие анаэробные инфекции.

Имеет место ускорение эволюции инфекционных болезней, темпы ее измеряются уже не тысячелетиями, а десятилетиями, что дало основание В. И. Покровскому с соавт. [1993] ввести такое понятие, как «современная эволюция эпидемического процесса». За последние десятилетия клинические и эпидемиологические проявления многих инфекций изменились больше, чем за всю предыдущую историю наблюдений за этими заболеваниями. Идет стремительное распространение хронических заболеваний различной этиологии. Приобретают особую актуальность энцефалопатии инфекционной природы, в том числе такой своеобразной патологии, как губкообразные энцефалопатии, вызванные прионами.

В группу инфекционных болезней перешли некоторые варианты онкопатологии, в онкологии уже выделено более 250 «персональных» вирусов. Этиологически с вирусами гепатита В и С связан первичный рак печени, с вирусом человеческой папилломы — рак шейки матки, с герпесвирусом 8 типа — саркома Капоши, с вирусом Эпстайна — Барр — лимфома Беркитта, с бактерией *Helicobacter pylori* — рак желудка.

Активно обсуждался вопрос об инфекционной природе некоторых психических болезней. Сегодня доказано, что в структуре причин самоубийств определенное место занимает инфекционный фактор — вирус Борна. Болезнь Борна открывает новую главу инфекционной патологии человека: среди людей, больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, обнаружен высокий процент лиц, сероположительных к вирусу Борна. Как оказалось, этим вирусом заражено около 30 % здоровых и практически 100 % людей, предрасположенных к болезням типа депрессии или невроза. Л. Боде [1996], сотрудница Берлинского НИИ имени Роберта Коха, в течение ряда лет, изучая кровь людей, страдающих депрессиями, сделала важное открытие: в крови всех больных присутствует вирус Борна. По мнению Л. Боде, вирус Борна поражает лимбическую систему мозга, которая, как известно, отвечает за настроение человека. Вирус Борна персистирует в нейронах и глиоцитах, распространяется по аксонам, транссинаптически и транснейронно. Последние патологоанатомические исследования мозга самоубийц выявили наличие узелков в нервных клетках. Подобные изменения на-

блюдаются и в нервной ткани животных, пораженных вирусом Борна. Концентрация вируса в крови больных острой депрессией колеблется в зависимости от их самочувствия, причем в фазе ремиссии, т. е. когда симптомов нет, возбудитель вообще не выявляется. Высказывается надежда, что скоро потенциальных самоубийц можно будет выявить с помощью анализа крови на вирус Борна, более того, появляется перспектива предотвратить самоубийство профилактическими прививками. Так что определенно можно сказать, что среди прочих причин самоубийств есть суициды инфекционной природы.

Сегодня идут интенсивные поиски этиологического фактора шизофрении, эпилепсии, маниакально-депрессивного синдрома, Пика, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, прогрессирующего супрануклеарного паралича, аутизма у детей и многих других хронических заболеваний ЦНС. Ведутся исследования по различию нейротропных и психотропных вирусов. Введено понятие «латентный шизовирус», хотя вирус пока не выделен, а на его роль в развитии шизофрении указывают только косвенные факты. Выдвинута гипотеза о роли эндогенных вирусов, находящихся в латентном состоянии (правда, есть точка зрения, что эндогенные вирусы — это категория не инфекционная, а генетическая). Можно считать громадным успехом стала расшифровка этиологии болезни Альцгеймера: доказана его инфекционная природа — прион.

Установлена этиологическая связь различных сердечно-сосудистых заболеваний с инфекционными агентами, причем, не только классических внутрисердечных инфекций (эндокардит), но и миокардита, ишемической болезни сердца.

Интенсивно изучается этиопатогенез молекулярно-генетической патологии. Л. А. Зильбер (1934) обосновал вирусно-генетическую концепцию онкопроцесса, главное в которой — это не только и не столько рак, сколько принцип. Сегодня установлено, что геном человека содержит много различных эндогенных провирусов и ретровирусоподобных элементов. Авторы идентифицировали в ДНК человека необычную ретровирусоподобную последовательность, которую отождествили с дефектным, а не интактным ретровирусом. Более того, оказалось, что мутация провируса превращает их в ретровирусные онкогены.

В познании патологии, обусловленной вирусами, важное значение имеет расшифровка структуры и функции вирусов. И главное здесь — механизм превращения из неживой материи в живую, ибо жизнь нуклеиновых кислот состоялась лишь тогда, когда они структурировались с белками, образовав провирусы, субвирусы и полноценные вирусы, обладающие липопротеидной мембраной (мы полагаем, что считать вирусы живыми можно только когда они находятся в фазе репликации). Познание механизма перехода из фазы интеграции в фазу репликации — путь к управлению этим процессом.

Иллюзией оказалось сформулированное в середине минувшего века мнение, что человечество стоит на пороге полного уничтожения инфекций. Обращая внимание на ошибочность и поспешность подобного вывода, Генеральный директор ВОЗ Х. Малер [Mahler H., 1985] через три десятилетия отметил: «В 1950-е годы казалось очевидным для большинства клиницистов, организаторов здравоохранения, эпидемиологов и микробиологов, что окончательная победа над инфекционными болезнями достигнута. Однако достаточно удивительно, что эта эйфория не была поколеблена тем фактом, что уровни заболеваемости инфекциями не снизились сколько-нибудь значительно, а в некоторых случаях даже возросли. Доля госпитальных коек, занятых больными, страдающими от инфекций, столь же высока в наши дни, как и пятьдесят лет назад. Более того, респираторные и кишечные заболевания микробной этиологии продолжают составлять наиболее частую причину непосещения школы или отсутствия на рабочем месте».

Н. А. Малышев (1998) установил, что на фоне сокращения доли заболеваний, учитываемых по разделу «Инфекционные и паразитарные болезни», в общей структуре заболеваемости населения мегаполиса Москвы истинная доля инфекций и паразитозов остается неизменно высокой и колеблется за период 1926—1997 гг. в пределах 36,1—49,7 %, не имея тенденции к снижению.

В новое тысячелетие мир вступил в условиях продолжающейся пандемии ВИЧ-инфекции, повсеместного роста туберкулеза, малярии и болезней, передающихся преимущественно половым путем. Объявлено о начинающейся пандемии простого герпеса.

Однако, ведущей проблемой по-прежнему остаются острые респираторные вирусные инфекции, на долю которых приходится около 90 % всех острых инфекционных заболеваний. Второе место занимают кишечные инфекции.

Значимость инфекционной патологии подтверждает и тот факт, что среди десяти заболеваний, являющихся основными причинами смерти, семь имеют инфекционную природу. Каждый второй больной, обращающийся к врачу — это инфекционный больной, а среди пациентов участкового педиатра 70 % — дети, страдающие болезнями инфекционной природы. Так, по данным ВОЗ, в 2015 г. более половины (52 %) случаев смерти в странах с низким уровнем дохода были вызваны так называемыми состояниями «группы I», включающими инфекционные болезни, материнскую смертность, патологии, возникающие при беременности и родах, и недостаточность питания.

Как показал Всемирный банк, среди четырех ведущих причин ущерба, наносимого человечеству всеми заболеваниями и травмами, три — это инфекционные и паразитарные болезни. Более 80 % ущерба от диарей приходится на детей в возрасте до 5 лет, кишечные гельминтозы преобладают среди детей 5—14 лет, больше половины случаев туберкулеза выявляется у людей в возрасте 15—44 лет, тогда как более 60 % случаев стенокардии возникает у лиц старше 60 лет, участие которых в производстве национального продукта минимально.

Еще в XIX столетии Л. Пастер, Э. А. Беринг, И. И. Мечников, Р. Кох, Д. И. Ивановский и другие ученые научно определили ту проблему, которая в современном понятии звучит как «инфекционные болезни». В развитии отечественной научной и практической инфектологии существенную роль сыграло открытие в 1896 г. кафедры инфекционных болезней в Медико-хирургической академии (ныне Военно-медицинская академия имени С. И. Кирова), а позже кафедр во всех медицинских вузах страны. Большой вклад в развитие учения об инфекционных болезней внесли известные российские ученые С. П. Боткин, Е. И. Марциновский, Н. К. Розенберг, Л. А. Зильбер, Г. П. Руднев, А. Ф. Билибин, К. В. Бунин, Н. И. Нисевич, Е. П. Шувалова, вносят сегодня В. И. Покровский, Ю. В. Лобзин, В. Ф. Учайкин, К. В. Жданов и многие другие.

На протяжении не одного столетия интенсивно изучаются вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней. Достаточно сказать, что Нобелевские премии за открытия, связанные с инфекционной патологией (этиологией, патогенезом, диагностикой, лечением и профилактикой), получили И. А. Беринг (1901) «за работы по серотерапии, и прежде всего за ее использование в борьбе против дифтерии, которыми он открыл новое направление в области медицинских знаний и тем самым дал в руки врача победоносное оружие против болезни и смерти», Р. Кох (1905) «за его исследования и открытия в области туберкулеза», И. И. Мечников и П. Эрлих (1908) «в знак признания их работ по иммунитету», Ж. Борде (1919) «за открытия, касающиеся иммунитета», Ш. Николь (1928) «за работу по сыпному тифу», Г. Домагк (1939) «за открытие антибактериального эффекта сульфаниламидов», А. Флеминг, Х. У. Флори, Э. Б. Чейн «за открытие пенициллина и его терапевтического действия в лечении различных инфекционных заболеваний», М. Тейлер (1951) «за открытия, касающиеся желтой лихорадки и способов борьбы с ней», С. Э. Ваксман (1952) «за открытие стрептомицина, первого антибиотика, эффективного против туберкулеза», Д. Ф. Эндерс, Т. Х. Уэллер, Ф. Ч. Роббинс «за открытие способности вируса полиомиелита расти в культурах различных тканей», что позволило создать вакцину против полиомиелита, Н. К. Ерне, Г. Келер, С. Милстайн (1984) «за теории, касающиеся специфичности в развитии и регуляции иммунной системы, и открытие принципа производства моноклональных антител», П. Догерти, Р. М. Цинкернагель (1996), открывшие принцип распознавания иммунной системой инфицированной вирусом клетки, Б. Бламберг и К. Гайдушек (1976) «за открытия, касающиеся новых механизмов происхождения и распространения инфекционных заболеваний, а именно, гепатита В (Бламберг Б.) и куру (медленная инфекция прионной этиологии, Гайдушек К.), С. Прузинер (1997) «за открытие прионов — новой биологической причины инфекций», Б. Маршалл и Р. Уоррен (2005) «за открытие бактерии *Helicobacter pylori* и исследование ее роли при гастрите и язве желудка». В новом столетии Нобелевские премии присуждены: 2008 г. — Харальд цур Хаузен за открытие вируса папилломы человека, вызывающего рак шейки матки; Франсуаза Барре-Синусси, Люк Монтанье за открытие ВИЧ; 2015 г. — Уильям Кэмпбелл, Сатоси Омура за открытия, касающиеся новых методов борьбы с инфекциями, вызываемыми паразитическими круглыми червями; Ту Юю — за открытия, касающиеся новых методов борьбы с малярией.

В структуре инфекционных болезней в конце XX — начале XXI в. особую актуальность приобрели гемоконтактные инфекции, что было обусловлено охватившей Россию эпидемией инъекционной наркомании. Не менее важна роль гемоконтактных инфекций в трансфузиологии, так как переливание крови позволяет спасти жизнь и улучшить здоровье при многих патологических состояниях. В XXI в. терроризм приобрел глобальный характер. В 2016 г. в результате терроризма 13,7 тыс. человек погибло, 16,6 тыс. — ранено.

В последние десятилетия список инфекционных болезней пополнился как за счет ранее неизвестных заболеваний (вирусные лихорадки Ласса, Эбола, Марбург, энтеротоксигенные и энтерогеморрагические эшерихиозы, иерсиниозы, ВИЧ-инфекция, кампилобактериоз, ряд вирусных кишечных болезней, холера Бенгал, вирусные гепатиты E, F и G, легионеллез, боррелиоз, болезни нервной системы человека и животных, вызванные прионами, хантавирусный легочной синдром), так и этиологической расшифровки заболеваний, считавшихся неинфекционными (хронические гепатиты, язвенная болезнь, лимфома Беркитта, саркома Капоши, Т-клеточный лейкоз и некоторые другие опухоли).

К настоящему времени науке известны около 7 тысяч вирусов, но это лишь 7 % от всех вирусов, которые существуют в природе. Среди потенциально патогенных для человека вирусов выделены и классифицированы лишь 30 %.

В связи с рядом причин в последние годы возрастает роль инфекций, вызванных условно патогенных возбудителей: герпетическая, цитомегаловирусная инфекции, пневмоцистоз, микоплазмоз, хламидиоз, токсоплазмоз, кандидоз. Все большую актуальность приобретает роль вирусов в этиологии онкозаболеваний. Все возрастающий интерес приобретают прионы, как возбудители медленных инфекций.

Хотя в последние годы полностью отказались от переливания цельной крови и перешли на переливание ее компонентов, но доказано, что с тромбоцитами возможна передача реципиенту вирусов гепатита В и С, ВИЧ, Зика, ТТ-вируса. Сохраняется угроза развития сепсиса при переливании тромбоцитов (1 на 50 000 переливаний) и эритроцитов (1 на 500 000 переливаний).

Вопросам обеспечения безопасности гемотрансфузии посвящен ряд государственных нормативных правовых актов, контролю за инфекционной безопасностью крови подлежат только возбудители сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С. Но и существующие тест-системы к ВИЧ, гепатитов В и С не гарантируют 100 % обнаружения возбудителя

в крови донора, поэтому отсутствует возможность предвидеть исход гемотрансфузий. Так, из 60 документированных случаев заражения ВИЧ реципиентов кровь всех доноров была исследована на ВИЧ. По статистическим данным гемотрансфузионное инфицирование вирусом гепатита В составляет лишь 1,3 %, гепатита С — 1,0 %, но по оценкам гематологов эти показатели существенно занижены. Причина в том, что инфицирование реципиента происходит в одном стационаре — где проводилась гемотрансфузия крови и ее компонентов, а регистрация связанной с этим инфекционной болезни спустя месяцы или голы — в другом стационаре.

Все эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования системы инфекционной безопасности донорской крови и борьбы с гемоконтактными инфекциями.

Глава 1
ПРОБЛЕМЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

1.1. Общие проблемы донорства

В настоящее время переливание компонентов крови является неотъемлемой составляющей при оказании специализированной хирургической помощи. Трансфузионная терапия является основным лечебным мероприятием в борьбе с разного вида шоком, при подготовке больных к оперативным вмешательствам, во время и после операций. При этом идет интенсивное изучение возможностей совершенствования трансфузионной терапии с получением эффективных и безопасных ее компонентов.

Так как гемотрансфузионная терапия базируется на донорстве, охват донорством в стране, характеристика здоровья доноров определяют состояние проблемы. По оценкам специалистов для полного удовлетворения потребностей лечебных учреждений в гемокомпонентах необходимо, чтобы показатель числа доноров составил 40—50 человек на каждую тысячу населения. По данным Е. А. Селиванова, в 2008 г. показатель донорства на 1000 жителей России составил 13 (с колебаниями в регионах от 5 до 32), число донаций — 17 (колебания по регионам от 7 до 40.

В 1990-е гг. социальные перемены в жизни страны, по сути, завершили золотой век донорства в России. Так, до этого на 1000 населения в разных регионах было от 40 до 80 доноров крови, в начале этого века ситуация приобрела катастрофический характер. К примеру, в Москве количество доноров не превышало 6 человек на 1000 населения, по различным регионам не более 12 и в регионах, где было наиболее развито донорство, не более 20 человек на 1000 населения при норме 45—50. Хотя теоретически донорами могут быть 10—15 % населения России, но только 1,6 % являются ими.

Одной из проблем службы крови является поиск резервов донорских кадров. Но с учетом современной ситуации в донорстве не менее значимой является углубленная оценка состояния здоровья первичных доноров, поскольку именно тщательный медицинский отбор определяет

во многом обеспечение безопасности донорства как для реципиентов, так и для самих доноров. Это особенно актуально, если принять во внимание снижение показателей здоровья населения в целом и, как одно из отражений данной ситуации, увеличение числа отводов от донаций. Существующие критерии отбора, утвержденные нормативными документами, не решают полностью проблему оценки качества донорской крови. Ограниченность набора скрининговых тестов, необходимость внедрения дополнительных методов обследования подчеркивается многими трансфузиологами.

В настоящее время проводятся активные мероприятия по возрождению донорского движения в стране [Чечеткин А. В. и др., 2013, 2014].

Развитию науки и практики гемотрансфузиологии способствовали успехи в различных смежных областях знаний, таких как биология, вирусология, иммунология, биохимия и др. Открытие групповых свойств крови и ее сложного антигенного состава, развитие методов консервирования и фракционирования донорской крови привели к тому, что метод переливания крови стал неотъемлемой частью лечения многих заболеваний и неотложных состояний.

Не так давно была разработана новая концепция, которая должна привести систему донорства в России в соответствие со стандартами качества и безопасности, принятыми ВОЗ (Федеральный закон от 20 июня 2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов»). Без этого наша страна рискует захлебнуться в волне эпидемий. Эти стандарты были введены в связи с угрозой распространения через донорскую кровь вирусов ВИЧ и гепатита. Примером может служить трагедия, случившаяся в Волгограде, Ростове-на-Дону и Элисте в 1990-е гг., когда в стационарах было инфицировано ВИЧ более 200 детей [Покровский В. В., 1996]. Это послужило основанием для создания в стране сети СПИД-центров в каждой области страны и переходу на использование одноразовых шприцев и систем для внутривенного введения жидкостей. Правда, даже после введения стандартов полностью исключить случаи заражения крови невозможно. Причина в том, что проверить донорскую кровь на содержание вируса можно лишь по истечении определенного срока. Тест на антитела не работает в течение некоторого времени после того, как человек получил инфекцию. Например, для гепатита этот срок составляет шесть месяцев. При этом проверке подлежат лишь компоненты крови, цельную кровь проверить нельзя.

В настоящее время в клинической трансфузиологии сохраняется много нерешенных и сложных вопросов, в том числе посттрансфузионных осложнений, иногда опасных для жизни реципиента. Основными факторами риска при гемотрансфузиях являются:

— возможность инфицирования различными возбудителями инфекционных заболеваний;
— гемолитические посттрансфузионные реакции организма;
— негемолитические посттрансфузионные реакции организма;
— иммуносупрессия и изменение иммунологического статуса и др.

Так, при гемотрансфузии гетерологичной крови или препаратов крови у каждого пятого реципиента имеют место посттрансфузионные реакции [Жибурт Е. Б., Шестаков Е. А., 2010].

1.2. Противопоказания к донорству

Хотя донором может стать практически любой здоровый человек старше 18 лет, но существуют определенные медицинские и социальные противопоказания к донорству крови и ее компонентов. Различные заболевания, перенесенные в недавнем прошлом операции, поездки в некоторые точки мира могут послужить временным или постоянным отводом от донорства.

Донор должен весить не менее 50 кг, температура тела, измеренная перед кроводачей, должна быть не выше 37 °С; допустимое систолическое давление — от 90 до 160 мм рт. ст., диастолическое — от 60 до 100 мм рт. ст.; допустимая частота пульса — 50—100 ударов в минуту.

Согласно директивным документам абсолютные противопоказания к донорству включают:

1) гемотрансмиссивные заболевания: а) инфекционные: СПИД, носительство возбудителя ВИЧ-инфекции, сифилис, врожденный или приобретенный, вирусные гепатиты (положительный результат исследования на маркеры вирусных гепатитов — HBsAg, анти-HCV антител), туберкулез (все формы), бруцеллез, сыпной тиф, туляремия, лепра; б) паразитарные: эхинококкоз, токсоплазмоз, трипаносомоз, филяриатоз, ришта, лейшманиоз;

2) соматические заболевания: злокачественные новообразования, болезни крови, органические заболевания ЦНС, полное отсутствие слуха и речи, психические заболевания, наркомания, алкоголизм, сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь II—III стадии, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и др.), болезни органов дыхания (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких и др.) болезни органов пищеварения (ахилический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), заболевания печени и желчных путей (хронические заболевания печени, цирроз печени и др.), заболевания почек и мочевыводящих путей в стадии декомпенсации, диффузные заболевания соединительной ткани, лучевая болезнь, болезни эндокринной системы в случае выраженного нарушения функций и обмена веществ, болезни ЛОР-органов (озена и др.) глазные болезни (остаточные явления увеита, высокая миопия — 6 Д и более, трахома, полная слепота), кожные болезни (псориаз, эритродермия, экземы, пиодермия и др.), оперативные вмешательства по поводу резекции органа — желудок, почка, желчный пузырь, селезенка, яичники, матка и пр. и трансплантации органов и тканей.

Выделена группа временных противопоказаний, куда входят факторы заражения гемотрансмиссивными заболеваниями: трансфузии крови, ее компонентов и др., не указанные в разделе «Абсолютные противопоказания», и некоторые другие временные противопоказания.

Таким образом, основные наиболее часто встречающиеся противопоказания — инфекционные болезни, в основном трансмиссивные инфекции.

1.3. Современные проблемы лабораторной диагностики гемоконтактных инфекций

В России общий объем заготовленной крови составляет более 1,5 млн л ежегодно, при этом по причине бактериальной контаминации бракуется не более 10 л, но расходуется на бактериологический контроль более 10 т крови [Жибурт Е. Б. и др., 2010].

Скрининг на гемотрансмиссивные инфекции для исключения донаций крови с риском передачи инфекции реципиентам остается важнейшей составной частью процесса обеспечения максимально безопасной трансфузии. На фоне увеличения хирургической активности и агрессивности медицинских вмешательств, преимущественно у пациентов с явлениями иммуносупрессии, у лиц пожилого возраста, в неонатальном периоде, при значительном техническом усложнении диагностических и лечебных манипуляций растет востребованность гемокомпонентов, особенно плазмы и эритроцитной массы, альбумина.

Вместе с тем из свыше 20 возбудителей инфекционных болезней с возможным трансфузионным инфицированием реципиентов крови и ее компонентов даже нет абсолютной гарантии исключения передачи возбудителей 4 декретированных нозологий с учетом не только «человеческого фактора», но и наличии ложноотрицательных результатов, атипичных ответов. Так, до сих пор оценка возможности инфицирования доноров вирусом гепатита С (HCV) определяется по наличию антител в крови. На сегодня отсутствуют диагностические тесты для определения следующих трансфузионных (гемоконтактных) вирусов:

— вирус гепатита типа G;
— вирусы герпетической группы типов 6, 7 и 8;
— паповавирусы;
— некоторые парвовирусы.

Несмотря на имеющиеся диагностические тест-системы к гемоконтактным вирусам (ВИЧ, вирусы гепатита В и С, вирусы семейства *Herpesviridae*, вирус лимфолейкоза — HTLV-I), вирусы определяются не в 100 % случаев [Козинец Г. И., 2007; Тыргина Т. В., 2012]. По данным CDC (2011), в США ежегодно регистрируется свыше 4 случаев инфицирования ВИЧ, связанных с трансфузией крови или продуктов донорской крови. В Латвийской республике 0,6 % доноров являются носителями вируса гепатита В, 1,3 % доноров — вируса гепатита С, а у 0,8 % доноров был обнаружен возбудитель сифилиса [Калнберзс В. К. и др., 1999].

Таким образом, инфекционные болезни входят в число заболеваний человека, существенным образом влияющих на показатели здоровья, в том числе на продолжительность жизни, смертность. Среди инфекционных болезней все возрастающую роль приобретают болезни, обусловленные вирусами. В то же время вопросы вирусологической диагностики далеко не решены, а возможности этиологической терапии ограничены. При этом клиническая диагностика многих вирусных болезней затруднена, так как высок удельный вес субклинических форм, инкубационный период может длиться не только месяцами, но и годами, что особенно характерно для медленных инфекций [Белозеров Е. С. и др., 2006]. Своевременная лабораторная диагностика также часто затруднена в силу того, что пресероконверсионная фаза инкубационного периода титр вируса в крови ниже возможностей чувствительности существующих тсет-систем. К примеру, для гепатита В данный период может составлять около 1,5 мес, для гепатита С — до 1 мес, по ВИЧ-инфекции — не менее 10 дней. Следовательно, многие патогенные для человека вирусы и бактерии могут быть переданы реципиенту с донорской кровью, что определяет актуальность научно аргументированной оценки риска инфицирования при оказании гемотрансфузиологической помощи пациентам, а также поиска скрининговых тестов, учитывая большие финансовые расходы на расширенный спектр вирусологических исследований. Пока же в соответствии с Федеральным законом от 20 июня 2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» тестирование донорской крови производится только на пять инфекционных агентов:

— серологические реакции на сифилис;
— антигены вируса гепатита В;
— антитела к вирусу гепатита С;
— антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Вместе с тем помимо тестируемых инфекций существует реальная угроза инфицирования реципиента еще более чем 20 возбудителями. Среди них малярия, бруцеллез, туляремия, иерсиниоз, туберкулез, сыпной тиф, лепра, вирусы цитомегалии, Т-клеточной лимфомы человека типа 1 и 2, гепатита D и G, 8 типов вирусов герпесгруппы, парвовирус В19, прионы, в частности, возбудитель болезни Крейтцфельдта — Якоба. При переливании крови могут быть переданы такие паразитарные болезни, как висцеральный лейшманиоз, токсоплазмоз, эхинококкоз, филяриатоз, трипаносомоз, ришта, *babesiosis*. Практически любое инфекционное заболевание, в патогенезе которого есть период наличия возбудителя в крови, может быть передано через донорскую кровь.

В России доля посттрансфузионного гепатита В и С среди всех гепатитов составляет 10—20 %, а среди детей до года достигает 70—80 %. В США и Европе риск переноса вируса гепатита В — 1 : 200 000 переливаний, гепатита С — 1 : 3300, ВИЧ — 1 : 225 000. Для развивающихся

стран этот риск значительно выше. Среди больных гемофилией, получающих трансфузионную гемостатическую терапию препаратами плазмы, заражены вирусными гепатитами до 80 %. Существует связь между длительностью трансфузионного анамнеза и заболеваемостью вирусным гепатитом С у больных острым лейкозом: через 0,5 года трансфузионной терапии анти-HCV антитела обнаруживаются у 50 % больных, через 2 грда у всех.

Хотя контроль крови за ВИЧ-инфекцией в России и других странах утвержден законодательно, регулярно регистрируются случаи трансфузионного заражения ВИЧ.

Следует отметить, что для России, переживающей острый демографический кризис, проблема ВИЧ-инфекции приобрела особую остроту, так как основная группа заболевших — подростки и люди молодого возраста, 70—80 % — в возрасте 15—29 лет. Поскольку значительная часть этой возрастной категории попадает в разряд призывников [Буланьков Ю. И., 2010], проблема приобретает существенное военно-медицинское значение.

Учитывая рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, можно прогнозировать дальнейшее увеличение трансфузионной ВИЧ-инфекции.

Таким образом, несмотря на проводимые исследования по таким распространенным гемоконтактным инфекциям, как гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, инфекционная безопасность донорской крови не может быть обеспечена. Возможность ложноотрицательных результатов тестирования обусловлена следующими причинами:

— недостаточная чувствительность применяемых методик;

— биологические закономерности развития инфекции в организме донора (отсутствие или низкий титр антител, внутриклеточное персистирование возбудителя и др.);

— организационно-методические дефекты проведения тестирования.

Если контроль за инфекционной безопасностью ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса декретирован, то вне поля зрения остаются некоторые довольно распространенные нозологические формы инфекционных болезней. Так, с переливанием крови могут передаваться цитомегаловирус, который у лиц с ослабленным иммунитетом вызывает пневмонию, поражение желудочно-кишечного тракта, менингоэнцефалит, миокардит. Вирус простого герпеса может вызывать пневмонию, поражение центральной и периферической нервной системы, печени, снижение иммунитета. При этом среди доноров лишь у 1—2 % отсутствуют антитела к герпесу, цитомегаловирусу, токсоплазме. Парвовирус В19, особенно у больных с ослабленной иммунной системой, вызывает парциальную красно-клеточную аплазию, т. е. угнетает эритрон, что особенно неблагоприятно в условиях кровопотери. Заражение иерсинией может привести к смерти пациента в ближайшие несколько суток.

Из четырех известных возбудителей семейства ретровирусов, патогенных для человека, два (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) входят в число обязательных

для обследования донорской крови, два остальных — Т-лимфотропный вирус человека I типа (HTLV-I) и Т-лимфотропный вирус человека II типа (HTLV-II) — пока не привлекли внимание трансфузиологов нашей страны, хотя HTLV-I является возбудителем Т-клеточного лейкоза/лимфомы, кроме того ассоциированную миелопатию/тропический спастический парапарез, характеризующийся прогрессирующим поражением спинного мозга, а HTLV-II является возбудителем Т-лейкоплакии и волосатоклеточного лейкоза. С позиций трансфузиологии наиболее актуален HTLV-I, носительство которого довольно распространено среди работников секс-бизнеса и потребителей инъекционных наркотиков, особенно среди жителей мегаполисов, а общее число инфицированных в мире оценивается в 20 млн человек. Так, еще до подъема эпидемии наркомании, в 1992 г. в Москве среди доноров HTLV-1 был выявлен в 1,4 % случаев [HTLV-I among native..., 1994].

В число инфекционных агентов, подлежащих тестированию донорской крови в США и ведущих стран Европы, входит парвовирус В19 — патогенный для человека ДНК-содержащий вирус из семейства парвовирусов, вызывающий поражение клеток эритроидной линии от бессимптомной эритроидной аплазии до хронической анемии. Инфекция, вызванная вирусом В19, может быть более серьезной у беременных и людей, страдающих от анемии и различных видов рака.

Вирус широко распространен по всему миру. Инфицированность устанавливают по данным иммуноферментного анализа (ИФА), гибридизации ДНК или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Около 70—75 % взрослого населения имеют специфические антитела в сыворотке крови [Дудина К. Р. и др., 2007].

М. А. Элижбаева (2011) показала, что в Москве 0,8 % доноров имели в крови вирус с потенциально опасной концентрацией, достаточной для инфицирования реципиента. По данным автора в г. Балашихе инфицированность доноров уже составляла 8 %.

Бактериальная загрязненность крови наблюдается в пределах нескольких процентов наблюдений, чаще в препаратах тромбоцитов. Донорская кровь, инфицируемая во время технической обработки и хранения, может привести к развитию экзотоксического шока, тяжелых септических состояний.

В группу заболеваний, которые остаются вне поля зрения трансфузиологии, не входят микоплазмозы, прежде всего урогенитальный микоплазмоз. Вместе с тем это группа довольно широко распространенных и мало изученных инфекций.

Частота обнаружения генитальных микоплазм при качественном определении (методом ПЦР) весьма вариабельна: у здоровых женщин: *M. hominis* — 5—20 %, *Ureaplasma* spp. — 40—50 %; при бактериальном вагинозе — 25,7—52 %; при воспалительных заболеваниях органов малого таза — 40,6—76,5 %; при эндометритах — до 40 %; при бесплодии — 22—85 %; при патологии шейки матки — 20—56 %; при при-

вычном невынашивании — 45—75 %; при циститах — 60—75 %; при негонококковых уретритах — 30—65 %; бессимптомное носительство — 40 %; в качестве моноинфекции — 37,5 %, в составе микробных ассоциаций — 62 % [Анкирская А. С. и др., 1991; Falk L. et al., 2003].

Следовательно, микоплазменная инфекция, как широко распространенная, может быть внесена в сферу интересов трансфузиологов.

Даже самое тщательное медицинское обследование потенциальных доноров, отстранение от донорства по более чем 30 противопоказаниям и тестирование на антигенные и инфекционные агенты не может обеспечить полной иммунологической и инфекционной безопасности реципиента.

Материальное обеспечение практически всех звеньев службы крови (взятие, тестирование, консервирование, маркировка, разделение на компоненты, переработка и хранение крови, лечение осложнений) у нас в стране во многом зависят от импорта дорогостоящего оборудования, реактивов, расходных материалов, лекарственных препаратов и требует немалых финансовых затрат. Учитывая трудное экономическое положение страны в целом и отечественного здравоохранения в частности, надеяться в обозримом будущем на разрешение всех проблем донорства не представляется возможным, а отдаленные последствия массивного инфицирования населения трансфузионным путем представляются все более реальными.

Одним из путей скрининга донорской крови могут быть использованы суррогатные тесты, характеризующие общее неблагополучие в организме донора. Пока в этом направлении используется только определение активности аланиновой трансаминазы (АлАТ), отражающей возможное поражение печени гепатотропными вирусами. Но в 2011 г. в силу неинформативности [Филина Н. Г. и др., 2011] скрининг АлАТ исключен из перечня обязательных исследований при заготовке крови, а в списке сохранились только маркеры крови (постановление Правительства РФ от 22 мюня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»).

В структуре инфекций с трансфузионно-трансмиссивным путем передачи наиболее значимыми являются ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С, для выявления которых скрининговые лаборатории Службы крови страны используют серологические методы детекции. Хотя применяемые маркеры этих инфекций обеспечивают высокий уровень инфекционной безопасности гемокомпонентов, но сохраняются ситуации, когда при отрицательных результатах серологического исследования происходит инфицирование реципиента крови, в частности, вирусами гепатита В и С. Связано это в одних случаях с донорами, инфекционный процесс у которых происходит в период «серологического окна» (HCV-инфекция), в других — с «молчащей» формой течения инфекции

с низкой концентрацией вируса в крови или с наличием «ускользающих» мутантов HBsAg, а также наличием ложноотрицательных результатов и в стадии первичного скрининга донорской крови на HBsAg при повторном обследовании донора по окончании срока карантинизации плазмы (при HBV-инфекции).

В лабораторную службу ряда европейских стран и США с 1999 г. целях повышения эффективности инфекционной безопасности компонентов донорской крови введен метод тестирования нуклеиновых кислот (NAT) на наличие РНК HCV, РНК HIV и ДНК HBV, в 2005 г. метод был рекомендован ВОЗ [WHO, 2009]. В России применение NAT-тестирования на наличие РНК HCV, HIV и ДНК HBV для производства препаратов крови регламентировано.

Серологические и NAT-методы, как скрининговые в оценке донорской крови, имеют определенный пороговый уровень выявления инфицирования и не могут гарантировать абсолютной безопасности, что обусловлено наличием ложноотрицательных результатов.

Определение активности АлАТ в донорской крови в качестве суррогатного маркера вирусных гепатитов декретировано, но в последние годы идет дискуссия по результатам его эффективности в оценке безопасности инфицирования гепатотропными вирусами.

Следовательно, нужны дальнейшие исследования в этом плане. Как нам представляется, возможно использование в этих целях более интегральных показателей, в частности, тестов, характеризующих адекватную реакцию иммунной системы на инфекционный процесс.

1.4. Показатели обследования первичных доноров крови на декретированные гемоконтактные инфекции

Характеристика показателей обследования первичных доноров крови на декретированные гемоконтактные инфекции представлена по данным Центра (крови и тканей) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (ВМедА). При общих принципах организации работы службы крови в стране структура отличается от половозрастной и социальной характеристики доноров гражданских станций переливания крови (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Сопоставление основных характеристик первичных доноров (%)

Показатели	Станции переливания крови	
	ВМедА	Санкт-Петербург
Возраст:		
— 19—21 год	100	
— до 30 лет	—	52,7
— 30 лет и старше	—	47,3
Средний возраст	19,8 лет	30,9 лет

Окончание табл. 1.1

Показатели	Станции переливания крови	
	ВМедА	Санкт-Петербург
Пол:		
— мужчины	88,5	51,2
— женщины	11,5	48,8
Уровень образования:		
— среднее или среднее специальное	20,3	80,3
— высшее	2,3	10,3
— неполное высшее (курсанты ВМедА)	77,4	9,4
Социальный статуса:		
— рабочие и служащие	10,6	65,2
— учащиеся	89,4	27,5
— безработные	—	7,3

Имеют место отличия в причинах отводов от донорства среди первичных доноров Центра (крови и тканей) ВМедА и городской службы (табл. 1.2), выявлены различия удельного веса пожизненных отводов данных Центра (крови и тканей) ВМедА и городского уровня: в Санкт-Петербурге пожизненные отводы при обследовании первичных доноров составляет 13,1 %, по нашим данным в ВМедА — 3,2 %. Причина различий в том, что донорами ВМедА в основном являются курсанты высших военных учебных заведений г. Санкт-Петербурга, при поступлении в вуз прошедшие отбор по состоянию здоровья, в то время как в городских станций переливания крови (СПК) — гражданское население с показателями здоровья, намного уступающими курсантам.

Таблица 1.2

Сопоставление удельного веса (%) основных причин отводов от донорства СПК ВМедА и СПК Санкт-Петербурга

Причины отводов от донорства	Станция переливания крови	
	ВМедА	СПК г. Санкт-Петербург
Низкий уровень Hb	0,1	21,5
Показатели АлАТ и/или билирубина	2,0	17,3
Маркеры на гемоконтактные инфекции	1,1	14,3
Острые заболевания	—	13,0
Хронические болезни	—	7,3
Прочие	—	26,6
Общий удельный вес отводов	3,2	15,9

На первом этапе исследований мы изучили организацию и проблемы обеспечения противоинфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов от инфекций, исследование донорской крови на которые декретировано соответствующими официальными документами.

Таким образом, по возрастно-половым показателям, как и по социальному статусу первичные доноры Центра (крови и тканей) ВМедА значительно отличаются от первичных доноров СПК Санкт-Петербурга. Строгий отбор курсантов высших военных учебных заведений по показателю здоровья также отличает их от первичных доноров городских СПК.

Вирусный гепатит

Проведенная вакцинопрофилактика в стране (на май 2013 г. было привито свыше 62,6 млн человек, в том числе до 72 % взрослого населения в группе лиц 18—59 лет) позволила снизить заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) до показателя 1,42 на 100 тыс. населения. Более чем в два раза снизился показатель впервые выявленных носителей HBsAg (с 50,5 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 21,1 на 100 тыс. населения в 2012 г.).

Среди проблемных территорий страны по острому гепатиту В одно из ведущих мест занимает Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) и в первую очередь Санкт-Петербург и Ленинградская области. Причина в том, что по Ленинградской области охват профилактической вакцинацией на начало 2014 г. составил 45 %. Как свидетельствуют расчеты, в случае доведения показателя вакцинации до 95 %, прогноз элиминации острого гепатита В будет достигнут в течение одного года. Но, к примеру, в Калининграде, где показатель охвата — 44 %, расчет возможности достичь показателя заболеваемости 1 на 1 млн населения, возможно достичь к 2032 г. Что касается Санкт-Петербурга и Ленинградской области, то из-за низкого охвата профилактической вакцинацией, сохраняется неуправляемость эпидемического процесса по гепатиту В. С дефектами организации вакцинопрофилактики связано увеличение в 2014 г. уровня заболеваемости острым гепатитом В в Санкт-Петербурге на 20 % по сравнению с соответствующим периодом 2013 г. По сравнению с Российской Федерацией уровень заболеваемости острыми гепатитами на этот период в Санкт-Петербурге также выше на 11 %.

Более серьезную проблему для безопасности трансфузиологии в стране представляют хронические гепатиты. В этом плане заслуживает особого внимания тот факт, что в Санкт-Петербурге показатель заболеваемости хроническим гепатитом неустановленной этиологии (ХГНЭ) в 2012 г. составил 123,0 на 100 тыс. населения, что в 10 раз выше, чем по России.

В стране за последнее десятилетие показатель заболеваемости ХВГ на 100 тыс. населения вырос более чем в два раза: с 23,6 в 1999 г. до 52,2 в 2012 г., в основном за счет почти трехкратного роста заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС): с 12,9 в 1999 г. до 36,1 на 100 тыс. населения в 2012 г., тогда как за указанный период показатель заболеваемости хроническим гепатитом В увеличился в 1,4 раза — с 8,9 до 12,6 на 100 тыс. населения.

Среди путей передачи HBV 16 % приходилось на потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), но, что важно, в 37,7 % путь передачи не установлен (рис. 1.1). Это свидетельствует об отсутствии эпидемиологического контроля за вирусным гепатитом более чем в 1/3 случаев. Подтверждением является тот факт, что в 25 % случаев диагноз ХВГ ставится в год смерти больных, как и у умерших от цирроза печени.

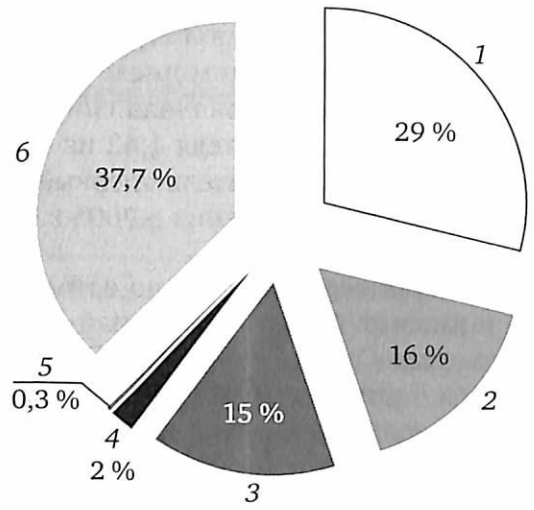


Рис. 1.1. **Удельный вес путей передачи вируса гепатита В в СЗФО, 2014 г. (%):**
1 — половой; *2* — ПИН; *3* — бытовой; *4* — медицинские манипуляции; *5* — вертикальный; *6* — не установлен

Обращает на себя внимание выраженная динамика исходов болезни: до 1990 г. на секционном материале суммарно 30 % приходилось на ХВГ и гепатоцеллюлярную карциному, а в 1998 г. уже 80 и 84 % соответственно.

В 2014 г. в Санкт-Петербурге число больных хроническим вирусным гепатитом по оценочным данным колебалось в пределах от 130 до 165 тыс. человек, при этом 70—90 тыс. страдали гепатитом С, 32—35 тыс. — гепатитом В, на долю микст-гепатита В и С приходится порядка 30—40 тыс.

Причиной сохраняющихся высоких уровней распространенности ХВГ явилось эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости острыми вирусными гепатитами, имевшее место в Российской Федерации в предыдущие 20—25 лет и недостаточная эффективность профилактической работы. Так, данные по иммунологической защищенности населения г. Санкт-Петербурга от вируса гепатита В, свидетельствует о недостаточном коллективном иммунитете населения, особенно в группах населения старше 39 лет.

Для трансфузиологии также важен тот факт, что в городе зарегистрированы мутации вируса гепатита В, которые могут затруднить лабораторную диагностику инфицированной крови и ее компонентов.

Своего рода оценочным показателем состояния проблемы хронического гепатита в Санкт-Петербурге может служить динамика роста числа умерших за первое десятилетие XXI в. — с 1999 по 2009 гг., что наглядно демонстрируют рис. 1.2 и 1.3.

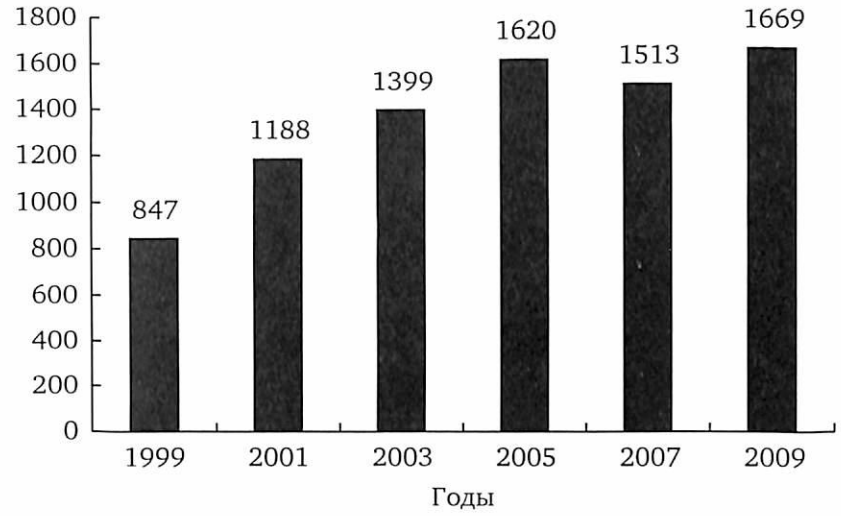


Рис. 1.2. **Число умерших от вирусного гепатита в Санкт-Петербурге**

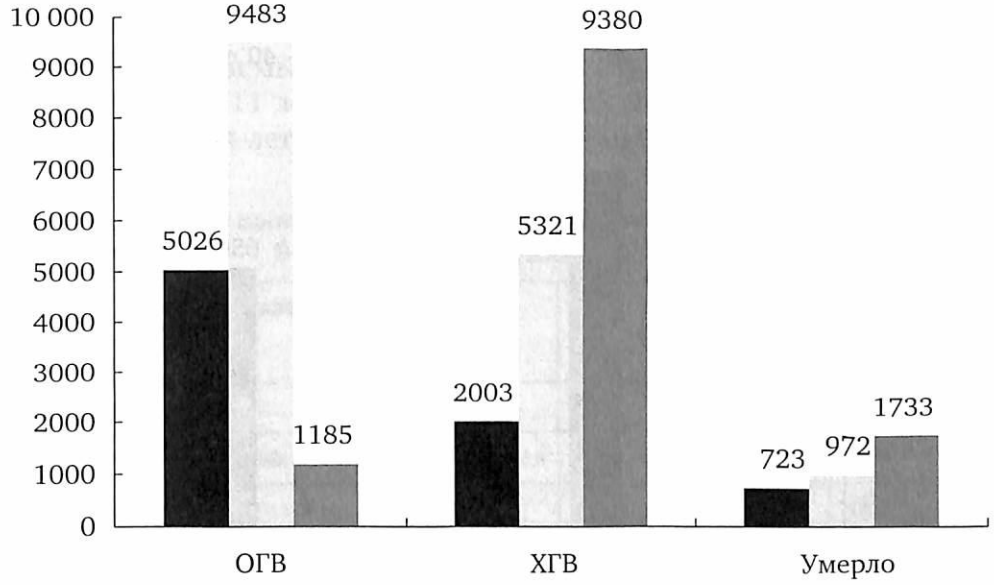


Рис. 1.3. **Динамика госпитализации больных HBV-инфекцией в инфекционный стационар Санкт-Петербурга и число умерших (абсолютные 5-летние показатели):**
■ — 1987—1991 гг.; □ —1997—2001 гг. ■ —2007—2011 гг.

Напряженность ситуации сохраняется и в дальнейшем. По оценочным данным, около 200 тыс. жителей Санкт-Петербурга страдают гепатитом В и С, за 7 мес 2014 г. выявлено более 5 тыс. инфицированных

разными видами возбудителей вирусных гепатитов, из них 3,2 тыс. человек заражены вирусом гепатита С.

В структуре гемоконтактных инфекций большую опасность представляют вирусные гепатиты В и С. При этом следует учитывать, что наиболее распространена инфекция среди возрастной группы 15—39 лет, большая часть из которой являются донорами крови и ее компонентов (рис. 1.4, 1.5).

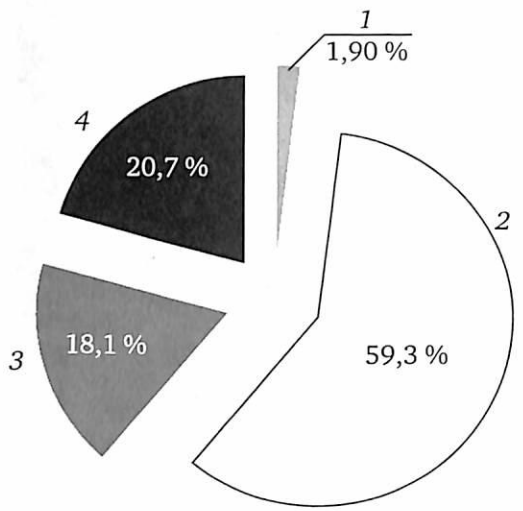


Рис. 1.4. **Возрастные группы больных ХГС в Санкт-Петербурге, 2014 г. (%):**
1 — 0—14 лет; *2* — 15—29 лет; *3* — 30—39 лет; *4* — 40 лет и старше

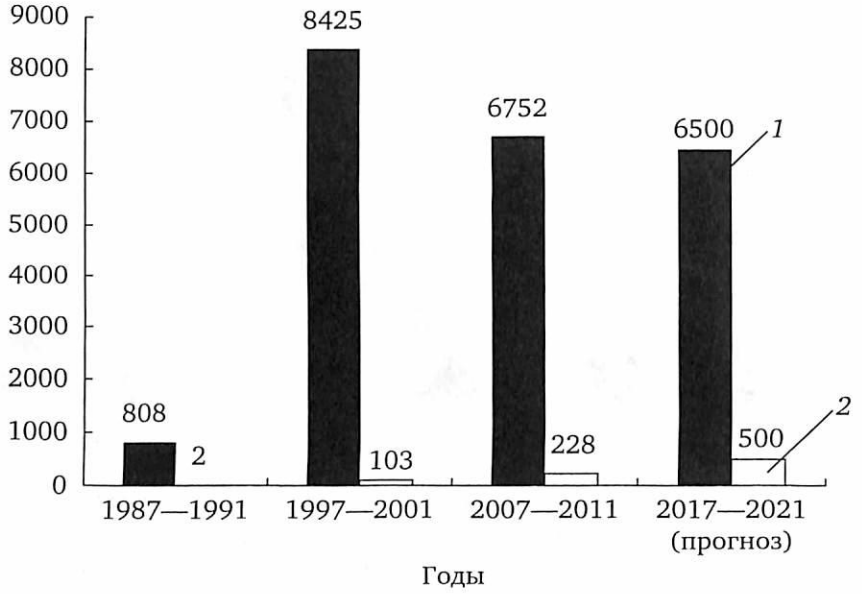


Рис. 1.5. **Динамика абсолютного числа госпитализированных в инфекционный стационар и числа умерших от ХГС:**
1 — ХГС, *2* — умерло

Проведенные нами исследования показали, что среди доноров наиболее распространены 3а и 1b генотипы HCV (рис. 1.6), следовательно, почти половина больных инфицирована 1b генотипом HCV.

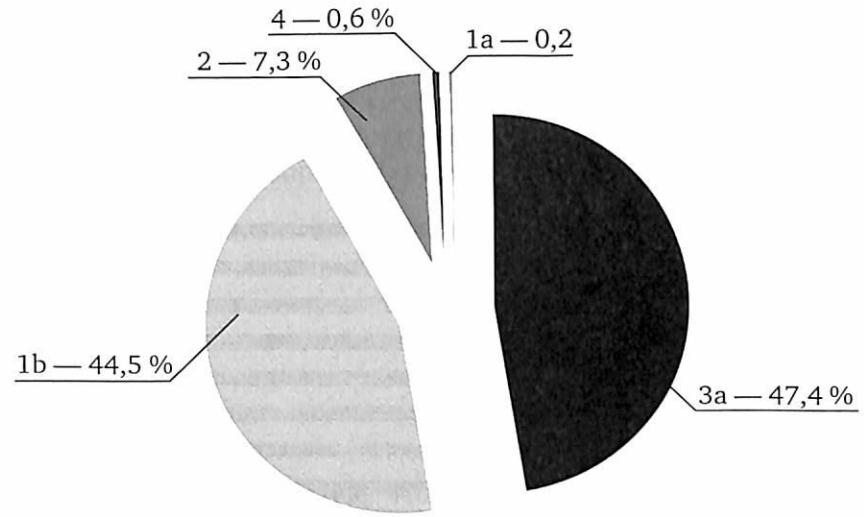


Рис. 1.6. **Генотипы HCV среди первичных доноров Станции переливания крови Центра (крови и тканей) ВМедА (%)**

Не менее актуальна проблема вирусных гепатитов в Вооруженных Силах РФ. В целях оценки роли возбудителей гепатита В и С в браке донорской крови мы изучили показатели службы Центра (крови и тканей) ВМедА за 11 лет. Данные анализа за 2009—2018 гг. приведены в табл. 1.3, за 14-летний период работы — на рис. 1.7.

Таблица 1.3

Результаты выявления инфицированности вирусами гепатитов В и С в СПК ВМедА в 2009—2018 гг.

Показатели		Годы				
		2009	2010	2011	2012	2018
ВГВ	Всего, человек	8346	8931	9453	9282	8094
	Положительных результатов, человек	22	26	14	23	5
	Доля положительных результатов (%)	0,26	0,29	0,14	0,25	0,05
ВГС	Положительных результатов, человек	33	33	38	58	8
	Доля положительных результатов (%)	О,39	0,37	0,40	0,62	0,09

Лабораторный скрининг донорских материалов на маркеры вирусного гепатита может рассматриваться в качестве возможного этапа первичной диагностики вирусных гепатитов в лечебных учреждениях Минобороны России, если будет сформирована система оповещения

о результатах исследований на инфицированность гепатотропными вирусами и организовано углубленное лабораторное и клиническое обследование, а также диспансерное наблюдение за данной категорией лиц. Эта система мер позволит улучшить раннюю диагностику и профилактику хронических вирусных гепатитов у военнослужащих Минобороны России.

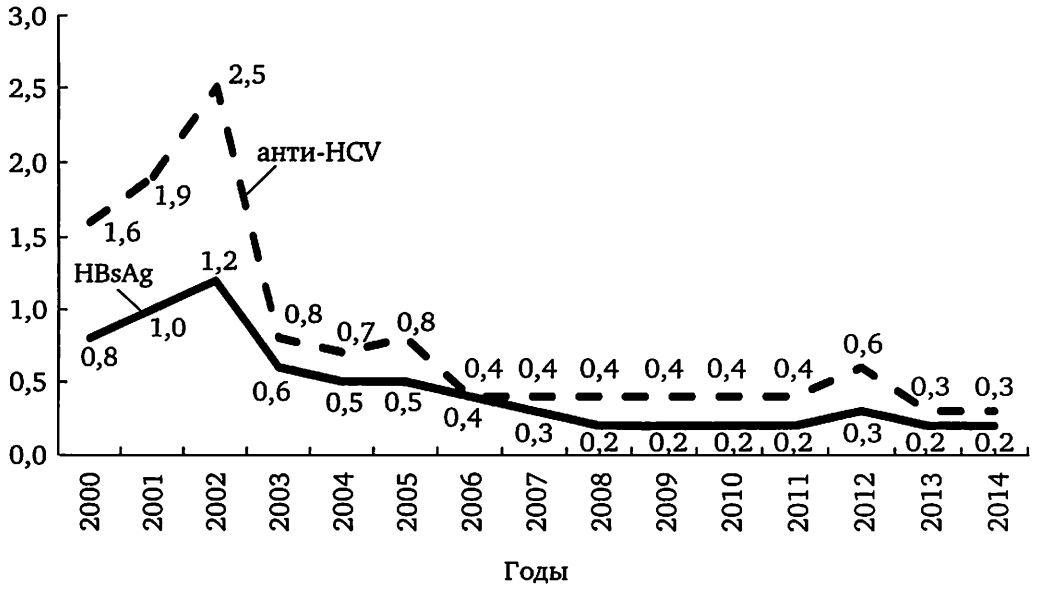


Рис. 1.7. **Динамика показателей инфицированности компонентов крови вирусами гепатитов В и С первичных доноров в ВМедА (%)**

Отдаленные клинические и социальные последствия инфицированности реципиентов крови вирусными гепатитами очевидны. Вместе с тем в лабораторной детекции гепатотропных вирусов есть ряд сложных и не до конца изученных аспектов, обусловленных как наличием различных подтипов и мутаций вирусов, так и сложностью дифференцирования острого, хронического или перенесенного в прошлом заболевания, выявления прекращения репликации вируса. На этом фоне всегда существует и человеческий фактор.

Дальнейшее совершенствование службы крови по выявлению HBV и HCV мы видим:

— в применении в клинической практике лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) 100 % компонентов крови с лейкодеплецией;

— внедрении в работу системы вирусинактивации не только плазмы, но и клеточных компонентов;

— обследование образцов донорской крови только на качественных тест-системах с высокой чувствительностью и воспроизводимостью;

— внедрение в постоянную практику ПЦР-диагностику;

— увеличение числа активных доноров, сдающих кровь и ее компоненты;

— использование методов экспресс-диагностики на суррогатные маркеры (АлАТ и билирубин) на доэксфузионном этапе;

— при появлении методов экспресс-диагностики гемотрансфузионных инфекций их обязательное внедрение в работу.

Следует отметить, что из всех декретированно определяемых показателей инфицированности крови брак донорской крови по показателю активности АлАТ занимает 1-е место, достигая 4,47 %. На рис. 1.8 представлена динамика частоты бракировки донорской крови по показателю активности АлАТ сыворотки крови первичных доноров.

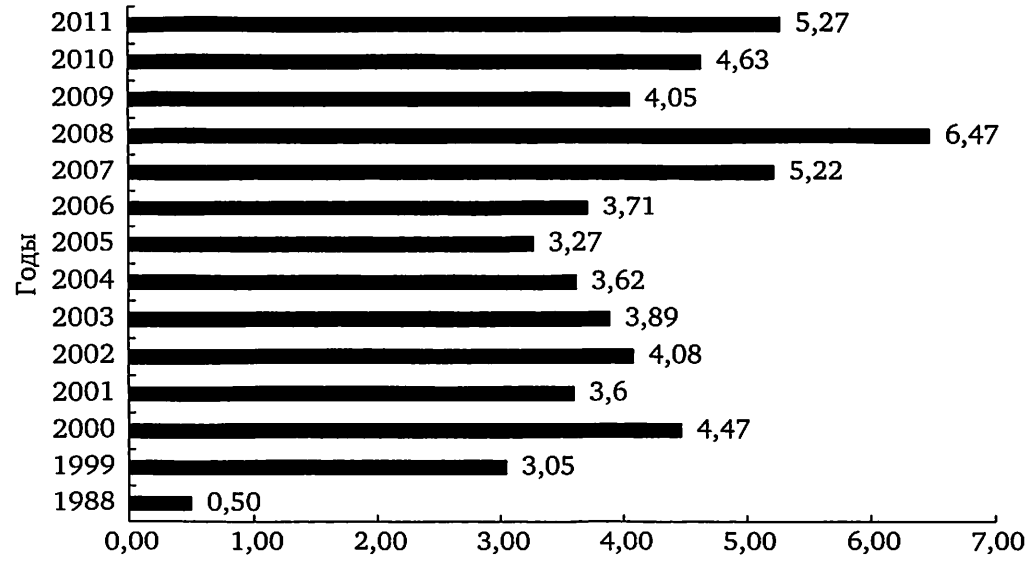


Рис. 1.8. **Показатели частоты повышенной активности АлАТ сыворотки крови первичных доноров (удельный вес, %)**

У 10 серонегативных по иммуноферментному анализу (ИФА) доноров крови со значительно повышенной активностью АлАТ мы изучили маркеры наличия репликации HBV (HBV ДНК) и HCV (HCV РНК), а также использовали выявление в ИФА HBsAg (позволяет выявить поверхностный антиген HBV более чем у 90 % больных) и определение антител к HCV в линейном иммуноферментном анализе (ЛИА-HCV). Результаты исследования представлены в табл. 1.4. Как видно из представленных данных, при высоких показателях активности АлАТ в момент кроводачи в крови больных выявляются маркеры вирусов гепатита В, С или их сочетания.

Таким образом, вирусные гепатиты В и С до сих пор остаются серьезной проблемой в гемотрансфузиологии. Проведенная вакцинация против гепатита В привела к резкому снижению заболеваемости острым гепатитом В, но сохраняется довольно распространенной хроническая форма болезни. Более сложна проблема с гепатитом С: заболевание остается неуправляемой инфекцией, десятилетиями длится субклиническая форма болезни, растет распространенность хронической формы заболевания и преимущественно среди лиц молодого возраста.

Таблица 1.4

Показатели серонегативных доноров с повышенной активностью АлАТ

Доноры	При кроводаче		Контрольное обследование	
	АлАТ, МЕ/л*	ИФА	АлАТ, МЕ/л	Маркер
1	76	—	38	Анти-HCV+
2	88	—	42	HBsAg+
3	117	—	141	HCV+
4	77	—	62	ЛИА HCV
5	84	—	98	ЛИА HCV
6	78	—	17	ЛИА HCV
7	327	—	420	ДНК HBV + анти-HCV
8	89	—	206	ДНК HBV
9	96	—	36	ДНК HBV
10	79	—	81	ДНК HBV

* В норме уровень активность АлАТ — 7—40 МЕ/л.

Правда, следует отметить, что гепатит С хотя и остается неуправляемой инфекцией, но появился прорыв в этой проблеме. Дело в том, что геном вируса гепатита С крайне вариабелен и различия между разными штаммами вируса могут достигать 30 %. В настоящее время выявлено 6 различных генотипов и более 30 субтипов вируса. Эта особенность вируса гепатита С исключает возможность создания профилактической противовирусной вакцины традиционными способами.

Первые сообщения об успехах в проблеме вакцинопрофилактики появились в 2012 г., когда канадский вирусолог M. Houghton (который возглавлял команду ученых, открывших в 1989 г. вирус гепатита С) сообщил, что вакцина, разработанная против одного штамма, показала свою эффективность также против всех известных штаммов вируса гепатита С. В 2015 г. ученые Оксфордского университета подтвердили эффективность вакцины. Тогда же Пол Кленерман (2015) сообщил, что они получили вакцину, используя вирус гриппа и генетический материал гепатита С. В результате удалось достичь эффекта — вакцина инициировала мощный иммунный ответ, который оставался активным в течение минимум года, не провоцируя серьезных побочных эффектов. Но пока это только научные изыскания, и гепатит С остается неуправляемой инфекцией.

ВИЧ-инфекция

Пандемия ВИЧ-инфекции продолжается. В России в первое десятилетие эпидемии заболевание распространялось в основном среди потребителей инъекционных наркотиков и работниц коммерческого секса. С 2007 г. стал нарастать удельный вес полового пути передачи ВИЧ,

и в последние годы среди вновь выявленных больных он превалировал. Иная какртина наблюдается в других странах. Например, в Нидерландах из-за широкого распространения там гомосексуальных практик, по сравнению с другими странами мира, среди больных ВИЧ 68,6 % составляют гомосексуалисты, тогда как гетеросексуалы — всего 15,2 %, потребители инъекционных наркотиков — 11,6 %, а заразившиеся при переливании крови — 2,3 %.

В нашей стране ВИЧ-инфекция остается ведущей инфекцией из группы заболеваний, несущих опасность передачи возбудителя при переливании крови и ее компонентов. Как видно на рис. 1.9, в России эпидемия ВИЧ/СПИД не только продолжается, но и имеет тенденцию ежегодного нарастания числа вновь выявляемых больных: с 2007 по 2014 гг. имело место увеличение почти в два раза числа выявляемых в год больных — 44 800 человек в 2007 г. и 85 252 человек в 2014 г. При этом сохраняется ведущим инфицирование при использовании нестерильного инструментария для введения наркотиков (парентеральный путь — 57,3 %, гетеросексуальный — 40,3 %), регистрируются случаи передачи ВИЧ при переливании инфицированной крови от доноров; страдает преимущественно мужской пол (63,1 %). Поэтому в стране прогрессивно растет кумулятивное число больных (рис. 1.10). Из представленных данных видно, что за 20 лет в России число стоящих на учете больных выросло с 887 до 907 607 человек, т. е. в 1023 раз. При этом прогноз остается негативным: в октябре 2015 г. Минздрав России информирует, что в стране ожидается подъем эпидемии ВИЧ-инфекции, по информации министра здравоохранения В. Скворцовой, уже через 5 лет эпидемия ВИЧ-инфекции в России может выйти из-под контроля и, если не принять экстренные меры, число больных вырастет на 250 % [http://rusmir.su/russia/19694-rossii-cherez-5-let-ugrozhaet-epidemiya-vich.html].

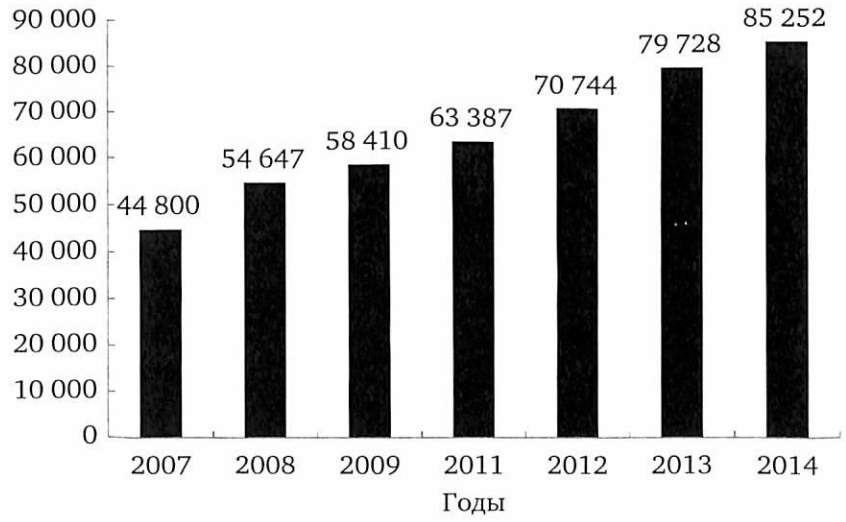


Рис. 1.9. **Абсолютное число вновь зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 2007—2014 гг.**

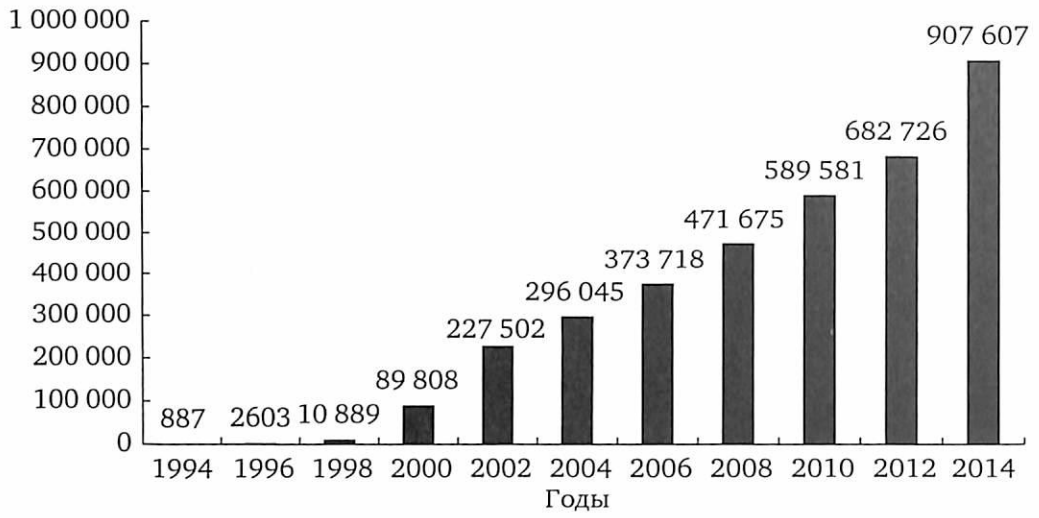


Рис. 1.10. **Динамика показателей кумулятивного числа больных ВИЧ-инфекцией в России в 1994—2014 гг.**

Большинство вновь регистрируемых больных возрастной группы 19—40 лет, т. е. люди трудоспособного возраста и основная составляющая первичных доноров. Как видно из табл. 1.5, в стране в целом, в СЗФО, Ленинградской области и Санкт-Петербурге на начало 2014 г. лица трудоспособного возраста (16—59 лет для мужчин и 16—54 года для женщин) составляли 59,3—60,8 % об общего числа жителей, при этом на их долю приходится 89,8—91,4 % от общего числа инфицированных ВИЧ.

Таблица 1.5

Удельный вес лиц трудоспособного возраста среди инфицированных ВИЧ

Регион	Число жителей, тыс. человек	Из них лица трудоспособного возраста, тыс. человек / %	Удельный вес лиц трудоспособного возраста среди инфицированных ВИЧ (%)
Россия	143 815	84 140 / 58,5	90,3
СЗФО	13 812	8196 / 59,3	89,8
Ленинградская область	1782	1060 / 59,4	91,4
Санкт-Петербург	5171	3146 / 60,8	90,7

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Ленинградской области в 2014 г. продолжала оставаться напряженной. Выявлено 1059 новых случаев ВИЧ-инфекции, показатель заболеваемости составил 63,9 на 100 тыс. населения. Ленинградская область входит в группу субъектов РФ с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией, занимая 6-е место. Показатель распространенности (пораженности) в 2014 г. достиг 1038,5 на 100 000 населения.

Санкт-Петербург также относится к регионам с неблагополучной эпидемиологической обстановкой по ВИЧ-инфекции (табл. 1.6): если в стране показатель пораженности в 2014 г. составил 494,6 на 100 000 населения, то по Санкт-Петербургу — 916,8 (в Ленинградской области еще выше — 1162,1 на 100 000 жителей), в стране инфицировано 0,4 % жителей, в Санкт-Петербурге — 0,8 %. Ежегодно только вновь регистрируют около 2500 ВИЧ-инфицированных.

В Санкт-Петербурге в 2014 г. на 13 % по сравнению с 2013 г. вырос показатель заболеваемости болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Таблица 1.6

Численность стоящих на учете больных ВИЧ-инфекцией и показатели инфицированности населения на 30 декабря 2014 г.

Регион	Показатели	
	абсолютные	на 100 000 населения
Россия	907 607	494
СЗФО	105 081	438
Ленинградская область	23 230	1162,1
Санкт-Петербург	57 009	916,8

Негативная ситуация по ВИЧ-инфекции по-прежнему определяется потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), число которых на диспансерном учете на начало 2014 г. в Санкт-Петербурге составило 10 526 человек, а оценочное число — 30 564 человек, при этом 54,6 % инъекционных наркопотребителей инфицировано ВИЧ (для сравнения по СЗФО — 25,0 %). Проблема осложняется тем, что из стоящих на диспансерном учете ПИН 80 % инфицированы вирусом гепатита С и 18 % — вирусом гепатита В.

Количественную оценку истинного числа живущих больных ВИЧ-инфекцией осложняет неполное обследование даже групп риска, часть пациентов потеряли связь с лечебными учреждениями, часть умерла. Как принято, обследование на ВИЧ производится выборочно, а размер выборки составляет по стране в пределах 10—18 % от общей популяции жителей. Сами инфицированные ВИЧ длительное время не знают о своем инфицировании, поэтому годами не нуждаются в медицинской помощи, так как для болезни характерен бессимптомный период длительностью 7—10 лет.

В современной литературе описано несколько подходов к оценке истинного числа ВИЧ-инфицированных людей, и хотя величина оценок сильно отличается, но все они свидетельствуют, что в России выявленное число инфицированных людей существенно меньше реального уровня заболевших, причем по данным некоторых авторов в 2—5 раз [Покровский В. В., 2008; Беляков Н. А. и др., 2011; Белозеров Е. С. и др., 2012; http://www.socpol.ru/publications/pdf/doklad_31.03.2010.pdf]. Так,

согласно оценкам директора отдела по СПИДу ВОЗ К. Де Кок, в 2006 г. только 10 % людей, живущих с ВИЧ в мире, знали о своем ВИЧ-статусе, даже в США таких лишь 43 % больных ВИЧ-инфекцией. Некоторые эксперты считают, что 90 % ВИЧ-инфицированных людей в развивающихся странах, а также 2/3 ВИЧ-инфицированных афроамериканцев США, имеющих половые контакты с мужчинами, не знают о своем заболевании [Кожокин Е. М. и др., 2006].

Независимые эксперты полагают, что на начало 2008 г. в России было инфицировано ВИЧ около 1 млн жителей, в то время как официально зарегистрировано 370 тыс. [Социальное и демократическое развитие..., 2010]. В редакционной статье Санкт-Петербургского центра СПИД (2011) приводятся данные математических расчетов оценочного числа ВИЧ-инфицированных в стране, согласно которым скрытая популяция по числу превышает число обнаруженных случаев, и к 2011 г. оценочное кумулятивное число колеблется в пределах от 900 тыс. до 1 млн 920 тыс. человек [Розенталь Н. А. и др., 2011].

Заместитель главного врача Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниям Т. Н. Виноградова отмечает, что ежегодно в Санкт-Петербурге выявляется более 2500 новых случаев ВИЧ-инфекции, а реальное число ВИЧ-инфицированных горожан в настоящее время может достигать 200 000 человек [Виноградова Т. Н., 2015].

Хотя подсчеты показывают, что в городе пораженность ВИЧ составляла 1,09 %, на возрастную группу 15—39 лет приходилось в 2014 г. 78,1 % больных ВИЧ-инфекцией (рис. 1.11), что в абсолютных показателях составляет 44 460 из 57 009 человек, выявленных по данным лабораторного обследования. Если исходить из оценочных показателей экспертов, то истинное число больных достигает 200 тыс., а на возрастную группу 15—39 лет приходится 156,2 тыс., при этом среди всех учтенных больных 77,5 % приходится на мужчин (лишь в последние 3 года среди вновь выявленных преобладают женщины (54,2 %)).

Исходя из этих показателей можно подсчитать, что из оценочного числа в 156,2 тыс. больных ВИЧ-инфекцией возрастной группы 15—39 лет мужчины составляют 120,5 тыс., при этом общее количество мужчин этой возрастной группы в Санкт-Петербурге в настоящее время составляет 746 235 человек.

Если исходить из принципов организации службы переливания крови, то именно основная часть доноров крови и ее препаратов входит в эту группу.

Согласно динамике пораженности населения Санкт-Петербурга в 2000—2012 гг. (на 1000 населения), по данным официальной статистики регистрируемых больных, видно, что почти 4 % среди всех учтенных пациентов приходится на возрастную группу 34 года, с четко выраженной тенденцией сдвига в старшие возрастные группы (рис. 1.12). Наибольшая динамика — в странах Западной и Центральной Европы: 33 % пациентов с ВИЧ старше 50 лет [UNAIDS Report of the global AIDS epidemic 2013. Special supplement: HIV and AGING].

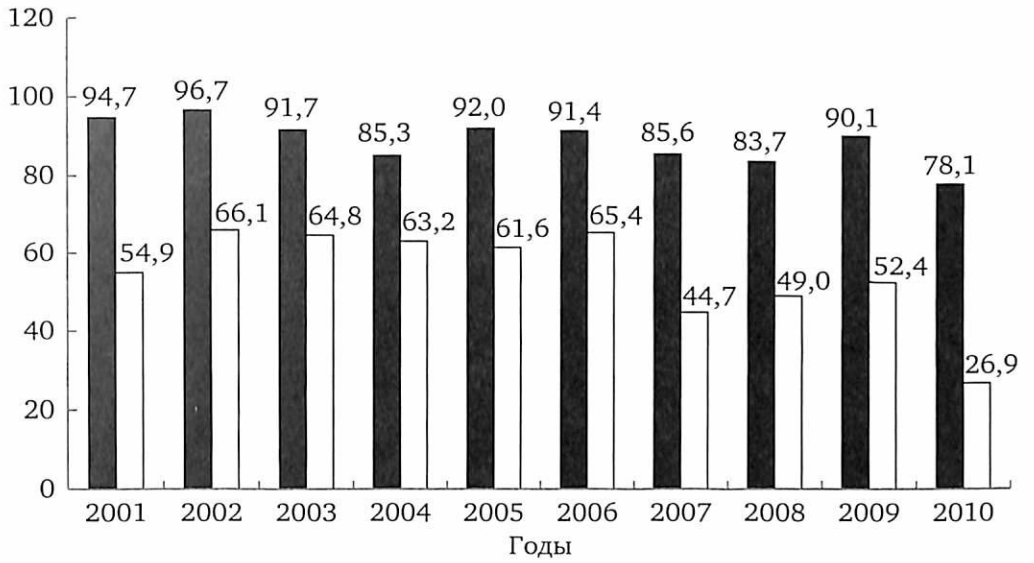


Рис. 1.11. **Преимущественные возрастные градации больных ВИЧ-инфекцией в 2001—2014 гг. (%)**
■ — 15—39 лет, □ — 20—29 лет

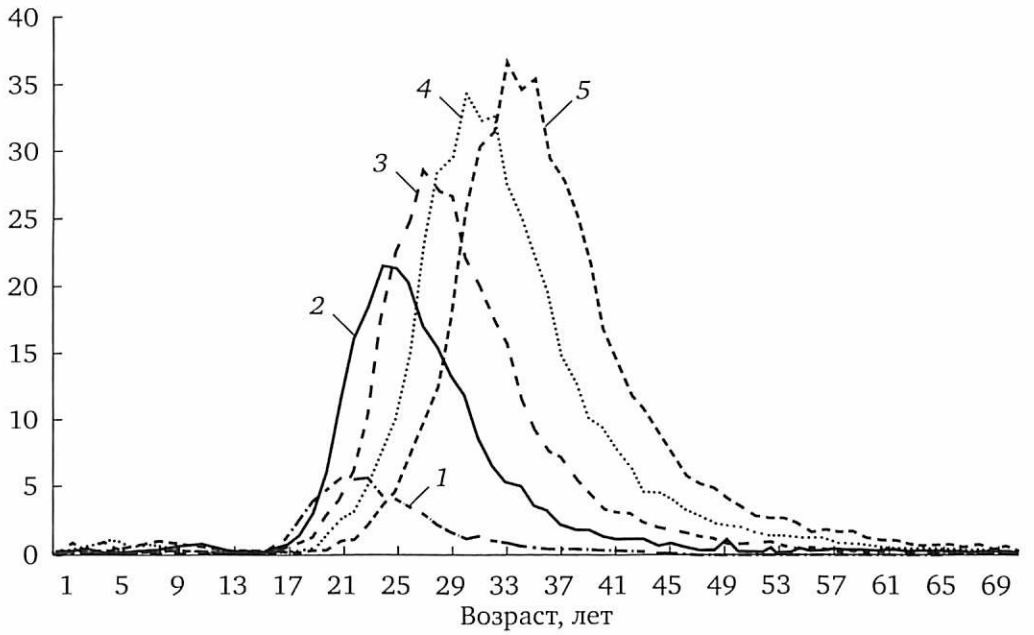


Рис. 1.12. **Динамика пораженности населения Санкт-Петербурга в 2000—2012 гг. (ВИЧ+ человек на 1000 населения):**
1 — 2000 г.; *2* — 2003 г.; *3* — 2006 г.; *4* — 2009 г.; *5* — 2012 г.;

Следовательно, на сегодня реальное число ВИЧ-инфицированных людей неизвестно, как и размер группы риска, что приводит к тому, что оценки характеристики генеральной совокупности по результатам выборочных данных спорны. Так, руководитель Ленинградского област-

ного центра СПИД А. Ю. Ковеленов отмечает, что в регионе ежегодно выявляется около 1300 новых случаев ВИЧ-инфекции, но охват жителей Ленинградской области государственным тестированием на ВИЧ составляет всего 11,5 % [Ковеленов А. Ю., 2014].

По оценкам руководителя Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом В. Покровского, число зарегистрированных ВИЧ+ лиц в Санкт-Петербурге на 17 июля 2019 г. составляет 61,3 тыс. человек [https://spb.mk.ru/articles/2016/08/16/peterburg-odin-iz-liderov-po-vichinfekcii.html], что составляет более 1 % населения Санкт-Петербурга (5 383 968 человек).

Уровень выявления больных во многом зависит от качества тест-систем. По данным Д. Н. Годлевского (2014), представителя «Фонда помощи в области СПИДа» (AHF Россия), на российском рынке присутствует достаточно много некачественных тест-систем. Учитывая это, мы провели изучение эффективности подтверждаемости ИФА тест-систем референс-диагностики ВИЧ-инфекции, используя тест-системы в референтной диагностике.

Показатели прогностичности положительных результатов (ППР) скрининговой ИФА-диагностики ВИЧ-инфекции для оценки основных тест-систем вычислялись по уровню соотношения истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложно положительных результатов, истинность или ложность которых была установлена в результате проведения в последующем экспертной диагностики методом иммунного блота.

$$\text{ППР} = \frac{\text{Истинно положительные}}{\text{Истинно положительные} + \text{ложно положительные}} \times 100\ \%.$$

При этом было установлено лучшими тест-системами GENSCREEN ULTRA HIV Ag/Ab, Био-Рад, Франция — ППР = 94,1 %, ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-скрин «Диагностические системы», Россия — ППР = 85,2 % (табл. 1.7).

Следовательно, качество лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в значительной степени зависит от используемых тест-систем.

В нашей стране с 2005 г. принято вносить все сведения о регистрации случаев ВИЧ-инфекции в единую регистрационную форму № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (утверждена постановлением Росстата от от 30 декабря 2015 г. № 672).

Проблема ВИЧ-инфекции с позиции трансфузиологии заключается и в том, что большинство больных, как в стране, так и в Санкт-Петербурге находятся в субклинической стадии инфекционного процесса. Исходя из данных табл. 1.8 в стране, СЗФО и Санкт-Петербурге стадия СПИД составляет 4,1—4,4 % от общего числа больных ВИЧ. В основном же больные находятся в субклинической стадии болезни и несут реальную угрозу передачи ВИЧ с кровью и ее компонентами, если

у потенциального донора данные лабораторного обследования не выявят факт инфицирования.

Таблица 1.7

Показатели прогностичности данных ИФА различных тест-систем референс-диагностики ВИЧ-инфекции

Тест-системы	Число исследований	Результат референс-исследований, %			ППР*, %
		истинно положительный	истинно отрицательный (ложно положительный)	сомнительный	
ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-скрин «Диагностические системы»	116	90	16	9	84,5
КомбиБест анти-ВИЧ-1+2 «ЗАО Вектор-Бест», Новосибирская область	98	73	19	6	79,1
GENSCREEN ULTRA HIV Ag/Ab	131	112	8	12	47,3
ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo	17	21	10	3	33,8

* ППР — прогностичность положительных результатов.

Таблица 1.8

Количество инфицированных ВИЧ, перешедших в стадию СПИД в России, СЗФО и Санкт-Петербурге на 31 декабря 2014 г.

Регион	Число ВИЧ+	Стадия СПИД
Российская Федерация		
Число выявленных ВИЧ+	907 607	38 070 (4,2 %)
Из них умерло (от разных причин)	148 713 (13,3 %)	35 420
Живет с ВИЧ	758 894	2650
СЗФО		
Число выявленных ВИЧ+	105 081	4387 (4,1 %)
Из них умерло	14 129 (13,4 %)	3077
Живет с ВИЧ	90 952	1310
Санкт-Петербург		
Число выявленных ВИЧ+	57 009	2622 (4,6 %)
Из них умерло	6313 (11,0 %)	1541
Живет с ВИЧ	50 636	1081

Коморбидность — характерная особенность ВИЧ-инфекции, при этом обусловленный ВИЧ иммунодефицит усугубляется вторичными инфекциями, среди которых преобладают туберкулез, инфекции герпесвирусной группы, микозы и протозойная инфекция. В этих условиях возможно влияние выраженности иммунодефицита на показатели

лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. В связи с этим мы провели анализ влияния глубокого иммунодефицита — стадии СПИД — на эффективность этиологической диагностики ВИЧ-инфекции. Для исследования была взята группа из 89 пациентов в возрасте 26—40 лет с показателем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. На рис. 1.13 представлен удельный вес нозологических форм вторичных инфекций.

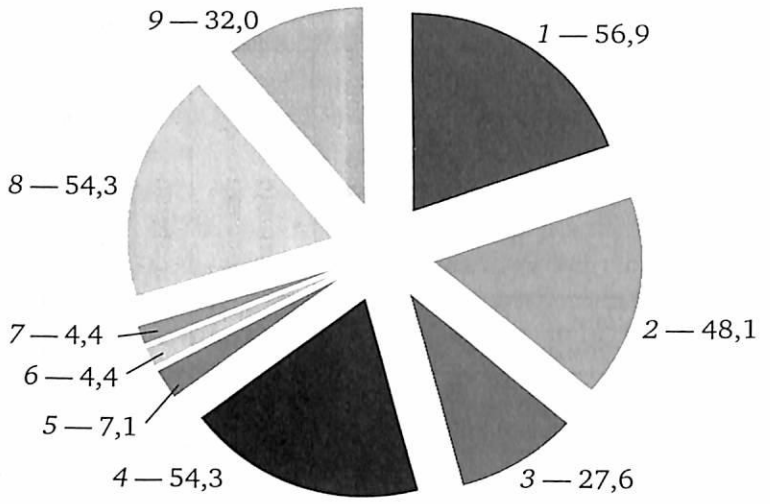


Рис. 1.13. **Частота развития вторичных инфекций у больных в стадии СПИД (%):** *1* — ХВГ; *2* — кандидоз; *3* — туберкулез; *4* — гнойно-воспалительные инфекции (ГВИ-1); *5* — CMV-инфекция; *6* — токсоплазмоз; *7* — опухоли; *8* — герпесвирусная инфекция (ГВИ-2); *9* — наркопотребления

Как показал анализ результатов первичной диагностики ВИЧ-инфекции с использованием комбинированной ИФА (антиген + антитела), имеет место полное совпадение результатов на этапах скрининга и референс-диагностики, т. е. отсутствует влияние степени иммунодефицита на выявляемость ВИЧ-инфекции при использовании комбинированных тест-систем, что характеризует их высокую и специфичность, и чувствительность.

Для мониторинга ВИЧ-инфекции в Вооруженных Силах РФ в структуре ВМедА в течение двух десятилетий (до 2013 г.) функционировала сначала научно-исследовательская лаборатория, позже переведенная в статус научно-исследовательского отдела — НИО (по профилактике и борьбе со СПИД в Вооруженных Силах РФ), руководитель — доктор мед. наук Ю. И. Буланьков, конкретными задачами которой были:

— организация и выполнение комплексных научных исследований по проблемам ВИЧ/СПИД и других инфекционных заболеваний;

— проведение экспертной лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в Вооруженных Силах РФ;

— оказание научно-методической помощи в проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий при ВИЧ-инфекции у военнослужащих;

— участие в разработке руководящих и методических документов для медицинской службы Минобороны России по инфекционным болезням;

— лабораторное обследование на маркеры инфекционных заболеваний доноров и по показаниям — больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинических подразделениях академии (по 9 нозологическим формам с использованием методов иммуноферментной, молекулярно-генетической, вирусологической диагностики).

В процессе ретроспективного исследования результатов проведен анализ данных о направлении военнослужащих с выявленными маркерами вирусных гепатитов на консультацию врача-инфекциониста 442 Окружного военного клинического госпиталя ВМедА либо инфекциониста территориального военного госпиталя (в случае проведения забора крови с выездом в войсковую часть). Гражданским лицам, не относящимся к Минобороны России, в случае выявления маркеров вирусных гепатитов давалась рекомендация об обращении к инфекционисту по месту жительства для дальнейшего клинического и лабораторного обследования.

По результатам исследования установлено, что по тем или иным причинам до консультативного обследования у врача-инфекциониста по факту наличия маркеров вирусных гепатитов доходит только от 20 до 60 % военнослужащих, что является существенной организационной недоработкой, так как не позволяет довести до завершения диагностический процесс по факту заболевания серьезной инфекционной патологией. Это, в свою очередь, не позволяет взять пациента на диспансерное динамическое наблюдение с проведением потребного комплекса профилактических мероприятий. Данное положение особенно актуально для военнослужащих контрактной службы по причине тяжести выполняемых служебных обязанностей.

Исходя из вышеизложенных данных определено, что в профилактике гемотрансмиссивных инфекций экономически оправданным мероприятием является усиление барьерной функции на этапе медицинского обследования доноров.

Таким образом, говоря об экономических аспектах рассматриваемой проблемы, прежде всего, необходимо учитывать тот факт, что использование дешевых тест-систем или методов может привести к увеличению расходов в целом, так как влечет за собой, в частности, повторное проведение анализов.

Кроме того, будут иметь место дополнительные затраты труда и времени, лишние диагностические и лечебные процедуры, что причинит дополнительное беспокойство пациенту и медицинской службе и, что особенно важно, повлияет на имидж лаборатории и лечебного учреждения в целом. Поэтому приказом Минздравсоцразвития России от 28 марта 2012 г. № 278н «Об утверждении требований к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности

донорской крови и ее компонентов, и перечня оборудования для их оснащения» определено, что функцией СПК является, в числе прочих, обеспечение качества и безопасности компонентов донорской крови. Для этого в ее структуре рекомендуется предусматривать лабораторию молекулярно-биологических исследований. Однако допускается отсутствие в СПК лаборатории при условии проведения таких исследований на базе других организаций.

Сегодня молекулярно-биологические методы тестирования стали достоверным инструментом в обследовании доноров на гемотрансмиссивные инфекции, а лаборатории службы крови перешли от апробации к рутинному использованию подобного скрининга, который значительно повышает безопасность донорской крови.

ВИЧ проникает в личный состав Вооруженных Сил РФ как с новым пополнением военнослужащих, так и при заражении, особенно военнослужащих по контракту. Проведенный нами анализ показал, что в первые 7 лет от начала регистрации ВИЧ среди военнослужащих выявлялся в среднем 1 больной за 98 дней, в 2002 г. этот показатель составил уже 1,22 больных ежедневно. При этом, каждый 10-й из выявленных был диагностирован в связи с привлечением в донорство крови (рис. 1.14), а в 2001 г. удельный вес выявленных при донорстве крови возрос до 23 %, хотя по-прежнему ведущей причиной выявления ВИЧ-инфекции у военнослужащих оставалось стационарное и амбулаторное обследование (48,7 %).

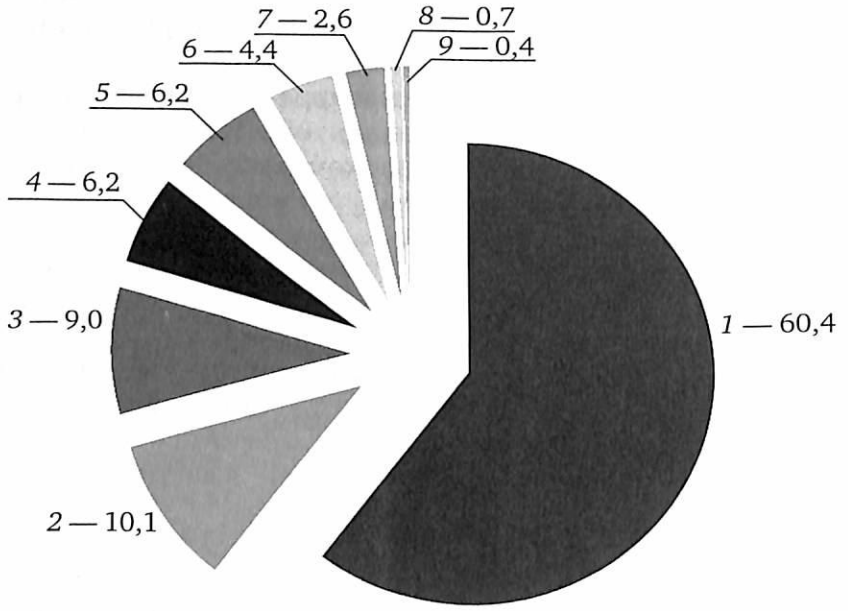


Рис. 1.14. **Пути выявления ВИЧ-инфекции у военнослужащих Минобороны России (1989—2001 гг.):** *1* — в стационаре или амбулатории; *2* — доноры; *3* — обследование по эпидпоказаниям; *4* — наркопотребители; *5* — возвращение из загранкомандировок; *6* — добровольное обследование; *7* — военно-врачебная комиссия (ВВК) при заключении контракта; *8* — ВВК при поступлении в высшее военное учебное заведение; *9* — гомосексуализм

Анализ динамики брака крови по причине ВИЧ-инфекции представлен на рис. 1.15, из которого видно, что подъем частоты выявления ВИЧ-инфицирования приходится на начало XXI в., когда в 2000 г. началась эпидемия в стране. Далее с 2002 по 2010 г. показатели выявляемости держались на относительно высоких цифрах, число выявляемых инфицированных доноров в 2012 г. по сравнению с 2010 г. сократилось в 5 раз, несмотря на нарастание числа вновь выявляемых больных жителей страны, и в 2014 г. не было выявлено ни одного донора с маркером ВИЧ.

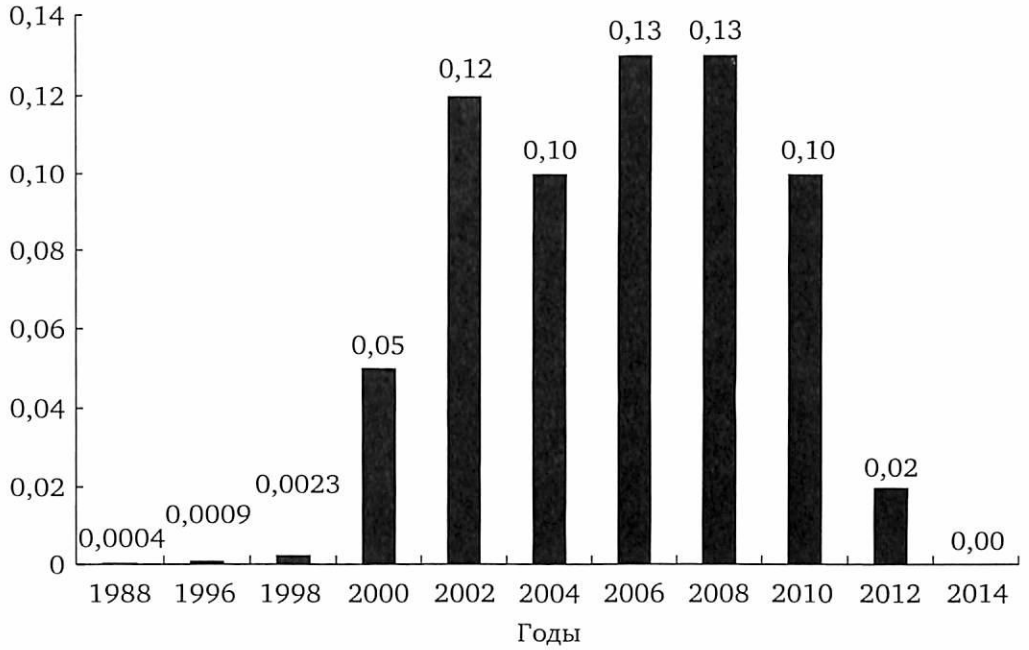


Рис. 1.15. **Удельный вес (%) крови доноров ВМедА с положительным тестом на ВИЧ**

Мы это объясняем тем обстоятельством, что среди вновь выявляемых лиц с ВИЧ-инфекцией вырос возрастной градиент, чаще среди вновь выявленных лиц в возрасте старше 30 лет, а также удельный вес женщин. В Вооруженных Силах РФ к донорству привлечены в основном лица призывного возраста и мужского пола, в основном курсанты высших военных учебных заведений Санкт-Петербурга.

Основной недостаток при исследовании первичных доноров крови на носительство гемотрансмиссивных инфекций — это сложность определения вирусов в начальный (серонегативный) период инфекции.

В настоящее время в службе крови России и ведущих зарубежных стран при обследовании крови доноров на носительство ВИЧ-1 и ВИЧ-2 используются комплексные автоматы и автоматизированные системы для ИФА- и ПЦР-диагностики, что значительно снижает появление диагностических ошибок за счет человеческого фактора, и в конечном счете ведет к повышению инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов.

Хотя признано, что иммуноблот не может служить диагностическим тестом первичной диагностики ВИЧ-инфекции в силу определенного порога чувствительности метода, мы провели анализ частоты отрицательных и сомнительных результатов по данным иммуноблота у пациентов, диагноз ВИЧ-инфекции у которых был поставлен по результатам ИФА и в последующем был подтвержден. Для анализа взяли 128 пациентов в субклинической стадии болезни, когда еще нет выраженного иммунодефицита и отсутствуют вторичные инфекции, что свидетельствует о сохраненности противоинфекционного иммунологического контроля. Пациенты были с показателем CD4 выше 350 клеток/мкл при отсутствии СПИД-ассоциированных заболеваний, средний возраст больных составил 31,4 ± 2,06 год. Проанализировали данные первичной постановки иммуноблота.

Как показал фактический материл по первичной лабораторной постановке диагноза, доля неподтвержденных в иммуноблоте результатов у лиц с положительными данными ИФА составил 8,5 % (11 человек), а доля неопределенных показателей иммуноблота — 10,3 % (13 человек). Следовательно, у 18,8 % инфицированных ВИЧ по данным иммуноблота не возможно было бы поставить диагноз ВИЧ-инфекции.

Сифилис

Данные по браку донорской крови в связи с сифилисом, полученные при анализе работы Центра (крови и тканей) ВМедА, представлены на рис. 1.16. Согласно этим данным, в 2012 г. инфицированность доноров в 12,5 раз превышала показатели 1988 г. При этом следует иметь в виду, что это были лица со скрытым (латентным) сифилисом, т. е. он диагностирован у лиц, не имеющих активных проявлений заболевания на коже и слизистых оболочках, признаков специфического поражения нервной системы и внутренних органов, а выявлен на основании положительных серологических реакций.

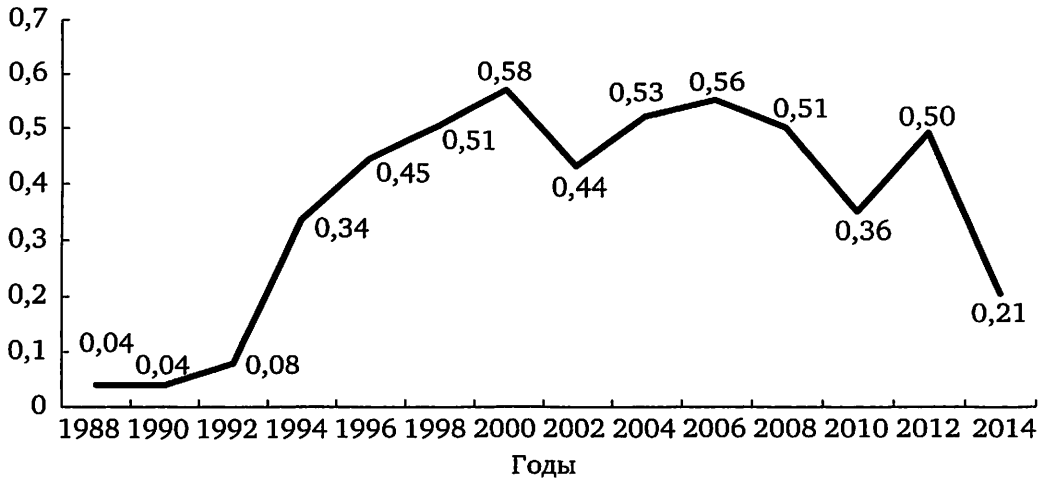


Рис. 1.16. **Динамика выявления инфицированности доноров бледной трепанемой у доноров Станции переливания крови ВМедА (%)**

Если учесть, что скрытый сифилис делят на ранний — с продолжительностью заболевания до 2 лет, поздний — более 2 лет и неуточненный, когда определить сроки заражения не представляется возможным, то очевиден факт, что предполагаемые доноры крови и ее компонентов несут угрозу инфицирования реципиентов их кровью или ее компонентами.

В Вооруженных Силах РФ принципы по предупреждению сифилиса среди контингента определяет приложение к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565, согласно которому определены категории годности к строевой службе.

В настоящее время сифилис среди военнослужащих встречается редко. Одним из факторов, определяющих низкую распространенность — отсев по данным результатов экспертной комиссии во время нового набора, а также положение непригодности к военной службе мужчин, имеющих контакт с другими мужчинами: среди последних 73 % больны сифилисом, так как риск заражения среди гомосексуалистов в 200—300 раз выше, чем при гетеросексуальных контактах, а в конце XX в. мужчины-гомосексуалисты возрастной группы 20—30 лет были зараженными ВИЧ в 430 раз чаще, чем гетеросексуалы, что облегчало распространение среди них сифилиса за счет повышенной восприимчивости из-за иммуносупрессии [https://adamashek.livejournal.com/9260.html].

По действовавшему до 2013 г. положению, молодой человек, получивший категорию «В» (ограниченно годный, не подлежащий призыву в мирное время), автоматически увольняется в запас. Согласно новому положению, «если в результате обследования в учреждениях государственной или муниципальной системы здравоохранения ранее установленный диагноз изменен», таких призывников будут освидетельствовать повторно и смогут признавать здоровыми, после чего будут отправлять в войска.

Таким образом, несмотря на проведение мероприятий по отбору первичных доноров, проведенные в период 2010—2015 гг. исследования свидетельствуют о существующей угрозе возможности передачи от донора с компонентами крови возбудителей заболеваний, входящих в группу декретированных, т. е. подлежащих обязательному исследованию на инфицированность.

В целом абсолютный брак без учета АлАТ по декретированным инфекциям составил 3,82 %.

По нашим данным, ежегодно 0,5—6,4 % донорской крови при обследовании бракуется по причине наличия в ней возбудителей декретированных инфекций. Мы поставили цель провести ретроспективный анализ заложенных на криохранение образцов донорской плазмы, прошедших первичный скрининг с применением биохимических методов и иммуноферментного анализа с положительными результатами при первичном обследовании доноров в подразделении службы крови

ВМедА за последние 13 лет. Материалом для исследований являлись образцы донорской крови при обследовании в качестве первичных доноров военнослужащих постоянного состава, курсантов и слушателей ВМедА, ввузов Санкт-Петербурга, а также воинских частей Ленинградской области.

Обследовано 94 образца плазмы доноров, у которых при первичном скрининге были выявлены маркеры вирусного гепатита С (ВГС) (4 образца, 4,3 %), вирусного гепатита В (ВГВ) (8 образцов, 8,5 %), повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) (82 образца, 87,2 %). Криохранение осуществлялось в криопробирках производства FluidX Ltd. Monks health Hall (Великобритания) при температуре –20 и –30 °С от 30 до 36 мес. Для выявления в исследуемом материале РНК вируса гепатита С (HCV), РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1) и ДНК вируса гепатита В (HBV) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией использовали наборы реагентов «АмплиСенс® HCV/HBV/HIV-FL». В результате проведенного исследования установлено абсолютное (100 %) совпадение данных при тестировании проб донорской крови на антитела/антигены ВГВ и ВГС методами ИФА и ПЦР.

Комплексное сопоставление результатов обследования доноров при первичном скрининговом исследовании и последующем исследовании методом ПЦР установило *отсутствие за исследованный период пропущенного риска заготовки инфицированных гемокомпонентов*. Показатели первичного и вторичного брака донорской крови и ее компонентов в процессе карантинного хранения гемокомпонентов *не имели статистически достоверного отличия*.

Вместе с тем в заключение следует отметить, что проблема инфекционной угрозы при гемотрансфузиях по-прежнему сохраняется. Доля посттрансфузионного гепатита В и С среди всех гепатитов в России составляет 10—20 %, а среди детей до года достигает 70—80 %. Несмотря на обязательный контроль крови на ВИЧ в России и других странах отмечены случаи трансфузионного заражения ВИЧ.

Проведенные исследования на декретированные гемоконтактные инфекции свидетельствуют, что существующие методы верификации не обеспечивают абсолютной инфекционной безопасности донорской крови по указанным инфекциям и в первую очередь за счет ложноотрицательных лабораторных анализов тестирования, возможность которых обусловлена следующими причинами: отсутствие достаточной чувствительности применяемых методик, отсутствие или низкий титр антител, внутриклеточное персистирование возбудителя, допускаемые организационно-методические нарушения в период проведения тестирования.

Даже строгое соблюдение правил отбора доноров, отстранение по противопоказаниям (свыше 30 противопоказаний) и соблюдение правил тестирования на возбудителей инфекций не гарантирует инфекционную безопасность для реципиента.

Как показал анализ, за 13 лет XXI в. произошло снижение в 5,5 раз выявляемых в день больных сифилисом и рост на 12,7 % выявления ВИЧ-инфицированных.

Для хронического вирусного гепатита характерна динамика снижения выявления больных ХГВ на 19,3 % и носителей HBsAg в 5,4 раза, что обусловлено масштабной вакцинацией населения против гепатита В.

Что касается гепатита С, то обращает на себя внимание, что на 1-го вновь выявленного больного ХГС в 2000 г. приходилось почти 5 (4,8) лиц с наличием антител к вирусу, а по данным С. Л. Мукомолова, среди этой группы больных 72 % являются носителями и самого вируса, т. е. остаются группой, несущей угрозу гематогенного распространения вируса [Мукомолов С. Л., 1999]. Через 13 лет выявляемость больных ХГС выросла в 1,7 раз, динамику показателя носительства анти-HCV установить не удается, так как регистрация этой категории лиц прекращена.

Следовательно, из декретированных инфекций, подлежащих исследованию в донорской крови, наибольшую опасность представляют ВИЧ-инфекция (174 вновь инфицированных выявлено в стране в 2013 г. в день), гепатит С (153 больных в день) и сифилис (59 в день).

Полученные данные по материалам Центра (крови и тканей) ВМедА свидетельствуют, что наибольшую проблему по безопасности донорской крови представляют первичные доноры. Об этом наглядно свидетельствуют данные анализа за 2016 и 2017 гг. Из 10 539 кроводач 2645 донорами за два года декретированные инфекции выявлены у 51 донора, при этом ни у одного из активных доноров; из первичных доноров крови (инфицированность составила 1,93 %) в основном инфицированными были курсанты высших военных учебных заведений, среди инфекций были гепатит С и сифилис.

Из существующих возбудителей инфекционных заболеваний, передача которых возможна при гемотрансфузиях крови и ее компонентов, помимо декретированных 5 нозологических форм, наиболее значимы по распространенности и своему потенциалу угрозы здоровью являются вирусы цитомегалии, Т-клеточной лимфомы человека типа 1 и 2, Эпстайна — Барр, парвовирус В19, онковирусы, вирусы простого герпеса.

1.5. Вирусные инфекции, не входящие в группу декретированных

Для решения одной из ключевых в современной трансфузиологии проблемы вирусной безопасности гемотрансфузионной терапии особенно актуальны не входящие в группу декретированных для оценки инфекционной безопасности представители группы *Herpesviridea*: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1, 2), вирус Эпстайна — Барр, цитомегаловирус. Они широко распространены среди людей, склонны к длительной персистенции в клетках крови и тканях организма с периодами реактивации, нередко служат причиной врожденной патологии и инвалидизации новорожденных.

Простой герпес

Проведенный нами анализ данных одной из поликлиник Санкт-Петербурга выявил неуклонный рост заболеваемости как орофациальным, так и генитальным герпесом: в 2002 г. показатели заболеваемости на 100 000 населения орофациальным герпесом составляли 7,6, генитальным — 2,4, в 2014 г. — 38,8 и 25,6 соответственно.

Можно полагать, что гемотрансфузии могут сопровождаться передачей вируса простого герпеса реципиенту, ибо по оценкам ведущего специалиста по герпесвирусной инфекции в стране В. А. Исакова (2013), в Санкт-Петербурге до 95 % взрослого населения инфицированы этим вирусом, из них до 1/4 страдают рецидивирующими формами заболевания, у 30 % диагностируется субклиническая или латентная форма болезни. Если учесть, что вирус простого герпеса 2-го типа в ассоциации с другими возбудителями (цитомегаловирусом, папилломавирусом, микоплазмами и др.) способен индуцировать неопластические процессы [Исаков В. А. и др., 2013], то проблема последствий передачи вируса при гемотрансфузиях требует более серьезного внимания и изучения, в том числе отдаленных наблюдений за реципиентами, что возможно при внедрении Регистра реципиентов донорской крови и ее компонентов.

Мы провели обследование первичных доноров на инфицированность вирусом простого герпеса. При этом использовали методы ИФА для определения антител к вирусу (тест-системы фирмы ВЕКТОР-БЕСТ— IgG к вирусам 1-го и 2-го типов) и ПЦР.

Как показали исследования, из 268 первичных доноров у 247 (в 92,2 % случаев) выявлены антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ). При этом из числа с положительными результатами на IgG из 109 обследованных методом ПЦР на ДНК вируса простого герпеса у 6 первичных доноров (5,5 %) выявлен вирус в крови.

Для сравнения мы обследовали 8 женщин, страдающих генитальным герпесом в стадии обострения болезни. При этом по данным ПЦР у 6 пациенток обнаружен ВПГ тип 2 и у 2 — тип 1.

Следовательно, при широком распространении инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса со свойственной персистенцией вируса практически пожизненно с рецидивирующим характером инфекционного процесса, в том числе субклинически протекающего, имеет место реальная угроза передача с компонентами крови вируса реципиенту. По нашим данным, среди первичных доноров подобной угрозе подвергается 5,5 % реципиентов компонентов донорской крови, особенно эритроцитарной массы, учитывая известный эритротропизм вируса [Исаков В. А. и др., 2013].

Доказано, что у людей, ранее не встречавшихся с вирусом герпеса, у ослабленных детей, а также пожилых людей, после переливания им крови, инфицированной вирусом простого герпеса, может развиться герпетический энцефалит, ретинит с потерей зрения.

Эпстайна — Барр-вирусная инфекция

Если ранее этой патологией занимались только инфекционисты, то в настоящее время проблема Эпстайна — Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ) стоит на стыке многих медицинских специальностей — инфектологии, гематологии, онкологии, педиатрии, терапии. Причина в том, что проявления Эпстайна — Барр-вирусной инфекции многолики, а последствия многочисленны.

В соответствии с поставленной задачей, мы исследовали сыворотку крови 268 первичных доноров на антитела к вирусу Эпстайна — Барр, используя ВектоВЭБ-VCAIgG и anti-EBV IgM (капсидный) и anti-EBNA IgG (ядерный) методом ИФА. При этом учитывали, что наличие IgG к EA (к раннему антигену) в высоких титрах (15—30-кратное увеличение и выше по сравнению с референтными показателями) указывает на активацию хронической инфекции, как и IgG к NA-1 (NA — ядерный антиген) или EBNA (нуклеарный, или ядерный антиген) — на реактивацию хронической инфекции.

Как показали исследования, инфицированность вирусами Эпстайна — Барр доноров крови по данным наличия в сыворотке крови IgG-EBNA-1-антител составила 87,7 % (235 человек), причем серологические маркеры активной фазы инфекции обнаружены у 35 доноров (13,0 %) из 268 обследованных.

Так как о репликации вируса у инфицированного вирусом Эпстайна — Барр (ВЭБ) свидетельствует наличие ДНК ВЭБ, характеризующая активную вирусную инфекцию, проведенные нами исследования методом ПЦР выявили положительные результаты у 78 из 235 доноров с положительными серологическими результатами (ИФА-анализ), следовательно, у 33,1 % с серологически подтвержденной ЭБВИ имеет место активный инфекционный процесс, и эти практически здоровые лица являются источником передачи возбудителя реципиентам плазмы. При этом мы выявили антитела класса IgM у 13 % первичных доноров. Но эту группу составили первичные доноры из числа курсантов первого курса военных вузов Санкт-Петербурга, проживающих в условиях казармы с известным эпидемиологическим проявлением тесного контакта, синдромом «перемешивания», обусловливая повышенную заболеваемость острыми респираторными инфекциями. А исследования Р. Е. Бошьяна (2009) показали, что маркеры острой ВЭБ-инфекции у людей этой возрастной группы с симптомами острого респираторного заболевания встречаются уже в 3 раза чаще — в 17,7 % случаев, т. е. имеет место течение острой инфекции — инфекционного мононуклеоза.

Цитомегаловирусная инфекция

Методом ИФА мы обследовали людей молодого возраста (19—24 года) мужского пола — 268 первичных доноров на наличие антитела класса IgG методом ИФА к CMV (использована тест-система фирмы Вектор-Бест — ЦМВ-IgG-стрит) и генома вируса методом ПЦР.

При этом IgG+ антитела выявлены у 234 человек (87,3 %), что несколько чаще, чем в США, где антитела к цитомегаловирусу обнаруживаются в 50—54 % случаев, и сопоставимо с показателями Западной Европы, но менее, чем в странах третьего мира, практически все население которого инфицировано. В нашей стране, по данным публикаций, в последние годы увеличилась инфицированность ЦМВ среди детей (на 30 %) и среди новорожденных (в 2,1 раза), в 5 раз возросло количество случаев заражения детей во внутриутробном периоде, а и среди взрослых россиян заболеваемость герпесвирусами в целом выросла в 5—9 раз [https://news.rambler.ru/other/37750213-tsitomegalovirus-skrytyy-zavoevatel-mira/].

Для трансфузиологии важно, что, раз заразившись, человек пожизненно остается носителем вируса, лечение практически отсутствует.

Нельзя говорить о норме IgG в крови и тем более — о норме самого вируса. Если вирус в крови обнаруживается, это ненормально и свидетельствует о рецидиве инфекции. Количество же самих иммуноглобулинов сильно разнится в зависимости от состояния и особенностей самого организма человека. Многие врачи совершают ошибку, считая высокий титр антител в крови признаком болезни, пытаясь лечить его. По сути это означает попытку бороться с иммунитетом.

Но при лабораторной диагностике цитомегалии учитывается не только класс антител, но и их основные свойства: афинность и авидность. Они позволяют судить о давности инфицирования и о течении инфекционного процесса.

Для выявления специфических иммуноглобулинов сыворотки крови, которые появляются в ответ на проникновение в организм цитомегаловируса или повышение его биологической активности, методом ИФА определяли наличие предраннего белка — *Anti-Cytomegalovirus Immediate Early Antibody* (IEA). Антитела к предраннему белку IEA цитомегаловируса вырабатываются в организме человека на ранних сроках инфицирования или повышения биологической активности вируса после периода бессимптомного носительства.

Референсные значения:

— результат: отрицательно;
— коэффициент позитивности IgG: 0—0,99;
— коэффициент позитивности IgM: 0—0,99.

В результате проведенного исследования IgM к CMV обнаружены у 8 доноров (8,33 %), а IgG IEA и IgM IEA у 6 доноров (6,25 %) из всех исследованных образцов.

Таким образом, по данным серологического исследования 14,6 % доноров с кровью несут угрозу инфицирования цитомегаловирусом реципиентов.

При обследовании 96 доноров методом ПЦР (с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Ампли Сенс — CMV») у 3 доноров (3,12 %) выявили наличие генома ЦМВ в крови. Очевидно, из 14,6 % доноров крови, серопозитивных с угрозой инфицирования реципиентов, лишь

у части порог чувствительности ПЦР позволяет выявить геном вируса. Следует отметить, что более 20 лет тому назад M. Elfath et al. (1996) у серопозитивных доноров геном ЦМВ обнаружили в 15 % случаев. В то же время D. J. Greenlee et al, (2002) не обнаружили геном ЦМВ в компонентах крови 103 серонегативных и 250 серопозитивных доноров.

Таким образом, согласно нашим данным, 14,6 % первичных доноров несут реальную угрозу инфицирования цитомегаловирусом реципиента, а если учесть, что компоненты крови вводят больным пациентам, часто с супрессивным состоянием иммунной системы, то возможно развитие острого инфекционного процесса, который, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) может протекать в следующих клинических вариантах: цитомегаловирусная болезнь, пневмония, гепатит, панкреатит и другие болезни, вызванные цитомегаловирусом, а также цитомегаловирусный мононуклеоз и врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Анализ полученных данных свидетельствует о целесообразности тестирования донорской крови на герпесвирусы и, главным образом, на CMV методами ИФА и ПЦР с целью снижения частоты инфицирования реципиентов компонентами крови, которые можно отнести к группе риска. Дело в том, что CMV обычно вызывает асимптоматическую инфекцию, которая в течение всей жизни может протекать в латентной форме. Активация вируса происходит при снижении иммунного статуса, вызванного ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов или красного костного мозга, приемом стероидных, цитостатических препаратов, иммунодепрессантов.

B19-парвовирусная инфекция

Нами проведено обследование донорской крови на парвовирус B19 методами ИФА (тест-система recomWell parvovirus B19; microgen diagnostic, microgen GmbH, Германия) у 100 доноров крови: 65 мужчин и 35 женщин, из которых 71,4 % возрастной группы 18—21 год. Антитела к парвовирусу в ИФА были выявлены в 78 % случаев, ДНК вируса в ПЦР выявлена у 2 из 57 (3,5 %) обследованных с положительными результатами по данным ИФА.

Таким образом, парвовирусная инфекция широко распространена в популяции практически здоровых людей (наличие антител к вирусу у доноров в 78 %, в основном молодежь возрастной группы 19—21 год), при этом в 3,5 % случаев вирус обнаруживается в крови. Известно, что риск заражения парвовирусом B19 многократно увеличивается при использовании препаратов крови, приготовленных из пула плазмы [Baasner A. et al., 2003; Corcoran A. et al, 2004]. Как известно, спектр клинических проявлений B19-инфекции довольно разнообразен: бессимптомное течение, проявление в виде эритемы, боли в суставах, неиммунной водянки у плода, гематологические нарушения (периодиче-

ские апластические кризы и эритробластопении), эпилепсия, менингит, миокардит, дилатационная кардиомиопатия и аутоиммунный гепатит. Вирус B19 может играть определенную роль как сопутствующий фактор в патогенезе аутоиммунных состояний и тем самым обусловливать запуск одного из механизмов, приводящего к репродуктивным потерям [Chisaka H. et al., 2006; De Mendon M.C.L. et al., 2011].

На сегодняшний день показано, что B19-инфекция имеет выраженный эритроидный тропизм и резко разрушает клетки-предшественники эритроцитов.

Считают, что в механизме развития анемии при B19-инфекции главную роль играют белки вируса, приводящие к апоптозу клеток-предшественников эритроцитов [Ekman A. et al., 2007].

Таким образом, B19-инфекция, роль которой в патологии человека еще в начальной стадии изучения может быть значимой в гемотрансфузиологии и, особенно, в случаях переливания препаратов крови беременным.

HTLV-инфекция

Семейство ретровирусов из числа патогенных для человека включает ВИЧ-1, ВИЧ-2 и два Т-лимфотропных вируса — HTLV-I и HTLV-II. К сожалению, в нашей стране два последних вируса пока не привлекли должного внимание отечественных трансфузиологов, хотя вызываемый ими онкогенный процесс не относится к редкой патологии человека.

Используя тест-систему ИммуноКомб II HTLV I&II производства Орженикс ЛТД (Израиль) с чувствительностью 100 %, специфичностью 97 % (в России зарегистрирована в 2008 г.), позволяющую определить инфицированность HTLV-I и HTLV-2, мы обследовали 100 доноров крови. При этом у одного донора обнаружили HTLV-I. Учитывая, что это возбудитель Т-клеточного лейкоза/лимфомы и ассоциированной миелопатии/тропического спастического парапареза, характеризующегося прогрессирующим поражением спинного мозга, а в клиниках ВМедА переливается в среднем около 5000 доз компонентов донорской крови, то недооценивать этот факт опасно.

Папилломавирусная инфекция

Хотя вирус папилломы человека (ВПЧ) передается главным образом половым путем, но передача имеет место и при переливании крови и прочих медицинских процедурах. Но, несмотря на тот факт, что некоторые типы ВПЧ являются высокоонкогенными, в перечне противопоказаний к донорству вируса папилломы человека нет.

Учитывая, что свыше 70 % всей онкозаболеваемости женщин, связанной с ВПЧ, приходится на типы 16 и 18 [Serrano B., 2012], мы при обследовании крови первичных доноров на ВПЧ акцентировали внимание на эти два типа вируса. Для изучения распространенности ВПЧ была использована тест-система «АмплиСенс® ВПЧ 16/18-FL» для выявления типов 16 и 18 ВПЧ.

Из числа первичных доноров были обследованы 43 мужчины — курсанты высших военных заведений Санкт-Петербурга, возрастной группы 19—23 года, вирус был выявлен у 9 лиц (20,9 %).

По данным ряда авторов, у лиц возрастной группы 20—30 лет хотя бы раз в жизни имела место генитальная ВПЧ-инфекция, обычно длящаяся 0,5—3 года. При этом у 1—3 % женщин развивается онкопроцесс [Куевда Д. А. и др., 2009; Роговская С. И. и др., 2012; http://www.women-medcenter.ru/Vpch_oncogenniy].

Так как в литературе отмечается частое сочетание инфицирования ВПЧ и урогенитальными микоплазмами [Дроздова И. С., 2012], мы провели обследование группы доноров на урогенитальный микоплазмоз.

Микоплазменная инфекция

Микоплазмы — класс бактерий, одноклеточных микроорганизмов, не имеющих клеточной стенки, по всей видимости, являются наиболее простыми самостоятельно воспроизводящимися живыми организмами (объем их генетической информации в 4 раза меньше, чем у *Escherichia coli*).

Нами изучено распространение наиболее часто встречающихся среди населения возбудителей урогенитального микоплазмоза — *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*.

Так как ни один отдельно взятый лабораторный диагностический тест не имеет 100 % точности в определении микоплазм и уреаплазм, мы полагаем, что метод ПЦР с одновременным определением антител класса IgG и IgM методом ИФА позволяет получить наиболее точный результат.

Частоту распространения *M. hominis* и *U. urealyticum* изучили по данным обследования 63 первичных доноров. При этом у 8 (12,6 %) в крови выявлены микоплазмы, уреаплазмы или их сочетание. Из 8 доноров у 4 одновременно выявлен вирус папилломы человека.

Если в отношении потенциала урогенитальных микоплазм вызывать инфекционный процесс вопрос обсуждается, то микст-инфекция урогенитальные микоплазмы + вирус папилломы человека с позиций трансфузиологии заслуживает внимания. А это, по нашим данным, 6,3 % первичных доноров.

Глава 2
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Сегодня в науке описано около 2 млн видов животных, более 1,5 млн насекомых, примерно 0,5 млн видов растений, свыше 100 тыс. видов грибов и 40 тыс. видов простейших.

Пополнение биоразнообразия происходит в основном за счет насекомых, каждый год открывают до 2 тыс. новых видов. Пополняются новыми видами списки рыб, червей, грибов. Большинство специалистов склоняется к цифре 5—6 млн видов. Имеются географические закономерности видового разнообразия, например, для России оно постепенно возрастает с севера на юг. Самых больших для суши величин видовое разнообразие достигает в тропических дождевых лесах.

2.1. Демография и здоровье населения

Здоровье человека характеризуют некоторые факты.

За период от Римской империи до наших дней, по оценкам экспертов, численность населения планеты увеличилась в 1000 раз, количество пищевого продукта — в 100 раз.

В Европе на рубеже XIX—XX вв. люди не доживали до 40 лет; в 1955 г. ожидаемая продолжительность жизни от рождения составляла — 48 лет, в 1975 г. — 59 лет, в 1995 г. — 65 лет; между 1980 и 1995 г. ожидаемая продолжительность жизни увеличилась на 4,6 года (4,4 года для мужчин и 4,9 года для женщин). В 2018 г. в развитых странах Европы этот показатель достигает 80 лет, в России в 2015 г. женский пол доживал до 76,5 лет, а мужской пол — до 65,6 лет.

Идет постарение жителей планеты, к 2020 г. популяция людей старше 65 лет составит более 690 млн человек.

В 2025 г. более 60 % всех смертей будет приходится на людей в возрасте старше 65 лет и более 40 % — в возрасте старше 75 лет.

Смертность среди детей в возрасте до 5 лет снизилась с 19 млн в 1960 г. до 11 млн в 1996 г.

Около 5 млн детей, родившихся в развивающихся странах в 1995 г., умерло в течение первого месяца жизни.

На 140 млн родившихся за год приходится 4 млн детей с серьезными врожденными аномалиями.

Охват детей иммунизацией против шести основных детских заболеваний увеличился с 5 % в 1974 г. до 80 % в 1995 г. ; в последнее время глобальный охват вакцинацией установился на 85 % без значительных изменений за последний год, вместе с тем проблемы остаются; 1,5 млн случаев смерти можно было бы предотвращать путем улучшения глобального охвата иммунизацией. К примеру, в 2017 г. в 123 странах был обеспечен, по меньшей мере, 90 %-ный охват КДС3, хотя 19,9 млн детей в возрасте до одного года не были охвачены вакциной КДС3 [ВОЗ, 2018].

2.2. Роль инфекционных и паразитарных болезней в смертности населения

В начале XXI в. инфекционные и паразитарные болезни составили 43 % из 40 млн смертей в развивающихся странах; около 40 % смертей были обусловлены хроническими болезнями, такими как заболевания органов системы кровообращения, рак и заболевания органов дыхания.

Главной причиной смерти среди инфекционных болезней в начале XXI в. были острые инфекции нижних дыхательных путей, которые унесли жизнь 3,9 млн человек; от туберкулеза умерло 3 млн человек, от кишечных инфекций — 2,5 млн, от малярии 1,5—2,7 млн, около 1,5 млн людей умерло от ВИЧ/СПИД (в 2003 г. от ВИЧ-инфекции умерло 3 млн человек; за все врем пандемии к 2018 г. в мире было выявлено 76 млн человек, больных ВИЧ-инфекцией, из них половина умерло; примерно 37 млн человек живет с ВИЧ); средний возраст смерти от ВИЧ/СПИДа в России составляет 35—40 лет, в то время как средний возраст смерти от онкологических заболеваний — 60—70 лет, от сердечно-сосудистых заболеваний — 70—80 лет; в России каждый день умирают 80 ВИЧ-инфицированных.

Заболеваемость проказой снизилась за последние 15 лет на 82 %.

Среди 15 млн смертей от заболеваний органов кровообращения 7,2 млн связаны с ишемической болезнью сердца, 4,6 млн с инсультом, 0,5 млн с ревматическим поражением сердца и 3 млн с другими формами заболеваний сердца; идет интенсивный поиск возможного возбудителя болезней органов кровообращения, в частности, атеросклероза.

Табакокурение вызывает 3 млн смертей в год, главным образом, от рака легкого и заболеваний органов кровообращения, табак сокращает жизнь в среднем на 10 лет; среди умерших от рака легких 92 % — курильщики;

Число людей, больных диабетом, может вырасти со 135 до 300 млн к 2025 г., рост заболеваемости в развивающихся странах составит 200 % и только 45 % в развитых странах.

Почти половина из 6 млн смертей от онкозаболеваний в начале XXI в. была связана с раком легкого, желудка, кишечника, печени, молочной железы; около 85 % рака легкого у мужчин и 46 % у женщин связаны с курением; с курением связан каждый седьмой случай смерти

от рака; интенсивно разрабатывается вирусная теория рака, идет поиск и изучение онкогенных вирусов; вирус папилломы человека, передающийся половым путем, найден у 95 % больных раком шейки матки, вакцина против этого вируса уже создана; почти у 15 % больных раком имеются хронические инфекционные заболевания, наиболее значительные среди них вирусы гепатита В и С (рак печени); вирус человеческой папилломы (рак шейки матки); бактерия *Helicobacter pylori* (рак желудка).

Свыше 40 млн людей страдают эпилепсией, 29 млн — деменцией, 45 млн — шизофренией; во многих лабораториях мира идет поиск возможных возбудителей психических болезней, в 2018 г. установлено, что возбудитель болезни Альцгеймера — прион.

Растет число инфекционных болезней, ранее считавшихся соматическими:

— первичная карцинома печени — вирусы гепатита В и С;
— язва двенадцатиперстной кишки — *Helicobacter pylori*;
— цирроз печени — вирусы гепатита В и С;
— рак шейки матки — папилломавирус;
— некоторые миокардиопатии — трематоды Heterophyidae;
— болезнь Крейтцфельдта — Якоба — прион;
— саркома Капоши — вирус герпеса HHV-8;
— Т-клеточная лимфома и лейкемия — вирусы HTLV-I и II;
— некоторые виды артритов — боррелии, иерсинии;
— некоторые психозы — вирусы Борна;
— лимфома Беркитта — вирус Эпстайна — Барр.

Все большую озабоченность вызывают новые инфекции:

— 1976 г. — лихорадка Эбола (Заир);
— 1976 г. — криптоспоридиоз (США);
— 1980 г. — HTLV-1 (Япония);
— 1981 г. — СПИД (пандемия);
— 1982 г. — *E. coli* 0157:H7 (США);
— 1989 г. — гепатит С (СНГ);
— 1991 г. — Венесуэльская геморрагическая лихорадка (Венесуэла);
— 1994 г. — морбилливирус (Австралия) и др.

Великая французская революция ввела понятие «общественное здоровье», основными показателями которого являются рождаемость, смертность, материнская и детская смертность, ожидаемая продолжительность жизни. В мире основными причинами смерти являются болезни органов кровообращения, опухоли. Одна из ведущих причин — инфекционные болезни. По разным оценкам, 25—33 % смертности в мире связано с инфекционными и паразитарными заболеваниями и это без учета инфекционной природы ряда сердечно-сосудистых, нервных, гастроэнтерологических заболеваний. В начале XXI в., по данным ВОЗ, в мире умерло 55,8 млн человек (29,8 млн мужчин, 26,0 млн женщин), при этом по удельному весу 22,9 % составили инфекционные болезни (рис. 2.1). В структуре смерти от инфекционных болезней 5,58 % — респираторные инфекции, 5,56 % — инфекции нижних дыхательных путей, ВИЧ-инфекция, желудочно-кишечные инфекции, туберкулез (рис. 2.2).

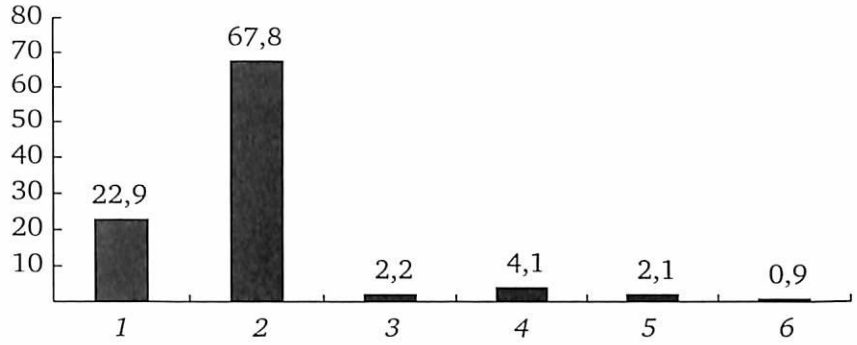


Рис. 2.1. **Причины смерти в мире в 2012 г. согласно учету по МКБ-10 [ВОЗ, 2016]:**
1 — инфекционные болезни; *2* — неинфекционные болезни; *3* — ДТП; *4* — травмы; *5* — утопление, самоповреждение; *6* — нападение

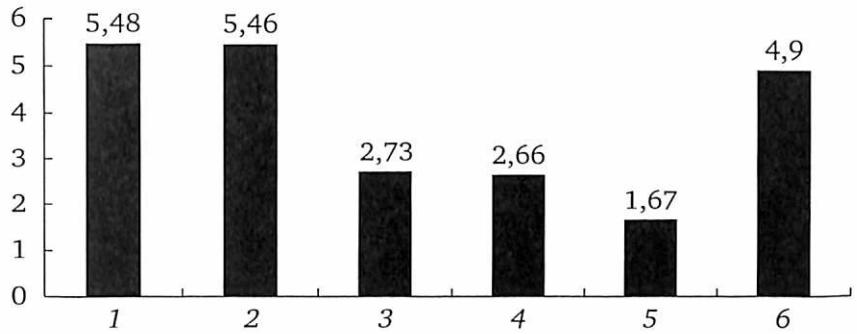


Рис. 2.2. **Ведущие инфекционные болезни в причинах смерти в мире в 2012 г. (% от всех умерших) [ВОЗ, 2016]:**
1 — респираторные инфекции; *2* — инфекции нижних дыхательных путей; *3* — ВИЧ/СПИД; *4* — желудочно-кишечные инфекции; *5* — туберкулез; *6* — прочие инфекции

Особенно высок удельный вес инфекционных болезней среди причин смерти детей раннего возраста. Большинство умерших от инфекций — жители африканского континента.

Общую проблему потерь человеческих жизней от инфекционной патологии в мире в начале XXI в. определяли острые респираторные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, ВИЧ-инфекция, желудочно-кишечные инфекции и туберкулез.

И сегодня инфекции процветают. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире острые кишечные инфекции переносят 2 млрд человек, ангины — 10 млрд. Около 2 млрд человек имели контакт с вирусом гепатита В. Не стихают ВИЧ-инфекция, гепатит С, малярия, туберкулез. Остаются самими распространенными острые респираторные заболевания.

Существующая статистика не отражает истинную ситуацию с инфекционными болезнями.

Наглядным примером «недоучета» болезней инфекционной природы в структуре общей заболеваемости является доля инфекционных и паразитарных агентов в этиологии рака (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Доля инфекционных и паразитарных агентов в этиологии рака (ВОЗ, 1993)

Локализация рака	Число новых случаев в год (тыс.)	Процент опухолей, вызванных инфекционной или паразитарной природой
Все локализации	10 053	15
Желудок	996	55
Шейка матки	529	83
Прочие локализации на наружных половых органах	39	80
Печень	527	82
Лимфомы	303	16
в том числе Беркитта	10	84
Лейкемия	275	1

В структуре инфекционных болезней значительную роль играют гемоконтактные инфекции. При этом большая часть их по разным причинам не обязательна для регистрации и тестирования на наличие их возбудителей в крови.

Конечно, достигнуты и ощутимые успехи в борьбе с инфекционными болезнями. Наибольшие достижения в профилактике инфекций связаны с применением эффективных вакцин. К примеру, до появления противокоревой вакцины ежегодно погибало в мире 7—8 млн детей из 135 млн заболевавших, в настоящее время погибает 1 млн из 42 млн заболевающих в год.

2.3. Современные проблемы распространенных инфекций

Все большую актуальность приобретает госпитальная инфекция. Этиологическими факторами развития госпитальных инфекций наиболее часто являются *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Так, *E. coli* высевается из мочи почти в 1/4 случаев инфекций мочеполового тракта. *S. aureus* выделяется почти из всех участков организма человека. При развитии септических осложнений коагулазонегативные стафилококки выделяются из крови почти в 2 раза чаще, чем *S. aureus*. *Enterococcus* наиболее часто выделяются при инфекциях мочевой системы, хирургических инфекциях и септических осложнениях. *Pseudomonas aeruginosa* выделяется почти в 1/10 случаев нозокомиальных инфекций. В последнее время среди нозокомиальных патогенов возрастает роль *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus*.

Трансплантация органов и тканей получает во всем мире все большее распространение. Но особенности ведения этих больных (операция, длительная иммуносупрессивная терапия) определяют высокую частоту развития инфекций. Так, данные по развитию инвазивных микозов при трансплантации различных органов (табл. 2.2) приводит N. Singh (2000).

Таблица 2.2

Частота инвазивных микозов при трансплантации органов

Трансплантируемый орган	Частота инвазивных микозов, %	Соотношение между грибами, %	
		Aspergillus	*Candida*
Почки	1,4—14	0—10	90—95
Сердце	5—21	77—91	8—23
Печень	7—42	9—34	35—91
Легкие или сердце + легкие	15—35	25—50	43—72
Поджелудочная железа	18—38	0—3	97—100

Еще одна актуальнейшая проблема и настоящего и будущего — *биотерроризм*. В общий фон роста насилия и терроризма свою лепту вносят и инфекции. Биотерроризм не сходит с повестки дня, по крайней мере, пять столетий. И хотя бактериологическое оружие, основанное на применении возбудителей особо опасных инфекций (чумы, сибирской язвы, геморрагических лихорадок и других), было запрещено Конвенцией 1972 г., новый век начался с обострения проблемы. В 1995 г. 134 государства подтвердили намерение осуществлять эффективный контроль за бактериологическим оружием, но Конвенция не оговаривает применимость биологического оружия нового поколения, например, *генетического*. Имеется несколько классов генов, которые становятся смертоносными после того, как встраиваются в клетку хозяина. Эти гены запускают в клетках синтез веществ белковой природы, разрушающих защитную и регуляторную системы, или просто крайне токсичных. Среди них онкогены, гены апоптоза; гены, способные включать в различных тканях синтез белков, вызывающих аутоиммунную реакцию; регуляторы, запускающие извращенные метаболические процессы (например, прион); генетические конструкции, кодирующие токсины белковой природы (рицин, токсины кобры, бледной поганки, ботулотоксин). Причем при использовании генетических конструкций, идентичных фрагментам человеческого генома, которые в определенных условиях вызывают заболевания, доказать внешнее воздействие вообще невозможно.

Современная технология обеспечивает создание однонаправленного биологического оружия, безопасного для агрессора, например на основе «медленных» и «спящих» вирусов с большими латентными периода-

ми. Возможно использование модифицированных возбудителей широко распространенных или особо опасных инфекций.

Сегодня сохранилась опасность традиционной бактериологической войны с использованием ряда известных и доступных для террористов микроорганизмов. Достаточно сказать, что смертность от оспы, вызванной штаммом *Variola major*, среди вакцинированных пациентов составляет 3 %, среди невакцинированных — 30 % (т. е. умирает каждый третий). После того как в 1980 г. Генеральная Ассамблея ВОЗ ратифицировала Декларацию о полной ликвидации оспы, большинство стран, проводивших вакцинацию начиная с первого года жизни каждые 5—7 лет, прекратили ее полностью. Следовательно, использование оспы в качестве бактериологического оружия несет колоссальную угрозу человечеству.

Возбудители заболеваний человека, животных и растений, которые могут быть применены в качестве биологического и токсинного оружия

Вирусы — возбудители:
— лихорадки денге, серотип I — IV;
— японского энцефалита;
— весенне-летнего клещевого энцефалита;
— энцефалита Сент-Луис;
— американского энцефаломиелита лошадей;
— венесуэльского энцефаломиелита лошадей;
— западного американского энцефаломиелита лошадей;
— лихорадки долины Рифт;
— натуральной оспы;
— желтой лихорадки;
— *геморрагических лихорадок*:
• геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Хантаан),
• Конго-Крымской геморрагической лихорадки,
• Омской геморрагической лихорадки,
• геморрагической лихорадки Ласса,
• геморрагической лихорадки Эбола,
• лихорадки Марбург,
• Аргентинской геморрагической лихорадки (Хунин),
• Боливийской геморрагической лихорадки (Мачупо);
— лихорадки Чикунгунья;
— лимфоцитарного хориоменингита;
— оспы обезьян;
— белой оспы;
— Кьясанурской лесной болезни;
— шотландского энцефаломиелита овец;
— энцефалита долины Муррей;
— энцефалита Росио;
— лихорадки Оропуш;
— энцефалита Повассан.
Риккетсии — возбудители:
— лихорадки Ку;
— траншейной лихорадки;
— сыпного тифа;
— пятнистой лихорадки Скалистых гор.
Бактерии — возбудители:
— сибирской язвы;
— бруцеллеза (мелитенсис, суис, абортус);
— холеры;
— дизентерии (шигелла);
— сапа;
— мелиоидоза;
— чумы;
— туляремии;
— брюшного тифа;
— орнитоза;
— ботулизма;
— газовой гангрены (Клостридиум перфрингенс);
— столбняка;
— болезни легионеров;
— энтерогеморрагического колибактериоза;
— псевдотуберкулеза.
Токсины:
— ботулинические;
— газовой гангрены (токсины Клостридиум перфрингенс);
— золотистого стафилококка;
— рицин;
— сакситоксин;
— дизентерийный;
— конотоксин;
— тетродотоксин;
— веротоксин;
— абрин;
— холерный;
— столбнячный;
— трихотеценовые микотоксины;
— микроцистин (циангинозин).

При взгляде на будущее настораживает тот факт, что с 1970 г. в подходах к антибактериальной терапии или создании новых вакцин успех не существенен. При этом следует учитывать, что на создание каждого нового лекарства требуется в среднем 12—20 лет. А финансирование научных исследований на создание новых этиотропных средств продолжает оставаться неадекватным. Весьма незначителен процент от всего глобального финансирования научных исследований, который в настоящее время приходится на поиски новых лекарств или вакцин, чтобы остановить ВИЧ-инфекцию, острые респираторные инфекции, диарейные болезни, малярию и туберкулез. По данным фармацевтической промышленности, необходимо затратить минимум 500 млн долл. США только для того, чтобы поставить на рынок один лекарственный препарат.

Таким образом, инфекционные болезни были опустошительны в прошлом, и сегодня несмотря на прогресс науки и техники они несут бóльшую смертельную угрозу человеческой жизни, чем война. Не только в прошлом (археологи обнаружили туберкулезные палочки в тканях мумий, где они сохранялись тысячи лет) и сегодня, но и, очевидно, в будущем самыми распространенными болезнями останутся острые респираторные инфекции, диарейные инфекции, инфекции, передающиеся половым путем, вирусные гепатиты, туберкулез, малярия. Во всяком случае, для развивающихся стран, которые испытывают те же проблемы, что развитые страны в прошлые эпохи, это справедливо. Пока сохраняются бедность и неадекватный доступ к медицинской помощи, инфекционные болезни будут серьезной угрозой жизни, в слаборазвитых странах Африки и Юго-Восточной Азии они и сегодня составляют половину всех причин смерти людей возрастной группы 0—44 года.

2.4. Гемоконтактные инфекции

В современном нестабильном мире с усложняющимся противостоянием и даже призывами к войне в научной медицине и практическом здравоохранении важно обратить внимание на гемоконтактные инфек-

ции. Но и в мирное время переливание крови позволяет спасти жизнь и улучшить здоровье при многих патологических состояниях. Поэтому ежегодно в мире собирается свыше 100 млн донаций крови, в России ежегодно переливают кровь 1,5 млн пациентам [Чечеткин А. В. и др., 2016]. Помимо того, и в мирное время донорство крови становится все более актуальной проблемой, что связано с ростом природных катаклизмов, нередко с сотнями и тысячами пострадавших, с глобализацией ситуации по травматизму, с политической нестабильностью в мире, обусловливающей постоянные локальные войны, нарастающим националистическим, религиозным и идеологически заданным терроризмом, с высокими показателями частоты хирургической помощи, часто требующей переливания компонентов крови пациентам, с нарастающей практикой использования препаратов крови для профилактики инфекционных болезней или иммуностимуляции.

Важнейшая проблема гемотрансфузиологии — предотвратить перенос реципиенту с донорской кровью возбудителей инфекционных заболеваний, что сложно в связи с недостаточным уровнем обследования крови и ее компонентов на наличие возбудителей бактериально-вирусно-грибковой природы и, что особенно важно, с недостаточной изученностью спектра возможных возбудителей инфекционных болезней. Подтверждением этому является беспрецедентный рост вновь открываемых этиологических факторов инфекций. В последние десятилетия список инфекционных болезней пополнился как за счет ранее неизвестных заболеваний, таких как вирусные геморрагические лихорадки, энтеротоксигенные и энтерогеморрагические эшерихиозы, иерсиниозы, ВИЧ-инфекция, кампилобактериоз, ряд вирусных кишечных болезней, холера Бенгал, вирусные гепатиты E, F и G, легионеллез, боррелиоз, болезни нервной системы, вызванные прионами, хантавирусный легочной синдром, так и этиологической расшифровки заболеваний, считавшихся неинфекционными (хронические гепатиты, язвенная болезнь, лимфома Беркитта, саркома Капоши, Т-клеточный лейкоз и некоторые другие опухоли).

К настоящему времени науке известны около 7 тыс. вирусов, но это лишь 7 % от всех вирусов, которые существуют в природе. Среди потенциально патогенных для человека вирусов выделены и классифицированы лишь 30 %.

По ряду причин в последние годы возрастает роль инфекций, вызванных условно патогенными возбудителями: герпетическая, цитомегаловирусная инфекции, пневмоцистоз, микоплазмоз, хламидиоз, токсоплазмоз, кандидоз. Все большую актуальность приобретает роль вирусов в этиологии онкозаболеваний.

Хотя сегодня полностью отказались от переливания цельной крови и перешли на переливание ее компонентов, но доказано, что с тромбоцитами возможна передача реципиенту вирусов гепатита B и C, ВИЧ, Зика, TT-вируса. Сохраняется угроза развития сепсиса при переливании тромбоцитов (1 на 50 000 переливаний) и эритроцитов (1 на 500 000 переливаний).

Важнейшей проблемой остается и тот факт, что существующие тест-системы даже в отношении к обязательным для тестирования вирусам в донорской крови (ВИЧ-инфекция, гепатиты B и C) не гарантируют 100 % обнаружения возбудителя в крови, поэтому отсутствует абсолютная возможность предвидеть исход гемотрансфузий. К примеру, из 60 документированных случаев заражения ВИЧ реципиентов кровь всех доноров была исследована на ВИЧ.

По статистическим данным, гемотрансфузионное инфицирование вирусом гепатита B составляет лишь 1,3 %, гепатита C — 1,0 %, но по оценкам трансфузиологов эти показатели существенно занижены [Солдатенков В. Е., 2014]. Объясняется это тем обстоятельством, что инфицирование реципиента происходит в одном лечебном учреждении — где проводилась гемотрансфузия крови и ее компонентов, а констатация факта болезни спустя месяцы или годы — в другом лечебном учреждении.

Все эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования системы инфекционной безопасности донорской крови.

Глава 3
ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Начавшаяся в 1981 г. пандемия ВИЧ-инфекции продолжается, за это время она охватила все страны мира. С момента начала эпидемии ВИЧ заразились 60 млн человек и 30 млн человек умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ.

Основные вехи изучения эпидемии болезни заложены уже в первые годы после регистрации болезни:

1981 г. — регистрация первого случая нового заболевания в США;

1982 г. — дано определение понятия «СПИД», патогенетический механизм и пути передачи, группы риска (МСМ (мужчины, практикующие секс с мужчинами), ПИН (потребители инъекционных наркотиков), реципиенты крови);

1983 г. — впервые выявлены гетеросексуальные эпидемии в Центральной и Восточной Африке;

1984 г. — начало регистрации случаев СПИДа в Западной Европе;

1985 г. — ВОЗ сформулировала определение случая СПИДа на основе клинических критериев для целей надзора в Африке;

1985 г. — одобрены первые лабораторные тесты, начато обследование донорской крови;

1985, 1986, 1987, 1993 гг. — совершенствование определения случая СПИДа с ведением лабораторных тестов, констатация пандемии и организация Глобальной программы по СПИДу;

1987 г. — одобрение министрами здравоохранения стран Африки дозорного сероэпидемиологического надзора на основе несвязанного анонимного тестирования и дальнейшее его широкое распространение в развивающихся странах;

1988 г. — в США начато анонимное несвязанное тестирование отдельных подгрупп населения (остатки образцов крови, взятых для других исследований);

1988, 1989 гг. — в России выявлены случаи внутрибольничных заражений в детских стационарах, начато скрининговое обследование на ВИЧ отдельных групп населения;

1989 г. — выпущено руководство ВОЗ по дозорному серологическому надзору;

1996 г. — создание рабочей группы ЮНЭЙДС (Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД)/ВОЗ по надзору за ВИЧ/СПИД/ИППП,

ежегодные глобальные статистические обзоры, разработка методик по прогнозированию и оценке последствий эпидемии;

1999—2000 гг. — рекомендации ВОЗ/ЮНЭЙДС по второму поколению эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, рекомендации по надзору за инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

В 1999 г. ВИЧ-инфекция входит в основные пять причин смерти в мире от инфекционных болезней. В этот год умерло (млн человек) по причине:

— ОРВИ — 4,5;
— туберкулеза — 3,1;
— ВИЧ-инфекции — 3,0;
— малярии — 2,2;
— вирусного гепатита — 1,1.

Начало XXI в. ознаменовалось широкомасштабной эпидемией ВИЧ-инфекции в бывших странах Советского Союза, связанной с эпидемией инъекционной наркомании среди молодежи. В России с 1993 по 2002 г. число больных выросло в 1000 раз. В 2015 г. ЮНЭЙДС признала Россию лидером в мире по уровню распространения ВИЧ среди населения.

В первое десятилетие XXI в. идет интеграция надзора за ВИЧ в надзор за туберкулезом и, наоборот, интеграция исследовательских методов в надзор за ВИЧ: слежение за генотипической принадлежностью циркулирующих штаммов, выявление резистентных к антиретровирусным препаратам форм, серологический алгоритм тестирования для выявления недавних сероконверсий.

В июне 2011 г. в штаб-квартире ООН в Нью-Йорке состоялось заседании Генеральной Ассамблеи ООН по СПИДу. В ходе встречи высокого уровня они обсудили пути активизации борьбы с вирусом иммунодефицита, первый случай которого был выявлен 30 лет назад. К этому времени в мире насчитывалось 34 млн ВИЧ-инфицированных лиц, СПИД унес почти 30 млн жизней, ни одна страна не избежала страшных последствий этой пандемии. Вместе с тем отмечено, что антиретровирусная терапия позволяет не только сохранить жизнь людям, но и предупредить новые случаи ВИЧ-инфекции. Результаты клинических испытаний показали, что если человек, живущий с ВИЧ, придерживается эффективной схемы антиретровирусной терапии, то риск передачи вируса его или ее неинфицированному партнеру может быть снижен на 96 %. В результате проведенной работы в период с 2001 по 2009 г. глобальные показатели числа новых случаев ВИЧ-инфекции сократились почти на 25 %. В Индии заболеваемость ВИЧ снизилась более чем на 50 %, а в Южной Африке — более чем на 35 %. Инвестиции в противодействие ВИЧ в странах с низким и средним уровнем доходов возросли почти в 10 раз в период с 2001 по 2009 г. — с $1,6 млрд до $15,9 млрд.

В этот период характерны высокие региональные различия в показателях заболеваемости, идет стремительный рост числа новых ВИЧ-инфекций в Восточной Европе, на Ближнем Востоке и в Северной Аф-

рике. На молодых людей приходится около 40 % всех новых случаев ВИЧ-инфекции, регистрируемых среди взрослых (старше 15 лет). Африка к югу от Сахары остается наиболее затронутым регионом, где проживает 67 % всех людей, живущих с ВИЧ, и зарегистрирован 91 % всех новых случаев инфекции среди детей. В результате эпидемии более 14 млн детей в Африке к югу от Сахары стали сиротами.

В России эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает развиваться, хотя и не так быстро, как в конце 1990-х и начале 2000-х гг. В период с 2001 по 2003 гг. ежегодное число впервые регистрируемых случаев ВИЧ снизилось (с пикового значения — 87 000 до 34 000 случаев), однако после этого снова начало расти. В 2008 г. было официально вновь зарегистрировано 53 687 больных ВИЧ-инфекцией, а общее число случаев ВИЧ, зарегистрированных в стране, составило к 31 декабря 2008 г. 470 689 человек (0,3 % населения).

Согласно данным Федерального центра СПИД, к началу 2014 г. число зарегистрированных инфицированных ВИЧ составило 798,8 тыс. человек, в том числе количество зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией в 2013 г. увеличилось на 10,8 %. За время эпидемии в стране к 31 декабря 2013 г. умерло по разным причинам 153, тыс. ВИЧ-инфицированных, в том числе 22,3 тыс. за 2013 г. По экспертным оценкам, в действительности было инфицировано от 950 тыс. до 1,4 млн россиян.

В 2017 г. по официальным даным было вновь выявлено 104 402 инфицированных ВИЧ, показатель заболеваемости составил 71,1 случаев на 100 тыс. населения страны [https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2017.html]. На начало 2018 г. общее число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных за все годы наблюдения составило 1,2 миллиона (1 220 659) человек из них умерли 276 660 чел. [https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2017.html].

ВИЧ-инфекция затрагивает преимущественно граждан репродуктивного возраста. Свыше 90 % новых случаев ВИЧ-инфекции в первое десятилетие текущего века приходилось на лиц 15—30 лет и каждый 25-й в этой возрастной категории был инфицирован ВИЧ. Большинство больных относились к социальным группам, практикующим рискованное поведение. Однако, начиная с 2006 г. вирус перешел в среду благополучного населения, ежегодно стала увеличиваться доля женщин в общей численности ВИЧ-инфицированных, а наиболее пораженной стала возрастная группа 30—35 лет.

В 2014 г. ЮНЭЙДС сформулировала задачи по борьбе с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вошедшую в обиход как «Стратегия 90—90—90», согласно которой к 2020 г. 90 % людей, живущих с ВИЧ, должны знать свой ВИЧ-статус, 90 % людей с диагнозом ВИЧ — получать антиретровирусную терапию (АРВТ) и 90 % из них должны иметь неопределяемый уровень вируса в крови.

На начало 2019 г. только 53 страны регулярно представляют отчеты о своем прогрессе в борьбе с эпидемией ВИЧ (13 стран Европы, 15 — Северной и Южной Америки, 15 из Азии, 9 из Африки и Австралия), где живут 54 % ВИЧ-положительных со всего мира. К достижению поставленной ЮНЭЙДС цели ближе всего Швеция (90 % людей с ВИЧ выявлены, 86 % получают АРТ и 78 % добились неопределяемой вирусной нагрузки), четыре государства (выявили 90 % людей, живущих с ВИЧ (Дания, Казахстан, Румыния и Италия)). Помимо того Камбоджа, Соединенное Королевство, Швейцария, Дания, Руанда и Намибия достигли 70—80 % в показателях «охват АРВТ» и «неопределяемая вирусная нагрузка в крови». В России за время эпидемии на 1 ноября 2018 г. зарегистрировано больше 1,3 млн инфицированных ВИЧ, из которых 308,0 тыс. умерли, живущих с ВИЧ было 998,0 тыс., число которых растет на 200—300 в день [Покровский В. В., 2019. https://www.interfax.ru/interview/639397].

Ситуацию по ВИЧ-инфекции в мире характеризуют такие показатели: с 2000 по 2016 г. число новых случаев заражения сократилось на 35 %, смертей, связанных с ВИЧ — на 28 %. В России за это же время число новых случаев увеличилось на 60 %.

3.1. Этиология ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека (HIV — *Human Immunodeficiency Virus*, ВИЧ) открыт в 1983 г., т. е. через 2 года после того, как выявлены больные с характерной клиникой.

На сегодня известны следующие вирусы, вызывающие иммунодефициты:

— вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1), распространенный в основном в Америке, Европе, центральных, восточных и южных районах Африки;

— родственный обезьяньим вирус подгруппы западно-африканских Т-лимфотропных ретровирусов (ВИЧ-2), выделенный группой Л. Монтанье в 1986 г. от больных СПИД африканцев из Гвинеи;

— в 2011 г. выделен новый вариант ВИЧ — A3/02, который в 2013 г. обусловил эпидемию, причем СПИД развивается в течение пяти лет, что на 2—2,6 года быстрее, по сравнению с предшествующими штаммами 1 и 2.

Большинство ученых придерживается зоонозного происхождения ВИЧ. По мнению авторов, в пользу этой теории говорит тот факт, что пробел в структуре и свойствах между вирусами иммунодефицита обезьян и человека уже частично заполнен сходными вирусами HTLV-4, ВИЧ-2, а также недавно открытым ВИЧ-3.

Родственные ВИЧ-вирусы находят у кошек, баранов, коз, лошадей, быков, они не способны вызвать заболевание у человека. Эти вирусы тем ближе между собой, чем эволюционно ближе животные. Так, наиболее

близки друг к другу вирусы, заражающие овец и коз, человека и обезьян. По данным ретроспективного анализа, выявившего антитела к ВИЧ-1 в сохранившихся сыворотках крови больных, первые случаи инфицированности людей наблюдались в Африке в 1959 г., в США — с 1977 г.

На 7-й конференции по ретровирусам (Сан-Франциско, 2000) были представлены результаты уникального исследования, выполненного на суперкомпьютере в Лос-Аламосе (США). Используя компьютерную модель и сложнейший статистический анализ, было показано, что ВИЧ образовался в период с 1910 г. по 1950 г., вероятнее всего — в 1930-е гг.

Как полагает большинство ученых, ВИЧ-1, доминирующий в США, Европе и многих развивающихся странах Африки, произошел от вируса иммунодефицита обезьян (*Simian immunodeficiency virus* — SIV), преодолев видовой барьер и проникнув в популяцию людей. Сторонники наиболее популярной теории происхождения ВИЧ считают, что вначале ВИЧ попал к охотникам, которые добывали в Африке шимпанзе для использования их мяса в пищу. Хотя нет прямых доказательств о времени первых случаев заражения человека ВИЧ, бесспорно доказано, что первый документированный случай ВИЧ-инфекции у человека относится к мужчине, который умер в Бельгийском Конго в 1959 г.

Все медленные вирусы вызывают хронически протекающую медленную инфекцию. Внедряясь внутрь генетического аппарата (хромосомы) зараженной клетки, несмотря на ничтожно малое количество зараженных животных, эти вирусы находятся среди данного вида длительное время. При этом вирус передается потомкам вертикально. Такая стойкость не возможна для вируса, вызывающего острую инфекцию, способную быстро убить зараженное животное.

Причиной эпидемии ВИЧ-инфекции могли быть мутация вируса (вследствие чего он стал более патогенным) или социальные перемены на планете, а именно, усиление миграции населения, путешествия, свобода нравов, распространение наркотиков, широкое применение инъекций и переливаний крови, а также — глубокие перемены в Африке, ее переход к городской жизни.

ВИЧ (HIV) — представитель семейства ретровирусов, относится к подсемейству лентивирусов (медленных вирусов). Зрелый вирион имеет диаметр около 100 нм.

Большинство ретровирусов распространены среди позвоночных, но они также распространены и среди беспозвоночных (табл. 3.1).

Таблица 3.1

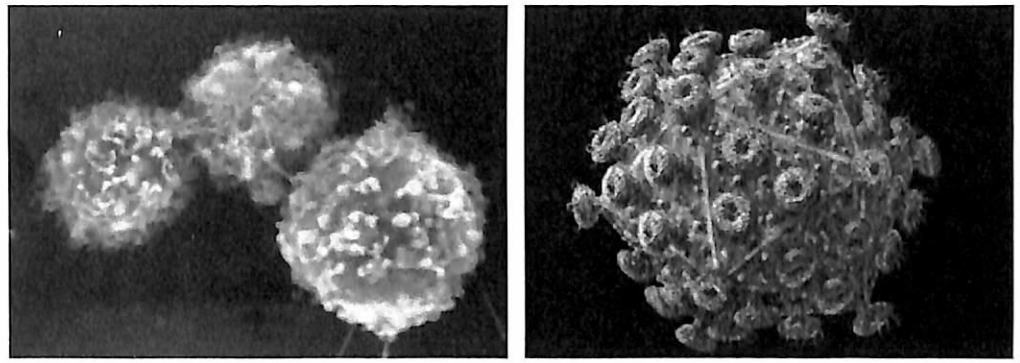
Таксономия ретровирусов

Род	Типы
Птичий тип С ретровирусов	Вирус лейкоза птиц (ALV)
Бычий -HTLV ретровирус	Вирус лейкемии быков (BLV)
Lentivirus	Вирус иммунодефицита человека (HIV-1, 2, 3)

Окончание табл. 3.1

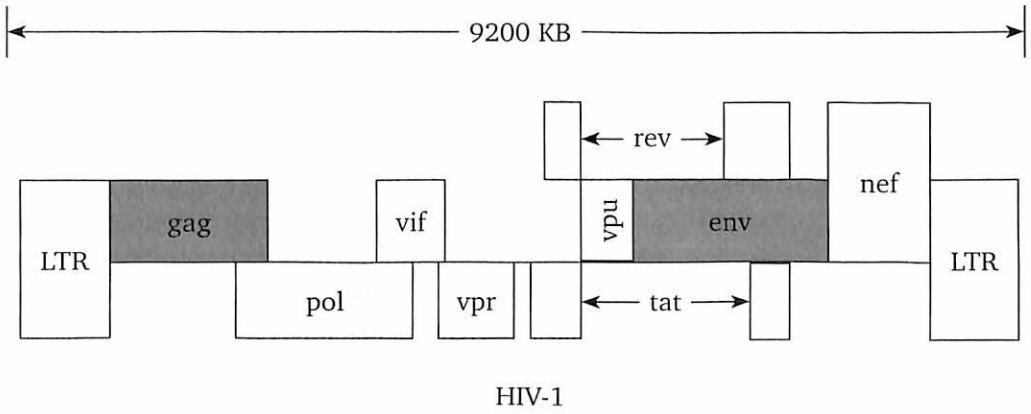
Род	Типы
Тип B ретровирусы млекопитающих	Вирус опухоли молочной железы мышей (MMTV)
Тип C ретровирусы млекопитающих	Вирус лейкемии крыс (MLV)
Spumavirus	Человеческий Spumavirus (HSRV)
Тип D ретровирусы	Mason-Pfizer вирус обезьян (MPMV)

ВИЧ-1, вызвавший пандемию, представлен оболочкой, матриксным слоем, оболочкой нуклеотида, геномной РНК, в которую включены фрагмент комплекса интеграции и нуклеопротеиды, а также латеральные тельца. Вид ВИЧ в электронном виде и схематичное его изображение представлены на рис. 3.1 и 3.2.



а *б*

Рис. 3.1. **Вирус иммунодефицита человека:**
а — ВИЧ в электронном микроскопе.
http://900igr.net/prezentacija/meditsina/nevrologicheskie-projavlenija-pri-vich-infektsii-i-spide-235370/vich-v-elektronnom-mikroskope-24.html;
б — схематичное изображение ВИЧ. http://www.myshared.ru/slide/217784/



HIV-1

Рис. 3.2. **Схема генома ВИЧ-1**
http://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/html/Genetic_RNA8C-Retroviruses-Mechanism_Of_Replication.htm

Наружная мембрана вируса пронизана собственными белками (оболочечные белки) gp 41 и gp120 (получившими название от слова «*glicoprotein*») с молекулярной массой 41 и 120 kD. Эти белки образуют 72 отростка на поверхности мембраны вируса, каждый состоит из 3 молекул gp120. Молекулы gp120 могут отрываться от вирусной частицы и с током крови поступать в ткани, что имеет существенное значение в патогенезе ВИЧ-инфекции. Стержневая («коровая») оболочка состоит из белка p17, оформленного в виде двенадцатигранника и расположена на небольшом расстоянии p24, имеет форму полого конуса с открытым верхом и зазубренной нижней частью. Внутри нуклеоида, оболочка которого построена из молекул белка p24, заключены геном вируса (две молекулы РНК), белок с молекулярной массой 7 kD и комплекс ферментов: обратная транскриптаза, РНКаза, протеаза. Геном ВИЧ состоит из 9749 нуклеотидов и включает в себя 11 генов, которые осуществляют контроль за экспрессией регулирующих структур (LTR). В N-концевой части трансмембранного белка gp41 оболочки ВИЧ содержится пептид слияния (*fusion peptide*), играющий кардинальную роль слияния оболочки вируса с клеткой-мишенью.

Геном ВИЧ помимо двух длинных концевых повторов (LTR), состоит из 3 *структурных* (gag — *group-specific antigens*, pol — *polymerasae*, env — *envelope*), характерных для всех ретровирусов, и 6 *регуляторных* генов (tat — *transactivator of transcription*, rev — *regulator of expression of virus proteins*, vif — *virion infectivity factor*, nef — *negative regulatory factor*, а также vpr, vpu для ВИЧ-1, vpx для ВИЧ-2 с малоизученной функцией).

Ген tat наиболее активный положительный регулятор, активирующий все гены, обеспечивающий усиление в 1000 раз репликацию вируса путем активации других вирусных генов. Он также регулирует экспрессию клеточных генов, отвечает за синтез белка трансактиватора (14 К).

Ген rev избирательно активирует синтез структурных белков вируса, ответствен за умеренную репликацию вирусных частиц. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции ген rev замедляет синтез регуляторных белков.

Ген nef — негативный регулятор, угнетающий все гены, а также кодирует белок P17, при взаимодействии с LTR замедляет транскрипцию вирусных геномов, обеспечивая равновесие между вирусом и организмом.

Ген vif кодирует белок p23, который ответственен за эффективное заражение вирусом других клеток, не несущих CD4-структуры (В-клетки, ЦНС).

Vpr-ген и Vpu-ген еще недостаточно изучены.

Каждый регуляторный ген посредством собственного белка воздействует на другие регуляторные и структурные гены, а по принципу обратной связи еще и на себя. Синхронная функция tat и nef обусловливает взвешенную репликацию вируса, не приводящую к гибели инфицированной вирусом клетки. Подобная форма генетической регуляции

может быть адаптивным признаком ретровирусов, хозяевами которых являются виды с длительным сроком жизни (человек, приматы).

Структурные гены gag, pol и env обеспечивают синтез белков вириона (табл. 3.2), гены оболочки (env) кодируют трансляцию белка-предшественника оболочки вируса gp160, в дальнейшем расщепляющегося на gp 120 и gp41;

— группоспецифические гены (gag) кодируют трансляцию белка — предшественника внутренней части вируса (нуклеотида и матриксный) с молекулярным весом 55 кD, расщепляющегося на p24, p7, p13, p15, p17/18;

— ген pol — кодирует ферментные системы вируса, обратную транскриптазу (p66/51), интегразу (p31/33), рибонуклеазу H (p15).

Один из ключевых ферментов вируса — обратная транскриптаза (ревертаза), она обладает несколькими видами ферментативной активности:

— ДНК-полимеразная, проявляющаяся в синтезе одноцепочечной ДНК, комплементарной вирусной РНК;

— рибонуклеазная, проявляющаяся в расщеплении исходной РНК с последующим синтезом второй цепи ДНК на матрице первой;

— интегразная, проявляющаяся во встраивании проникшей в ядро клетки вирусной ДНК в хромосомную ДНК.

Таблица 3.2

Гены ВИЧ-1 и кодируемые ими белки

Гены	Функции белков	Кодируемые белки
	Структурные	
gag	Белки ядерные	p17, p24, p7, p55
pol	Ферментные системы	p11, p66.51, p32
env	Оболочечные белки	gp41, gp120
	Регуляторные	
tat	Позитивный регулятор	p14/16
rev	Избирательный регулятор	p19
nef	Негативный регулятор	p27
vif	Фактор инфекционности	p23
vpr	Реактиватор вируса	p14
vfu	Сборка вирусных частиц	p16

В результате функциональной активности обратной транскриптазы образуется провирус, который длительно сосуществует с клеткой и передается во все дочерние клетки при делении.

Белки вириона в организме инфицированного человека определяют иммунный ответ с синтезом иммуноглобулинов.

ВИЧ-1 в зависимости от строения фрагментов гена env имеет субтипы (клайды) A, B, C, D, E, F, G, H, J и др. а также O (от *outlier* — в стороне). Субтипы A-H составляют группу M (major), в конце минувшего столетия доминирующую на земле, причем почти половину составлял субтип C. С 1990 г. шел рост распространенности субтипа E. Появились

рекомбинатные варианты вируса. В России идет быстрое распространение генетического варианта А ВИЧ-1, сохраняющего инфекционность в растворах наркотиков.

Прослеживается определенная географическая зависимость распространения отдельных субтипов ВИЧ.

ВИЧ отличает исключительно высокая генетическая изменчивость, частота генетических ошибок при репликации составляет 10^4—10^5 ошибок/на ген/на цикл репликации. Иными словами, ни один ВИЧ, содержащий 10^4 нуклеотидов в длину, не производит при репликации вирион, в точности повторяющий родительский. Высокая генетическая изменчивость реализуется в вариабельности антигенных и биологических свойств изолятов. Это во многом связано с продуктом гена env вируса — gp120, вариабельность аминокислотной последовательности которого составляет 5—20 % для изолятов одного субтипа и 25—35 % для разных субтипов. Особенно вариабелен участок gp120, образующий петлеобразный домен, получивший название V3-петли, состоящий из 35 аминокислот и к которому вырабатывается 80—95 % всех нейтрализующих антител.

Исключительная генетическая изменчивость позволяет вирусу выжить в инфицированном организме, ибо всегда в огромном пуле найдется вирус, способный к эволюционному отбору.

Наряду с генетическими особенностями ВИЧ-1 имеет фенотипические различия. Так, у ВИЧ-инфицированных по репликативной активности выделяют а) rapid/high — высокоинфекционные, эффективно реплицирующие изоляты и б) slow/low — низкоинфекционные, слабо реплицирующие изоляты. По характеру цитопатического действия изоляты классифицируют: на а) низко реплицирующиеся, не способные к образованию синцития; б) высоко реплицирующиеся, не образующие синцитий (НСО) и в) высоко реплицирующиеся, образующие синцитий (СО). По тропизму классифицируют лимфоцитотропные изоляты (разгар болезни) и моноцитотропные (начальные этапы болезни).

Прогрессирование ВИЧ-инфекции связано с тропизмом вируса к Т-хелперам (CD4-клеткам), способностью индуцировать синцитий и/или с высокой репликативной активностью. Мутации в гене env определяют переход изолятов НСО в СО. Переход в СО начинается при снижении CD4+ клеток до 400—500 в 1 мкл. При появлении СО-вариантов изолятов HIV дальнейшее падение уровня CD4+ клеток идет прогрессивнее. В стадии СПИД СО-варианты изолятов выявляются у 1/2 больных, следовательно, и НСО могут обусловить формирование терминальной стадии и смерть больного. Мутации в гене pol обеспечивают у HIV формирование резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. Быстрое уменьшение CD4+ лимфоцитов связано с более высоким уровнем репликативной активности HIV, как образующих, так и не образующих синцитий.

Инфекционный процесс при заражении ВИЧ носит последовательный, фазовый характер: а) проникновение вируса через слизистую обо-

лочку половых путей или непосредственное поступление в кровоток, б) связывание вириона с поверхностью клетки, слияние мембраны клетки и вириона, обеспечивающее проникновение вируса внутрь, в) высвобождение нуклеоида и геномной РНК вируса, г) интеграция генома вируса в геном инфицированной клетки, д) латентная фаза, е) фаза активации транскрипции с ДНК провируса и последующая трансляция белков вируса, наработка всех компонентов вируса и формирование новых (дочерних) вирионов, ж) их высвобождение из клетки, сопровождающееся цитопатическим эффектом для инфицированной клетки. Весь каскад этих превращений начинается со связывания вириона с поверхностью клетки-мишени. Это обеспечивается как специфическими, т. е. через специфический для вириона рецептор (молекула CD4), так и неспецифическими, т. е. независящими от наличия CD4 компонентами. Высокая плотность CD4 на поверхности Т-хелперов определяет их преимущественное поражение при ВИЧ-инфекции. Плотность рецепторов — величина не постоянная, она зависит от функционального состояния клетки и при активации ее возрастает. Поэтому неактивированные CD4+-лимфоциты более устойчивы к вирусу. Иными словами одни субпопуляции CD4+-лимфоцитов лучше обеспечивают рецепцию ВИЧ по сравнению с другими.

Процесс инфицирования клетки вирусом осуществляется в две фазы: прикрепления и слияния. Прикрепленный через gp120 к рецептору CD4 клетки-мишени вирус белком gp41 оболочки сливается с мембраной клетки. Дальнейшее проникновение вируса в клетку осуществляется, очевидно, и путем эндоцитоза, и через плазматическую мембрану. В процессе инфицирования клетки белок ВИЧ gp41 обеспечивает не только слияние вирусной мембраны с мембраной клетки, но также определяет слияние мембран соседних инфицированных клеток с образованием одной многоядерной синцитиальной клетки (синцитий), обреченной на гибель, продолжительность жизни синцитиальных клеток не превышает 3—7 дней. Вирулентность ВИЧ коррелирует с возможностью образовывать синцитий.

В цитоплазме клетки-мишени информация с вирусной РНК переписывается на ДНК с помощью обратной транскриптазы с образованием в конечном итоге промежуточной двухнитевой линейчатой ДНК, которая транспортируется в ядро клетки, там приобретает кольцевую форму и интегрирует с ядром клетки, превращаясь в ДНК-провирус. Интеграция осуществляется под влиянием фермента интегразы, взаимодействующей с концевыми последовательностями LTR. Характерная и отличительная особенность ВИЧ от других ретровирусов — сохранение части ДНК в неинтегрированном состоянии, эта ДНК самостоятельно функционирует как репликон. Таким образом, в организме зараженного ВИЧ находится в двух вариантах. Заражение происходит зрелым вирусом, геном которого представлен РНК. В клетках инфицированного человека на геномной РНК, как на матрице синтезируется провирус с помощью особого вирусного фермента — обратной транскриптазы.

ДНК-провирус выполняет в свою очередь функцию матрицы для синтеза информационной РНК. С последней транслируются вирусные белки и транскрибируется полноразмерная геномная РНК для новых вирионов. Репликация вируса начинается, когда длинные концевые повторы (LTR) инициируют транскрипцию вирусных генов. При этом идет синтез РНК-копии провируса, часть их служит генетическим материалом новых вирусных частиц, часть РНК используются как матричные мРНК для производства структурных белков и ферментов, которые войдут в состав новых вирионов. Синтез белков производит инфицированная клетка, каждый вирион собирается из множества копий двух различных белковых молекул в соотношении 20 : 1. Из них формируется капсула, окружающая РНК и ферменты в зрелом вирионе. При отпочковании от клетки вирус окружается частью клеточной мембраны.

Заканчивается морфогенез цитопатическим действием ВИЧ, которое может быть выражено: а) прямой деструкцией и цитолизом инфицированной клетки, б) синцитиеобразованием, т. е. слиянием мембран инфицированных и неинфицированных клеток, имеющих CD4, в силу чего клетки теряют свои физиологические функции, в) хронической инфекцией без выраженного цитолиза (дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, нейроны), г) патогенным эффектом отдельных белков ВИЧ (около половины гликопротеина gp120, синтезируемого в клетке, идет не на построение новых вирионов, а проникая во внеклеточную среду, связываются с CD4, преимущественно неинфицированных ВИЧ клеток, обусловливая этим инактивацию иммунокомпетентных клеток, в частности Т4 (CD4+)-лимфоцитов.

D. Ho (1996) приводит следующую динамику жизненного цикла ВИЧ (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Клеточная и вирусная динамика ВИЧ

Характеристика	Показатели
Жизненный цикл инфицированной клетки	22 дня
Полная ВИЧ-1 продукция	10,3 × 10 вирионов в день
Минимальная продолжительность жизненного цикла	1,2 дня
ВИЧ-1 in vitro	
Длительность жизни вируса в плазме	0,3 дня
Внутриклеточная фаза	0,9 дня
Среднее время, необходимое ВИЧ-1 для продукции новой генерации	2,6 дня

В настоящее время идет интенсивное изучение структуры ВИЧ-1, патогенеза и морфогенеза, терапии и разработка вакцин. Отрабатываются возможности этих исследований на экспериментальных животных.

Более того, идут исследования по возможности использования вируса в генотерапии. Так, американские ученые из Университета Калифорнии I. Chen et al. (2005) получили ВИЧ, который за счет отсутствия

антигенов, вызывающих заболевание, безопасен для организма человека, но способен распознавать раковые клетки. Удалив оболочку вируса, они лишили его антигенов, позволяющих соединяться с клетками иммунной системы, имеющими CD4. Поместив нуклеоид (генетический материал вируса) в оболочку от другого вируса, за счет антигенов новой оболочки добились способности модифицированного вируса распознавать раковые клетки, на поверхности которых находится маркер Р-гликопротеин. Если в такой вариант вируса ввести ген, убивающий раковые клетки, то решается вопрос генотерапии рака. Следовательно, подобный сконструированный вариант ВИЧ выступает в качестве носителя нужного гена, отсутствие подобного носителя на сегодня тормозит внедрение генотерапии рака. Первые опыты с мышами, больными меланомой с метастазами в легкие, показали, что модифицированный ВИЧ с кровью поступал в легкие, где внедрялся в клетки опухоли.

Большинство эпидемиологов предполагает, что распространение ВИЧ-2 еще только начинается. ВИЧ-2 передается теми же путями, что и ВИЧ-1. Вирус выделен как от лиц с клинически выраженным СПИДом, так и от бессимптомных носителей. Считается, что ВИЧ-2 передается преимущественно путем гетеросексуальных половых связей. При обследовании различных групп населения было выявлено, что число сероположительных результатов к ВИЧ-2 было в 10—15 раз больше среди работниц коммерческого секса, чем среди других групп населения. В странах Западной Африки число сероположительных с антигенами ВИЧ-1 лиц было значительно ниже, чем с таковыми ВИЧ-2. В то же время ВИЧ-2 почти отсутствует в центральноафриканских странах.

Как показало наблюдение за работницами коммерческого секса в течение трех лет, ВИЧ-2-инфекция развивается значительно медленнее, чем при инфицировании ВИЧ-1 — через 3 года после выявления серопозитивности к ВИЧ-2 не было выраженных лимфаденопатией или СПИДа, что, очевидно, связано с меньшей вирулентностью ВИЧ-2.

ВИЧ-2 не передается столь легко, как ВИЧ-1, но, так как основным путем передачи является гетеросексуальный, в 40 % семей были сероположительны оба супруга. В то же время нет данных за вертикальную передачу ВИЧ-2, не наблюдалась также передача инфекции вследствие кормления грудью. Большинство серопозитивных детей инфицировано при переливании крови.

Изучение клинической картины показало, что ВИЧ-2-инфекция развивается медленнее, чем ВИЧ-1, хотя симптоматика СПИД, вызванного ВИЧ-2, в целом не отличается от симптоматики СПИДа, вызванного ВИЧ-1. У больных наблюдается резкое снижение количества циркулирующих CD4-лимфоцитов. Течение болезни более благоприятное, у инфицированных ВИЧ-2 даже через 3 года не было выраженных лимфаденопатией или СПИДа.

Существующие лизатные диагностические системы ИФА, предназначенные для диагностики ВИЧ-1, позволяют также распознать инфекцию ВИЧ-2 в 82—84 % случаев, поскольку антигены, кодируемые генами gag

и pol, обнаруживают значительную гомологию. Перекрестные реакции могут наблюдаться не только в ИФА, но и в иммуноблоте. Реже перекрестные реакции имеют место при использовании конкурентного ИФА.

3.2. Эпидемиология

Пандемия ВИЧ-инфекции официально началась в 1981 г. , ее отправной точкой стала статья сотрудников Центра по контролю и профилактике болезней — CDC (Атланта, США), посвященная чрезвычайно редкому сочетанию пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у молодых мужчин-гомосексуалистов:

— зимой 1980—1981 гг. в госпиталь Нью-Йоркского университета поступили 5 больных пневмоцистной пневмонии и 28 больных саркомой Капоши;

— весной 1981 г. врачи Лос-Анджелеса выявили группу больных со злокачественной формой пневмоцистной пневмонии, которая была зарегистрирована у молодых людей-гомосексуалистов.

Внимание врачей привлекло то обстоятельство, что, если при нормально функционирующей иммунной системе, пневмоциста не вызывает злокачественно протекающего заболевания со смертельным исходом, а саркома Капоши встречается в естественных условиях на нижних конечностях у лиц старше 60 лет и отличается доброкачественностью течения с длительностью 8—10 лет, то у наблюдаемых больных-гомосексуалистов она приобретала злокачественный, генерализованный характер и поражала лиц моложе 40 лет.

У некоторых из наблюдаемых больных был обнаружен дефицит клеточного иммунитета, что позволило квалифицировать развитие пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у этой группы больных как проявление оппортунистических заболеваний. К концу 1981 г. CDC располагал информацией уже о 111 случаях пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши.

Ретроспективные исследования позволяют полагать, что в США впервые СПИД стал регистрироваться в 1979 г., в 1980 г. уже насчитывались десятки больных. Дальнейшее валоподобное нарастание числа инфицированных и больных позволило говорить сначала об эпидемии, а позже и о пандемии.

Сразу же после регистрации больных было обращено внимание на некоторые особенности новой болезни: 99 % заболевших оказались мужчинами 25—49 лет, 94 % из них были гомо- или бисексуалами, 40 % из них вскоре умерли. На следующий год специалисты CDC выдвигают предположение о возможности распространения нового заболевания с кровью. В 1982 г. M. S. Gottlib ввел понятие *Aquired Immune Deficienci Syndrom* (AIDS) — синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), за год до того он впервые с соавторами описал клинику нового заболевания. В этом же 1982 г. определили группу СПИД-ассоциируемых инфекций, наличие которых позволяет диагностировать новую нозологическую форму патологии человека. Тогда же СПИД окрестили болезнью четырех «Н» — по заглавным буквам английских слов — гомосексуалисты, больные гемофилией, гаитяне и героин, выделив этим самым группы риска для новой болезни.

Специалист по ретровирусам, иммунолог и вирусолог Р. Галло (США), открывший в конце 1970-х гг. ретровирус-возбудитель Т-клеточного лейкоза, высказал гипотезу, что возбудителем СПИДа является ретровирус. В начале 1983 г. группа ученых во главе с Л. Монтанье из института Пастера (Париж) выделила ретровирус у 2 из 33 больных СПИДом. Комитет по таксономии и номенклатуре вирусов предложил дать возбудителю СПИДа название — HIV (ВИЧ — вирус иммунодефицита человека), позже — HIV-1.

В 1985 г. установлено, что ВИЧ передается через жидкие среды тела: кровь, сперму, секреции влагалища и материнское молоко. В этот же год разрабатывается первый тест на ВИЧ, на его основе в США и Японии начинают проверять на ВИЧ донорскую кровь и ее препараты. На следующий год кровь на ВИЧ начинают обследовать в большинстве европейских стран.

В 1986 г. группа Л. Монтанье объявил об открытии нового вируса у двух больных СПИДом. По своему строению он не отличался от ВИЧ-1, тоже убивал Т-хелперы. Однако, в противоположность ВИЧ-1, в сыворотках больных отсутствовали антитела к последнему, и ДНК обоих вирусов не были идентичны. Вирус получил название HIV-2 (ВИЧ-2). Сравнительное изучение геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показало, что в эволюционном плане ВИЧ-2 далеко отстоит от ВИЧ-1. Авторы высказывают предположение, что оба вируса существовали задолго до возникновения современной эпидемии СПИДа. ВИЧ-2 обнаруживают главным образом в Западной Африке, он родственен возбудителю СПИД-подобного заболевания у макак, способен инфицировать разные виды приматов, удаленных от человека на лестнице эволюции, тогда как ВИЧ-1 заражает только людей и шимпанзе.

Таким образом, было установлено, что СПИД представляет собой тяжелое инфекционное заболевание, возбудителем которого является ВИЧ, болезнь проявляется глубоким поражением системы клеточного иммунитета человека, развитием прогрессирующих вторичных инфекций и злокачественных новообразований (которые, как позже установили, также имеют инфекционную, в частности, вирусную природу).

Россия оценила серьезность проблемы ВИЧ-инфекции в 1988 г., когда разыгралась трагедия в больницах Республики Калмыкия, Волгоградской и Ростовской областях — было внутрибольнично заражено ВИЧ более 200 детей[1]. Это послужило основанием для создания в стране

[1] То, что такая масштабная внутрибольничная вспышка возникла в нашей стране того периода, не было случайностью, так как увлечение парентеральным введением лекарственных средств было своеобразно эпидемией; постоянно в стационарах наблюдал ситуацию, когда на койке лежит молодой больной, в одной руке которого читаемая им книга, в другой — капельница с внутривенно вводимым физиологическим раствором или глюкозой.

сети специализированных медицинских учреждений (СПИД-центров) для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и стимулировало переход к использованию одноразовых шприцев.

Так как заболеваемость ВИЧ-инфекцией приобрела характер пандемии, мировая общественность провела ряд организационных мероприятий по борьбе с болезнью. В 1987 г. учреждена Глобальная программа ВОЗ по СПИДу, а Всемирной ассамблеей здравоохранения принята глобальная стратегия борьбы со СПИДом. Начинают регулярно проходить Международные конференции по СПИДу, в том числе в России (так, в Санкт-Петербурге ежегодно проводятся конференции по теме «СПИД, рак и родственные проблемы» с международным участием). В 1994 г. в Париже состоялась Встреча на высшем уровне по СПИДу, на которой была принята Декларация.

С 1 августа 1995 г. в нашей стране вступил в силу Федеральный закон от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предотвращении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)». В 2004 г. создан Координационный совет по проблемам ВИЧ-инфекции Минздрава России.

С 1996 г. в мире создаются Объединенная программа ООН по СПИД (UNAIDS), в деятельности которой участвуют все шесть агентств ООН: ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЕСКО, UNPA (Фонд ООН по народонаселению), UNDP (Фонд ООН по развитию) и Всемирный банк. Глобальный бизнес-совет по ВИЧ/СПИД — первый международный орган, координирующий участие коммерческих структур в борьбе с пандемией. Программой ООН по СПИД (UNAIDS) начат первый этап «инициативы по доступу к лекарствам» — проекта по обеспечению доступности лекарств для больных из развивающихся стран.

Несмотря на предпринимаемые меры в 1998 г., т. е. через 17 лет от начала пандемии в Женеве на очередной XII Международной конференции по ВИЧ-инфекции было признано, что миллионы людей умирают от СПИДа из-за дороговизны и недоступности лекарств. Так, уже в 1990 г. СПИД стал входить в группу ведущих причин смерти населения планеты. К концу столетия в странах Африки южнее Сахары он привел к существенному сокращению жизни (табл. 3.4) и стал основной причиной смерти людей в возрасте 20—40 лет. Исследования экспертного центра по ВИЧ/СПИД в Ванкувере (Канада) показали, что в крупных городах из-за скопления представителей специфических групп повышенного риска и более высокой превалентности ВИЧ-инфекции может произойти существенное снижение продолжительности жизни, у мужчин продолжительность жизни сократится на 8 лет, у женщин — на 9 лет (CDC, 2000).

В 2004 г. общее число больных ВИЧ/СПИД достигло самого высокого уровня в истории: по оценкам экспертов ВОЗ, 39,4 млн человек живут с ВИЧ, причем 4,9 млн человек инфицировано ВИЧ в течение года, умерло 3,1 млн человек. Хотя резкий рост заболеваемости отмечается в Восточной Азии, Восточной Европе и Центральной Азии, по-прежнему

наиболее выражена заболеваемость в Африке, к югу от Сахары: к концу 2004 г. здесь проживало 25,4 млн больных ВИЧ-инфекцией. На этот регион приходится 64 % всех людей, живущих с ВИЧ в мире, и 76 % всех ВИЧ-инфицированных женщин. На Африку приходится треть всех случаев смерти от СПИДа в мире.

Таблица 3.4

Влияние СПИД на продолжительность жизни (годы) народов Африки

Страна	Была	Стала
Зимбабве	65	39
Боствана	62	40
Эфиопия	51	41
Конго	54	49
Руанда	54	42
Свазиления	58	39
Замбия	56	37

Все большую актуальность ВИЧ-инфекция приобретает в Южной Азии, где существует серьезная угроза развития крупномасштабной генерализованной эпидемии. В странах Азии и Тихоокеанского бассейна проживает около 60 % населения земли, и при наличии даже относительно низких показателей инфицированности на начало века (1—2 %) заболеваемость и дальше будет стремительно расти (ВОЗ, 2002).

По абсолютному числу инфицированных ВИЧ Индия и Китай начинают входить в лидирующие страны в мире. В Индии с численностью популяции около 1 млрд человек насчитывалось около 4 млн ВИЧ-инфицированных. Тем не менее, в расчете на 100 жителей показатель в Индии составляет «всего лишь» 0,4 %, что в 100 раз меньше, чем в Уганде, где 40 % взрослых жителей инфицированы ВИЧ.

Когда осознали, что ВИЧ-инфекция представляет собой глобальный феномен, были убеждены, что эпидемия будет развиваться примерно по одной и той же схеме во всех странах. Но вскоре установили два основных типа эпидемий: первый — поражаются мужчины-гомосексуалисты и/или лица, употребляющих наркотики инъекционным способом; второй — распространяется ВИЧ в основном среди лиц гетеросексуальной ориентации. Вместе с тем констатировали, что эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции — явление слишком сложное, чтобы подогнать его под какие-либо четкие категории. В одних странах ВИЧ не распространяется за пределы небольших, строго очерченных групп населения, в других — вышел за их пределы и распространился на более широкие слои сексуально активных представителей взрослого населения, а в третьих — возникает сразу несколько типов эпидемии, которые протекают в различных группах населения параллельно, но относительно обособленно, а также среди более широких групп, поведение которых не несет в себе очевидного риска.

Уже в первые годы пандемии было доказано, что источником вируса является только человек. ВИЧ передается тремя способами: при

гетеросексуальных и гомосексуальных связях, парентерально с кровью и ее препаратами и вертикально, от инфицированной матери к ребенку внутриутробно, во время родов или вскоре после, при кормлении грудью.

ВИЧ обнаружен во многих клеточных элементах и жидких средах инфицированного человека. Особое место среди них занимают кровь и сперма. Крови принадлежит одна из ведущих ролей в передаче вируса. Он содержится как в клетках крови, прежде всего в лимфоцитах, так и в плазме и ее фракциях.

Концентрация вируса в крови наибольшая, а в слюне, слезах, поте и женском молоке, по-видимому, незначительная. К тому же в слюне содержится особый ингибитор ВИЧ, частично блокирующий его способность инфицировать лимфоциты. Эти два обстоятельства, очевидно, объясняют отсутствие инфицирования через слюну.

Сперма является основным транспортером вируса при естественном распространении инфекции. Пока не выяснено, находится ли ВИЧ в сперме в свободном состоянии или он локализован в лимфоцитах и макрофагах, содержащихся в ней в большом количестве. Влагалищное и цервикальное отделяемое и, очевидно, менструальная кровь также содержат вирус, что определяет передачу его от женщины мужчине при половом контакте.

В первые годы XXI в. в России коммерческий секс превращается во все более важный фактор развития эпидемии ВИЧ-инфекции, тесно переплетаясь с наркоманией — прямой обмен сексуальных услуг на наркотики или использование коммерческого секса на поддержание наркозависимости. Проведенные в те годы в Санкт-Петербурге исследования показали, что 81 % опрошенных работников секс-бизнеса употребляют инъекционные наркотики (в основном героин) по крайней мере один раз в день, среди них 65 % пользовались нестерильным инъекционным инструментарием. И хотя 96 % секс-работниц пользовались презервативами во время последнего платного полового акта и имели высокий уровень знаний о ВИЧ-инфекции, 48 % из них оказались больными ВИЧ-инфекцией, а среди женщин в возрасте 20—24 лет инфицированность составила 64 % [Смольская Т. Т. и др., 2004].

ВИЧ выявляется в моноцитах/макрофагах не только крови, но и лимфатических узлов, ткани легких, костного мозга и других органов, а также ткани нервной системы, включая центральную. Как полагают, в биологических жидкостях и экскретах желез ВИЧ может находиться в свободном состоянии.

Из существующих путей передачи ВИЧ непосредственное введение любого вещества, зараженного ВИЧ, в кровоток является наиболее эффективным, этот способ передачи ВИЧ более эффективен, чем передача половым путем. Поэтому рост наркомании в СНГ привел к взрывообразному подъему заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Подобное распространение эпидемии было характерно для Таиланда (в течение первых девяти месяцев 1988 г. показатели распространенности ВИЧ среди лиц, употребляющих наркотики посредством инъекций, в Бангкоке возросли от нуля до 40 %), стран СНГ.

По данным литературных источников, в России в 1991 г. было выявлено впервые 4,4 тыс. человек с диагнозом наркомания, в 2000 г. число больных достигло 73,3 тыс. человек (50,7 больных на 100 тыс. населения, в 1991 г. этот показатель составлял 3,0).

Потребители инъекционных наркотических средств в США и странах Европы занимают второе место среди инфицированных ВИЧ, а в СНГ относятся к доминирующей группе больных. По мере развития эпидемии в России растет показатель инфицированности ВИЧ инъекционных потребителей наркотических средств.

В США, Великобритании, ФРГ, Японии, Румынии десятки тысяч людей были инфицированы ВИЧ посредством донорской крови. В период 1984—1993 гг. во Франции тысячи больных гемофилией были инфицированы вирусом при переливании донорской крови. В странах Европы при переливании крови заразились от 1,4 до 20,5 %, в среднем по Европе — 6 %, в США — 2 %. Средний возраст больных этой группы — 54 года, различия в зависимости от пола отсутствуют.

В СНГ в 2002 г. потребители инъекционных наркотиков среди наркопотребителей составляли от долей процента в Туркмении до 92,7 % в России (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Потребители инъекционных наркотиков (ПИН) среди больных ВИЧ-инфекцией в странах Центральной и Восточной Европы и бывшем СССР (2002)

Регион	Зарегистрировано больных ВИЧ-инфекцией	ПИН среди больных ВИЧ-инфекцией (%)
Кавказ / Центральная Азия	5756	76,2
Армения	189	49,2
Азербайджан	389	47,9
Грузия	316	70,9
Казахстан	2870	87,1
Киргизия	825	82,0
Таджикистан	45	75,6
Туркмения	2	0,0
Узбекистан	1120	60,0
Балтийские страны	4780	80,1
Эстония	2297	85,0
Латвия	2035	76,3
Литва	448	72,3
Европейские новые независимые государства	250 211	88,0

Окончание табл. 3.5

Регион	Зарегистрировано больных ВИЧ-инфекцией	ПИН среди больных ВИЧ-инфекцией (%)
Беларусь	4344	78,0
Молдова	1570	83,0
Россия	197 497	92,7
Украина	46 800	69,4

В настоящее время кровь и ее препараты можно надежно обезвреживать, инактивируя ВИЧ, но остаются опасными препараты клеточных форм — эритроцитная масса, лейкоциты, тромбоциты, а также костный мозг от зараженных доноров.

Течение ВИЧ-инфекции имеет период «темного лабораторного окна», когда от 1 нед до 3 мес с момента инфицирования у человека количество антител против ВИЧ является недостаточным для чувствительности тест-систем. Поэтому в целях профилактики возможного заражения реципиента крови донорскую кровь в большинстве стран мира используют только после ее хранения на протяжении 3—6 мес с целью осуществления обязательного повторного обследования доноров на ВИЧ-инфекцию.

Эффективность целенаправленной работы по предупреждению инфицирования ВИЧ при переливании крови и ее компонентов демонстрирует динамика выявления ВИЧ-инфекции среди больных гемофилией США. В связи с частыми переливаниями крови и ее препаратов больных гемофилией стали инфицировать с 1978 г., максимальные показатели выявлены были в конце 1982 г. После того, как в 1985 г. был внедрен скрининг доноров крови, к 1987 г. число вновь выявленных случаев в течение года было невелико, в 1988 г. число документально подтвержденных случаев заболевания у больных гемофилией составило 17 %, а через 10 лет (1997) среди вновь зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией лишь 0,4 % случаев приходилось на больных гемофилией.

Вирус может быть передана при трансплантации различных органов и искусственном оплодотворении женщин, что увеличивает опасность распространения ВИЧ, так как и трансплантация органов, и искусственное оплодотворение широко применяются, особенно за рубежом.

ВИЧ не передается насекомыми, эктопаразитами. Это четко прослеживается на африканском континенте в странах южнее Сахары — при обилии кровесосущих насекомых и высоком уровне нападении их на детей, последние не инфицированы ВИЧ, за исключением детей раннего возраста, заражение которых произошло вертикально от матери.

До начала XXI в. в мире доминировал половой путь инфицирования (табл. 3.6) и прослеживалось несоответствие между риском заражения и реальным «вкладом» различных путей инфицирования ВИЧ (рис. 3.3).

К примеру, переливание инфицированной крови почти у всех реципиентов ведет к заболеванию, но контроль за качеством переливаемой крови определяет сравнительно небольшой удельный вес этого пути инфицирования среди больных ВИЧ-инфекцией. Противоположная закономерность характерна для полового пути инфицирования.

Таблица 3.6

Удельный вес различных путей передачи ВИЧ в мире [по T. Mertens, P. Piot, 1997]

Вид передачи ВИЧ	Уд. вес, %
Сексуальный	70—80
Перинатальный	5—10
Инъекционный	5—10
Через кровь и ее препараты	5—10

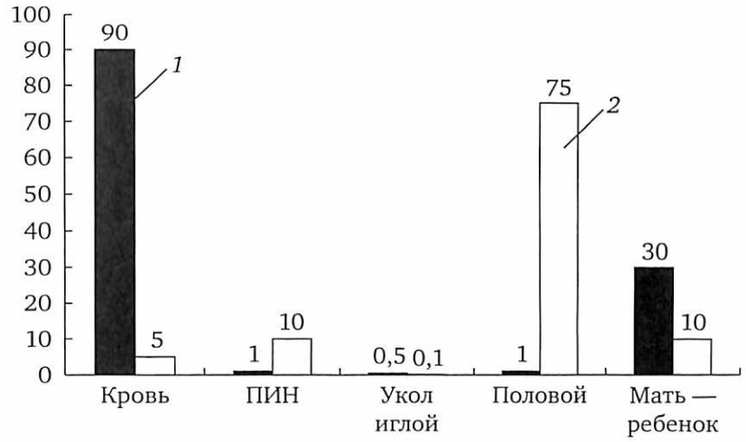


Рис. 3.3. **Риск заражения и относительный «вклад» различных путей инфицирования ВИЧ в популяции ВИЧ+ лиц (%): риск инфицирования (*1*) и удельный вес (*2*) больных среди выявленных в мире**

Доминирование того или иного пути передачи варьирует в зависимости от социальных, культурных, этнических условий, особенности уклада жизни.

В начале XXI в., по данным CDC (2001), в США ежегодно выявлялось около 40 тыс. вновь инфицированных ВИЧ. Около 70 % вновь выявленных — мужчины, среди них 60 % — мужчины, имеющие сексуальный контакт с другими мужчинами, 15 % — гетеросексуалы и 25 % — инъекционные потребители наркотических средств. Среди вновь выявляемых на женщин приходилось около 25 %, из них 3/4 заражались гетеросексуальным путем. В 1999 г. среди больных СПИДом 63 % больных женщин и 42 % мужчины — афроамериканцы. Показатель инфицированности (на 100 тыс. популяции) среди вновь выявленных гомосексуалистов в 1999 г. составил 55,5, среди американцев испанского происхождения — 26,8 и среди белых — 10,9.

До 1996 г. в России среди выявляемых больных ВИЧ-инфекцией доминировали приезжающие на учебу иностранцы, и ведущим был гомосексуальный контакт. С 1996 г. в различных регионах страны ситуация стала меняться в связи с начавшейся эпидемией наркомании. Поэтому к концу 1997 г. на долю инфицированных парентерально с введением наркотических средств по России приходилось свыше 60 %, а в некоторых регионах — до 80 % и более, при все нарастающем темпе выявления вновь инфицированных. В 2000 г. выявлено в 274,8 раза больше больных ВИЧ-инфекцией по сравнению с 1995 г., ежедневно регистрировали 141 вновь инфицированных, среди вновь инфицированных 96 % — потребители инъекционных наркотиков, инфицированность среди которых катастрофически нарастала. Динамику изменения основных путей передачи ВИЧ в России демонстрирует рис. 3.4.

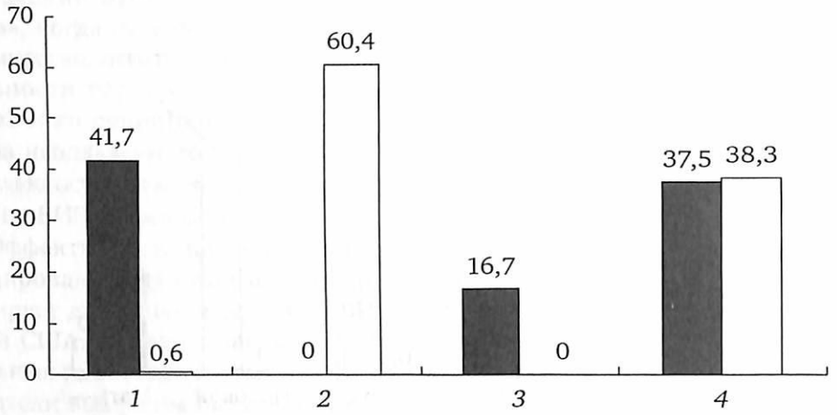


Рис. 3.4. **Удельный вес (%) групп риска среди больных ВИЧ/СПИД в России:**
1 — гомосексуалы; *2* — наркотический контакт; *3* — ВИЧ+ кровь; *4* — гетеросексуалы. ■ — 1987 г.; □ — 2012 г.

На начало 2017 г. в России общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди россиян достигло 1 114 815 человек (в мире — 36,7 млн, в том числе 2,1 млн детей). Однако, по расчетам международной организации ЮНЕЙДС (UNAIDS), в России уже более 1 500 700 ВИЧ-инфицированных, более того, согласно расчетам американских и швейцарских ученых, в России на декабрь 2017 г. проживает более 2 млн больных ВИЧ-инфекцией (опубликовано в журнале PLOS Medicine).

На 1 ноября 2018 г. общее число ВИЧ-инфицированных в России составило 1 306 109 человек, в том числе живых 998 037 человек и 308 072 умерших. Показатель пораженности составлял 643,0 граждан на 100 тыс. населения, что составляло 0,7 % населения страны.

Обычно среди инфицированных ВИЧ преобладают люди молодого возраста, но, учитывая медленное течение инфекции, в стадии СПИД превалируют лица в возрасте 30—39 лет.

Особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в каждом конкретном регионе определяют и тактику борьбы. Так, проведенные в Великобритании исследования наглядно демонстрируют эффективность одних и безрезультатность других подходов. В Глазго в целях снижения риска инфицирования потребителей наркотиков ввели свободную продажу шприцев, бесплатный обмен их для наркопотребителей. Уровень ВИЧ-инфицированности до начала исследований составлял 1 % и не изменился к концу 18 месяцев наблюдения, а в Эдинбурге, где ввели методы запрета и полицейского контроля, уровень ВИЧ-инфицирования среди внутривенных наркопотребителей возрос за этот же период с 1 до 50 %.

Если первоначально считали, что женщины устойчивы к ВИЧ-инфекции, то по мере развития пандемии возрастал удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин, и сегодня они превышают среди вновь инфицированных в ряде регионов число инфицированных мужчин. Среди них группу риска составляют лица, предоставляющие сексуальные услуги на коммерческой основе. В целом повсеместно растет удельный вес женщин среди вновь выявленных инфицированных. В странах Африки 58 % ВИЧ-положительных — женщины. По словам исполнительного директора ЮНЭЙДС К. Краверо (2004), женщины и девушки — «слабейшее звено» в глобальной борьбе с ВИЧ/СПИДом. Причина — экономическая и социальная зависимость от мужчин, будучи более приверженные к моногамии, они чаще заражаются от мужей, чем наоборот.

К. Краверо (2004) отмечает, что в последние 10 лет женщины были «на окраине эпидемии... сейчас они в эпицентре». Особенную тревогу вызывают молодые женщины в возрасте от 15 до 24 лет, у которых в 2 раза больше шансов стать ВИЧ-положительными, чем у их сверстников мужчин. Как отмечает исполнительный директор ЮНЭЙДС доктор Питер Пиот, женщины непропорционально уязвимы перед ВИЧ, так как очень часто не могут защитить себя от опасного секса из-за нехватки информации и уверенности в себе, особенно молодые девушки.

Прослеживается взаимосвязь между распространением ВИЧ-инфекции и другими венерическими заболеваниями (резкий рост заболеваемости сифилисом в период эпидемии ВИЧ-инфекции в России: менее 10 случаев на 100 000 человек в 1988 г., более 260 случаев 10 лет спустя). Причем скорость распространения ВИЧ через лиц, одновременно страдающих венерическими болезнями, увеличивается до 20 раз. Это обусловлено тем, что при многих венерических заболеваниях имеется язвенное поражение гениталий, которые облегчают проникновение вируса. Кроме того, у больных венерическими заболеваниями формируется иммуносупрессия, способствующая в случае инфицирования ВИЧ более высокому риску развития болезни, чем у исходно здорового человека. Следует отметить, что 80 % гомосексуалистов страдают различными венерическими заболеваниями. Рост ИППП может служить предупреждением о ВИЧ даже в тех группах населения, где сам вирус иммунодефицита еще не распространился. Группу риска по ВИЧ-инфицированности составляют лица, находящи-

еся в местах лишения свободы, что вполне объяснимо, ибо нет в мире тюрьмы, где бы не были распространены и наркомания, и гомосексуализм. Так, в США частота СПИДа в тюрьмах штатов и федеральных тюрьмах в семь раз превышает этот показатель для всего населения страны (Кантор Е., 2001). Особенность эпидемиологии ВИЧ-инфекции в тюрьмах — более высокий показатель инфицированности среди женщин. Хотя женщины составляют лишь 5—10 % от общего контингента в тюрьмах и на них приходится меньший удельный вес случаев ВИЧ-инфекции в тюрьмах, у женщин при многочисленных обследованиях, проведенных в 50 штатах США, в 9 % диагностирована ВИЧ-инфекция и лишь в 2,4 % — у заключенных мужчин. Причина высокой инфицированности ВИЧ: в 17—30 % заключенные тюрем США вступали в гомосексуальные контакты, жертвами изнасилования стали 9—20 % заключенных.

Аналогичная ситуация в СНГ. Как показал А. Ж. Карабеков (1999), по Казахстану показатель инфицированности на конец 1998 г. составлял 5,29 на 100 000 населения, однако, среди лиц, находящихся в местах лишения свободы — 368,4 на 100 000 заключенных.

У инфицированных ВИЧ лиц, находящихся в местах лишения свободы, существенно отличаются от популяции в целом стадии болезни (рис. 3.5): у них заболевание находится в более продвинутой стадии, что связано с наличием у заключенных большого количества фоновых заболеваний, включая такие тяжелые, как туберкулез, болезни желудочно-кишечного тракта и др., обусловливающие прогрессирование ВИЧ-инфекции. С этим же связано более быстрое развитие стадии СПИД при инфицировании людей в пожилом возрасте.

Имеет место существенное различие между риском заражения и относительным «вкладом» различных путей инфицирования ВИЧ в популяции ВИЧ+ лиц: так, кровь, инфицированная ВИЧ, при переливании реципиенту в 90 % несет опасность развития болезни у последнего, но незначительное количество людей, кому переливают кровь, определяет низкий удельный вес этого пути инфицирования среди больных ВИЧ-инфекцией (менее 1 %), так, в 2013 г. у нас в стане при переливании крови было инфицировано 13 реципиентов, в 2015 г. — 3 реципиента.

Восприимчивость к вирусу здоровых людей определяется стадией болезни зараженного партнера: при интенсивной виремии выше риск (рис. 3.6), так как в динамике развития болезни концентрация вируса в биологических субстратах высока в острой стадии и в стадии СПИДа, что увеличивает риск заражения партнера. При половом пути передачи ВИЧ-больные в первые 3 месяца после инфицирования, т. е. до сероконверсии, в 50—2000 раз опаснее для своих партнеров, чем после появления в крови антител.

Поскольку степень риска инфицирования от полового партнера в значительной степени зависит от вирусной нагрузки на плазму, по данным одних авторов, в течение одного года в семейных парах вероятность заражения от одного к другому партнеру составляет 90 %,

(в связи с отсутствием активной антиретровирусной терапии у больных слабо развитых стран), по данным других авторов — не более 30—40 %. В. В. Покровский и др. (2000) выявили, что все мужья ВИЧ+ женщин в случае отсутствия предохранения инфицирования заражаются в течение 2—3 лет.

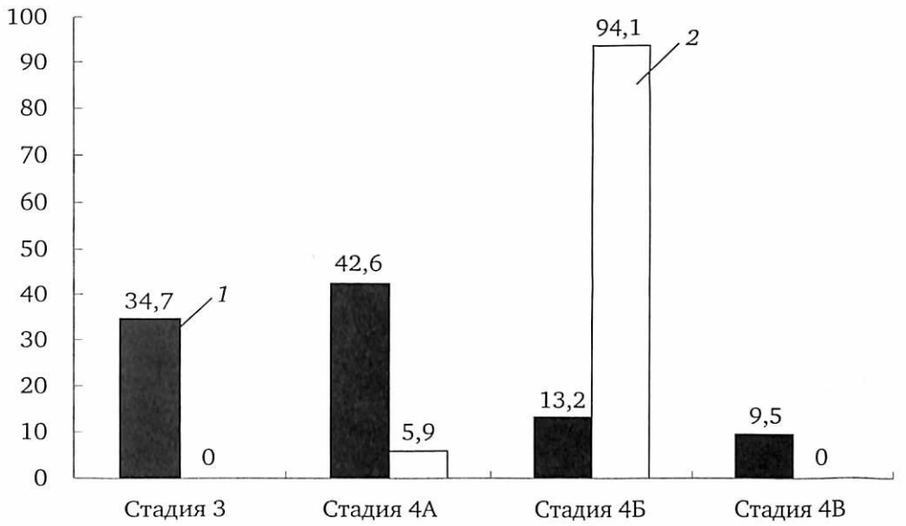


Рис. 3.5. **Удельный вес (%) стадий ВИЧ-инфекции в целом в регионе и у больных, находящихся в учреждениях ФСИН России:**
1 — больные ВИЧ-инфекцией: *2* — ВИЧ+, находящиеся в учреждениях ФСИН России

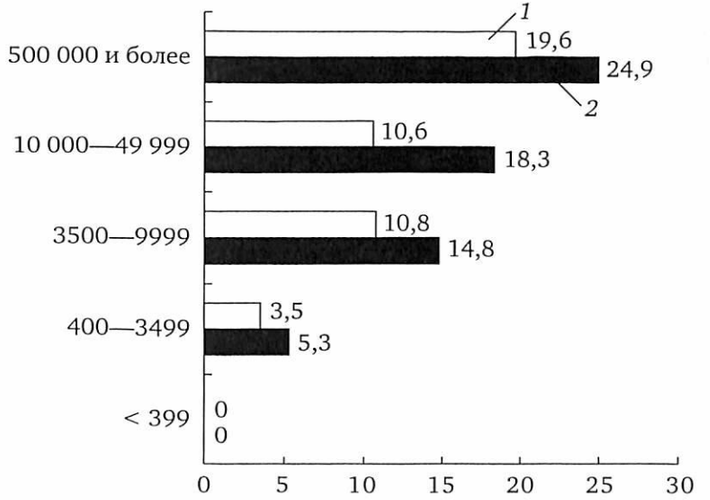


Рис. 3.6. **Частота передачи ВИЧ (%) от больного партнеру в зависимости от вирусной нагрузки на плазму (копий/мл):**
1 — от женщины; *2* — от мужчины

У детей в 80—90 % заражение связано с инфицированием во время беременности, родов или вскармливания грудным молоком. Последнее обусловлено тем, что у 70 % ВИЧ-позитивных матерей вирус выявляется в молоке сразу после родов и в 53 % — через год. Поэтому примерно треть ВИЧ-инфицированных от матерей детей заражаются через молоко. И только 5—10 % детей инфицируются инъекционным путем.

По данным различных авторов, ВИЧ-инфицированные матери, если не проводится медикаментозная профилактика, в развитых странах в 25—33 % заражают детей, а в развивающихся странах и того выше — в 40—50 %.

Прослеживается тесная связь между уровнем вирусной нагрузки на плазму матери в последние месяцы беременности и способностью ее заразить ребенка. Но, если CD4+-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл, способность матери заразить ребенка уже не зависит от вирусной нагрузки на плазму. Лечение матери зидовудином в последний месяц и дача препарата ребенку снижают риск его инфицирования с 26 до 8 %, т. е. в 3 раза.

Медицинские работники, особенно имеющие постоянный контакт с больными ВИЧ-инфекцией или кровью, также составляют группу риска. CDC (1997) сообщило о 52 документально подтвержденных случаях заражения ВИЧ, связанных с профессиональной деятельностью, в том числе у 45 имел место чрезкожный контакт, у 5 — кожнослизистый, у одного медицинского работника оба вида контактов и еще у одного путь передачи ВИЧ уточнен не был. Из 52 в 46 случаях отмечался контакт с кровью, в одном — с биологической жидкостью, содержащей кровь, в одном — с неустановленной биологической жидкостью и в трех случаях — с культурами ВИЧ в лаборатории. Помимо точно установленных известны 114 случаев, которые отнесены к категории «возможных», так как достаточного подтверждения получено не было.

Из 52 медицинских работников, инфицированных ВИЧ во время профессиональной деятельности, были: врачи (6 человек), медицинские сестры (21), лаборанты (19), технический персонал операционной (2), технический персонал отделения гемодиализа (1), помощник врача (1 человек).

При оценке состояния заболеваемости в той или иной стране недостаточно показателя общей инфицированности, ибо заболеваемость первоначально концентрируется среди определенных популяций. Например, в Мьянме общий показатель определяется на уровне 2 %, но среди потребителей инъекционных наркотических средств он составляет 60 %, а работников платного секса — 40 %.

Распространенность ВИЧ-инфекции тесно связана с социальным фактором — на индустриально развитые страны приходится 6 % всех инфицированных и 94 % на развивающиеся страны. К примеру, в 1994 г. при ежедневном инфицировании 6—10 тыс. человек половина приходилась на жителей африканского континента и 40 % — жителей юга Азии. Африканцы, проживающие южнее Сахары, составляют 10 % от всего населения Земли, а среди всех ВИЧ-инфицированных 60 % — жители этого региона. Из числа лиц, имевших развернутую клинику СПИД, 85 % были жителями Африки, 7 % — Западной Европы и Океании. В США афроамериканцы составляют 12 % от общего числа жителей страны, но на их долю приходится 47 % всех больных ВИЧ/СПИД, в то время как белые без испаноамериканцев составляют 71 % населения США и лишь 32 % от всех больных ВИЧ/СПИД.

К особенностям пандемии ВИЧ-инфекции также следует отнести изменение удельного веса различных субтипов (клайдов) ВИЧ-1 в динамике.

Таким образом, на передачу ВИЧ-инфекции от больного здоровому человеку влияют: титр вируса, травма, вторичная инфекция, интенсивность экспозиции, фаза инфекции.

В структуре противоэпидемических мероприятий важнейшая роль принадлежит эпиднадзору. В эпидемиологическом надзоре за ВИЧ/СПИД исключительное значение имеют принципы, лежащие в основе мониторинга эпидемии. На начальном этапе пандемии многие страны ввели отчетность по случаям как СПИДа, так и инфицирования ВИЧ, отказываясь впоследствии от отчетности по ВИЧ по мере значительного увеличения числа случаев инфицирования. Сегодня во многих странах введены системы отчетности о случаях заболевания манифестной стадией болезни — СПИДом, в ряде стран учитывались все случаи ВИЧ-инфицирования. Многие промышленно развитые страны с относительно совершенной системой при отчетности о случаях заболевания СПИДом до появления эффективных методов терапии не испытывали каких-либо трудностей в слежении за эпидемическим процессом, но в настоящее время ведется поиск альтернативных методов, в связи с тем, что антиретровирусная терапия меняет естественный ход развития ВИЧ-инфекции и СПИДа непредсказуемым образом, усложняя интерпретацию данных о случаях заболевания СПИДом. Все чаще промышленно развитые страны возвращаются к отчетности по случаям ВИЧ-инфицирования, ибо, согласно оценкам некоторых стран, в которых созданы системы отчетности о случаях заболевания СПИДом, удается зарегистрировать менее 10 % от фактического числа случаев заболевания ВИЧ-инфекцией.

В развивающихся странах, где система отчетности далека от совершенства, имеет место пассивная отчетность о случаях заболевания СПИДом и количестве летальных исходов. Учет заболевания СПИДом основывается на определении случая заболевания, при этом иногда не требуется положительный результат теста на ВИЧ. С этой целью разработано несколько определений случая заболевания СПИДом.

В последнее время некоторые страны рассматривали вопрос о целесообразности применения политики отчетности о случаях ВИЧ с указанием личности инфицированного лица, другие предполагают использование кода для каждого отдельного случая или отчетность с анонимной информацией о случаях инфицирования.

В нашей стране по инициативе В. И. Покровского в 1989 г. были созданы Центры по профилактике и борьбе со СПИДом, регистрации подлежали все инфицированные ВИЧ, так как согласно классификации В. И. Покровского (1989) уже тогда каждый ВИЧ-инфицированный рассматривался как больной ВИЧ-инфекцией, находящийся на той или иной стадии болезни.

Таким образом, во многих странах мира регистрации подлежат только ВИЧ-инфицированные с клиникой СПИД, основная же часть серопозитивных к ВИЧ остается без учета. Подобная практика эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией к настоящему времени показала свою несостоятельность.

ЮНЭЙДС и ВОЗ рекомендуют ведение отчетности о случаях ВИЧ-инфицирования только при наличии определенных условий. К таким условиям относятся: а) широкий доступ и применение тестирования на ВИЧ; б) сохранение конфиденциальности, с тем чтобы не подрывать доверия к тестированию и отчетности; в) доступ к эффективному лечению, включая антиретровирусные препараты; г) наличие возможностей в системе здравоохранения для обеспечения сбора точных данных, их накопления, анализа и принятия мер, включая последующее наблюдение случаев.

Эпидемиологический надзор является важной составной частью мер по борьбе с эпидемией и способствует выполнению ряда важных задач: а) мониторинг тенденций в распространенности и заболеваемости ВИЧ среди населения; б) оценка бремени болезни на основании показателей заболеваемости и смертности в связи с ВИЧ/СПИДом; в) обеспечение возможности планирования программ по профилактике и лечению ВИЧ, рассчитанных на конкретную эпидемиологическую ситуацию; г) получение данных для оценки и прогнозов в отношении количества людей, живущих с ВИЧ, а также уровня смертности в связи со СПИДом; д) мониторинг эффективности мероприятий по борьбе с эпидемией ВИЧ/СПИДа, осуществляемых в стране; е) укрепление приверженности делу профилактики и лечения СПИДа посредством информирования о количестве инфицированных и их потребностях.

ЮНЭЙДС и ВОЗ для целей эпидемиологического надзора предлагают классифицировать эпидемию ВИЧ-инфекции по ее текущей стадии — начальной (низкий уровень распространенности), концентрированной или генерализованной (табл. 3.7). Имеется в виду, что в отдельной стране эпидемия может со временем переходить из одной стадии в другую, хотя такая трансформация не является неизбежной.

При низком уровне распространенности ВИЧ-инфекции, несмотря на то, что инфекция могла присутствовать в стране в течение многих лет, она не достигла широкой распространенности среди какой бы то ни было группы населения. Заболевание распространено главным образом среди лиц с поведением более высокого риска: секс-работники, лица, потребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие сексуальные контакты с мужчинами. Низкий уровень распространенности имеет место в случаях, когда отсутствуют факторы, способствующие быстрому распространению ВИЧ (низкие уровни смены партнеров или практики совместного использования средств для инъецирования наркотиков), или когда в стране эпидемия находится в начале своего развития. Распространенность ВИЧ-инфекции не превышала стабильно 5 % ни в одной подгруппе населения.

Таблица 3.7

Классификация этапов распространения ВИЧ

Варианты распространенности	Уровни распространения ВИЧ
Низкий уровень	— распространенность ВИЧ-инфекции не превышает стабильным образом 5 % в какой бы то ни было подгруппе населения
Сконцентрированный вариант	— распространенность ВИЧ-инфекции стабильно превышает 5 %, по крайней мере, в какой-то одной подгруппе населения, но находится ниже 1 % у населения в целом
Генерализованный вариант	— распространенность ВИЧ-инфекции стабильно превышает 1 % у беременных женщин в масштабах страны

Сконцентрированным вариантом распространенности ВИЧ-инфекции считается ситуация, когда ВИЧ быстро распространился в какой-то определенной подгруппе населения при наличии факторов риска, однако среди населения в целом он не является серьезной проблемой. Дальнейшая судьба эпидемии зависит от частоты и характера связей между инфицированными популяциями населения и населением в целом. Оценочным показателем сконцентрированного варианта распространенности ВИЧ-инфекции является стабильная инфицированность 5 % по крайней мере в одной подгруппе населения.

3.3. Патогенез ВИЧ/СПИД

ВИЧ-инфекция — болезнь иммунной системы, вторичный иммунодефицит вирусной этиологии. Поэтому целесообразно в кратком варианте рассмотреть общую характеристику иммунной системы.

Иммунная система

В организме человека иммунная система представлена лимфоидной тканью, рассредоточенной по всему организму. Ее составляют ретикулярные и лимфоидные клетки. К органам иммунной системы относятся костный мозг, вилочковая железа (тимус), селезенка, аппендикс, лимфатические узлы (500—600 отдельных лимфатических узлов) и скопления лимфоидной ткани, локализованной в полых органах желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Кроме того, лимфоидная ткань диффузно рассеяна в слизистых оболочках

внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, бронхи). И, наконец, в периферической крови, лимфе и тканях органы иммунной системы представлены лимфоцитами и макрофагами.

Органы иммунной системы разделяют на центральные и периферические. К *центральным* относят красный костный мозг (*medulla ossea rubra*) и вилочковую железу (*thymus*). Главная функция красного костного мозга — продукция иммунокомпетентных клеток, которые формируются из стволовой полипотентной.

Вилочковая железа является органом созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, заселяющих периферические органы иммунитета. В тимусе идет селекция Т-лимфоцитов, уничтожение клеток, имеющих рецепторы к собственным тканям. Чем дольше функционирует тимус, тем продолжительнее жизнь организма. Инволюция тимуса начинается в возрасте 12—14 лет.

К *периферическим* органам иммунной системы относятся селезенка, лимфатические узлы и образования, миндалины.

В организме взрослого человека содержится примерно 10^{12} лимфоидных клеток и лимфоидная ткань в целом составляет приблизительно 2 % общей массы тела. На лимфоидные клетки приходится около 20 % циркулирующих с кровотоком лейкоцитов. Многие зрелые лимфоидные клетки относятся к долгоживущим и могут многие годы существовать в качестве клеток иммунологической памяти. В лимфоидных органах (тимус и костный мозг) образуется значительное количество лимфоцитов. Часть этих клеток мигрирует из кровотока во вторичные лимфоидные ткани — селезенку, лимфатические узлы и лимфоидные образования слизистых оболочек.

Клетки иммунной системы представлены лимфоцитами, моноцитами/макрофагами (иммунокомпетентные клетки), а также нейтрофилами, базофилами, эозинофилами, фибробластами. В качестве мембранных маркеров лейкоцитов используют CD-антигены (CD — аббревиатура от английского термина *Cell Differention antigen*, т. е. дифференцировочный антиген). Лимфоциты в зависимости от места созревания подразделяют на Т-, В- и О-клетки. Т-лимфоциты — самая многочисленная (60 %) популяция клеток иммунной системы. На долю В-лимфоцитов приходится 15—20 % уровня лимфоцитов периферической крови.

Маркер всех Т-лимфоцитов — CD3. Т-лимфоциты в свою очередь подразделяются на субпопуляции. Так CD4-антиген экспрессирован на мембране определенных субпопуляций Т-лимфоцитов, выполняющих функции хелперов (маркер — CD4), а CD8-антиген на лимфоцитах-эффекторах (цитотоксические Т-лимфоциты — маркер CD8). Антигены CD19 и CD20 экспрессируются на В-лимфоцитах, а CD25 выявляется на активированных Т-лимфоцитах, реже на активированных В-лимфоцитах, обработанных гамма-интерфероном. Число CD4-лимфоцитов может колебаться, в частности, снижаться под влиянием стресса, курения, физических упражнений, менструального цикла, приема контрацептивных таблеток, времени суток и даже времени года. Показатель числа этих клеток может отличаться при использовании различных тест-систем.

Принято оценивать уровень CD4-клеток по их числу в 1 мл, в норме — от 500 до 1200 клеток/мл. Возможна оценка и по относительному показателю — удельному весу в процентах, в норме он составляет около 40 %. Например, снижение удельного веса CD4 ниже 20 % — это примерно то же самое, что и абсолютное число CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток/мл.

Обычно при оценке иммунной системы дифференцируют клеточный (Т- и В-лимфоциты) и гуморальный (иммуноглобулины) иммунитет, хотя по сути дела деление это условно, так как и в том и другом случае имеет место участие как Т-, так и В-лимфоцитов, а на вторжение инфекционного агента развиваются и гуморальный, и клеточный ответы. При этом как внутриклеточные, так и внеклеточные патогены при попадании в организм захватываются антигенпрезентирующими клетками (в периферических лимфоидных органах выделяют три типа специализированных антигенпрезентирующих клеток: макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты), чаще всего макрофагами, перерабатываются ими и представляются синергичным Т-хелперам и В-лимфоцитам в виде комплексов с молекулами MHC класса I или II.

Молекулы иммунной системы представлены:

— антигенами — химические вещества, свободные либо встроенные в мембрану клетки, способные индуцировать иммунный ответ; мембранные антигены делятся на дифференцировочные (описанные выше CD-антигены), HLA (*Human leukocyte antigen*), относятся к главному комплексу гистосовместимости (ГКГС или MHC — *Main histocompartibility complex*), детерминантные;

— рецепторами (являются анализаторами внешней среды, их 102—105 на поверхности клетки, они необходимы для контактов «клетка-молекула» и бывают антиген-специфическими, для цитокинов, для гормонов;

— белками системы комплемента;

— иммуноглобулинами 5 классов A, M, G, D, E;

— цито- и монокинами (низкомолекулярные гормоноподобные биомолекулы, продуцируемые активированными иммунокомпетентными клетками), являются регуляторами межклеточных взаимодействий, их несколько групп — интерлейкины, факторы роста, колониестимулирующие, хемотаксические факторы, фактор некроза опухолей;

— иммуноглобулины по своему составу представляют собой белки гамма-глобулиновой структуры, среди которых различают пять фракций: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE (со средней скоростью синтеза 30 мг/кг веса тела самую высокую концентрацию имеет человеческий IgG; время полужизни колеблется между 9 днями для IgG-3 до 21 дня для IgG 1, 2 и 4; благодаря тому что иммуноглобулин G имеет небольшую молекулярную массу, он может свободно распространяться из сосудистого русла во внесосудистое пространство);

— интерфероны — также являются регуляторами межклеточных взаимодействий.

Механизм развития ВИЧ-инфекции

В связи с тем, что вирусы являются внутриклеточными патогенами, каждый представитель мира вирусов имеет тропность к определенному типу клеток. Тропизм вируса определяется наличием на клетке-мишени рецептора для данного вируса, а также возможностью генома вируса встроиться в геном клетки. Рецепция в свою очередь определяет: а) конкретный вирус взаимодействует только с определенными рецепторами, б) на клетке могут быть рецепторы для различных типов вирусов и в) рецепторы для определенного вируса могут быть на клетках различных типов. Рецепторную функцию выполняют различные структуры (лиганды): белки, липиды, углеводные компоненты белков и липидов. Эти лиганды локализованы на плазматической мембране и выполняют важнейшие функции жизнеобеспечения клетки — проникновение в нее гормонов, питательных веществ, факторов роста и регуляции и т. п. Вирус использует эти рецепторы в своих целях.

Рецептором для ВИЧ является дифференцировочный антиген CD4. Т-лимфоциты с хелперным фенотипом являются не единственными клетками со встроенным в мембрану антигеном CD4. Не менее 40 % моноцитов периферической крови (эти клетки являются предшественниками макрофагов — клеток-«мусорщиков») и некоторые клетки, представляющие антиген в лимфатических узлах, коже и других органах, а также примерно 5 % всех В-клеток организма человека несут CD4 и могут быть заражены ВИЧ.

В последние годы все большее внимание привлекают корецепторы и особенно хемокины — полипептиды, вызывающие движение клеток в определенной направленности (табл. 3.8). У человека выделено около 40 подобных белков, их подразделили на альфа- и бета-хемокины. Как оказалось, некоторые рецепторы для хемокинов используются вирусом иммунодефицита человека в качестве корецептора, с помощью которого вирус проникает внутрь клетки. Так CXCR4 является корецептором для ВИЧ, он вместе с CD4 опосредует инфицирование СО-вариантами ВИЧ-1 Т-хелперов (т. е. высоко реплицирующиеся изолятами, образующие синцитий). В 1996 г. открыт еще один хемокин для ВИЧ-1 — CCR5. На сегодня этому хемокину отводится главная роль в устойчивости организма человека к заражению ВИЧ. Было установлено, что люди, не имеющие полноценного рецептора CCR5, могут быть невосприимчивыми к ВИЧ-инфекции, так как именно этот рецептор совместно с CD4 определяет способность ВИЧ прикрепляться к клеткам-мишеням (рис. 3.7), а затем проникать в них с разрушением клеток и развитием синдрома иммунодефицита. Многочисленными наблюдениями было установлено, что длительно контактирующие с ВИЧ-инфицированными и при этом не заражающиеся люди имеют мутации в рецепторе CCR5, поэтому мононуклеары у них оказались высокорезистентными к ВИЧ.

Итальянские иммунологи в течение четырех лет наблюдали за 90 добровольцами, у половых партнеров которых имелась ВИЧ-инфекция. Было установлено, что эти люди остаются невосприимчивыми к ВИЧ благодаря наличию у них специфических антител. Эти антитела модифицируют рецептор CCR5, вследствие чего клетки макроорганизма становятся недоступными для внедрения вируса иммунодефицита.

Таблица 3.8

Хемокиновые рецепторы человека

Клетки	Рецепторы	Хемокиновые лиганды
Нейтрофилы, моноциты	CXCR 1	ИЛ-8
Нейтрофилы, моноциты, базофилы	CXCR 2	ИЛ-8, белок, активирующий нейтрофилы
Нормальные и активированные Т-клетки, В-клетки, моноциты, макрофаги, гранулоциты, дендритные клетки	CXCR 3	ИФН-10
	CXCR 4	Фактор-1 стромальных клеток
Моноциты, базофилы, активированные Т-клетки	CCR1	Регулятор и активатор нормальных Т-клеток
	CCR2	Белок, вызывающий хемотаксис моноцитов
Эозинофилы	CCR3	Белок, вызывающий хемотаксис эозинофилов, моноцитов, регулятор и активатор нормальных Т-клеток
Моноциты, активированные Т-клетки	CCR4	Регулятор и активатор нормальных Т-клеток
Активированные моноциты и Т-клетки, дендритные клетки	CCR5	Регулятор и активатор нормальных Т-клеток

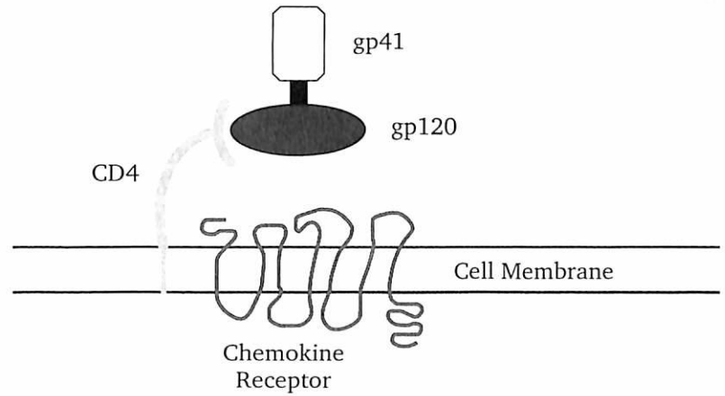


Рис. 3.7. **Пространственное взаимоотношение CD4, хемокинового рецептора в мембране клетки и присоединившегося ВИЧ. http://ar.utmb.edu/webpath/jpeg2/hiv008.gif**

По мнению авторов, результаты данного открытия могут быть использованы при разработке новых, более эффективных антиретровирусных препаратов, а также при поисках вакцины против СПИДа (CDC, 2000).

Проникнув в CD4+ клетки ВИЧ сразу же начинает репликацию, при этом, чем активнее CD4+-клетки, тем выше процесс репродукции вируса. А отсюда вытекает, что все регуляторы, активирующие CD4-клетки, обеспечивают увеличение репликации вируса. К подобным регуляторам относятся фактор некроза опухолей, фактор (ФНО-α), стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов, интерлейктин-6 (ИЛ-6).

К негативным регуляторам, тормозящим репликацию вируса, относятся ИФН, трансформирующий фактор роста. Так, установлено, что ФНО-α активирует транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ-1 в хронически инфицированных Т-клетках и макрофагах. Моноциты продуцируют ФНО-α, они не только индуцируют экспрессию ВИЧ-инфицированными клетками, но они также стимулируют активацию латентного провируса ВИЧ.

Выделено два типа CD4+-клеток: Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2. Т-хелперы-1 продуцируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет, а Т-хелперы-2 — цитокины, усиливающие антителогенез, т. е. гуморальный иммунитет. Соотношение Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2 взвешенно и конкурентно, суперэкспрессия цитокинов одного типа клеток ведет к супрессии другого. У больных ВИЧ-инфекцией идет угнетение Т-хелперов-1, чем обеспечивается и вирусная патология и онкогенез.

Если на CD4-лимфоциты вирус оказывает цитопатическое действие с лизисом клетки или слиянием в синцитий, то в моноцитах/макрофагах ВИЧ реплицируется с умеренной интенсивностью, вирионы оформляются в округлые частицы еще в цитоплазме клетки и по выходе из нее не оказывают цитонекротического действия. Тем не менее, моноциты/макрофаги претерпевают значительные ультраструктурные изменения.

В период инфекционного процесса, когда возбудитель находится в геноме клетки в виде ДНК-провируса, его можно обнаружить лишь такими методами, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация нуклеиновых кислот со специфическими зондами.

Выявлен ряд факторов (табл. 3.9), активирующих экспрессию генов ВИЧ. К ним относятся факторы, активирующие Т-лимфоциты: специфические антигены (например, вирусы группы *Herpesviridae*), неспецифические антигены (например, митогены типа фитогемагглютинина), цитокины (фактор некроза опухолей, некоторые интерлейкины, гамма-интерферон), бактериальные иммуномодуляторы (монофосфат липида из сальмонелл); глюкокортикостероидные гормоны, в частности дексаметазон и гидрокортизон, перекись водорода, свободные кислородные радикалы. Активирует инфекционный процесс беременность, более прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции имеют психически неуравновешенные лица, дезадаптированные по сравнению с людьми, имеющими уравновешенную психику.

Таблица 3.9

Кофакторы ВИЧ-инфекции

Фазы ВИЧ-инфекции	Кофакторы
Фаза интегрирования	Травмы гениталий, болезни, передающиеся половым путем, вирусная инфекция (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция и др.)
Манифестация острой фазы	Вирусная инфекция группы *Herpesviridae*
Фаза перехода из латентной в активную	Генетические факторы (ассоциация с HLA), возраст, ультрафиолетовые лучи и другие факторы

В группе индукторов клеточного стресса особая роль принадлежит ультрафиолетовому излучению, в результате которого происходит интенсивная наработка мРНК, гибридизующейся с ДНК гена белка теплового шока hsp 70. Индуцируя синтез белков теплового шока в облученных клетках, ультрафиолетовое облучение в условиях эксперимента ведет к более чем 150-кратному увеличению экспрессии ВИЧ-специфичных LTR, интегрированных в геном клеток HeLa. При этом степень интенсификации оказалась пропорциональной дозе излучения.

Ключевой вопрос патогенеза ВИЧ-инфекции — механизм иммунного повреждения. Как установлено, в составе белков gp120, главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II и CD4-рецепторов имеются сходные участки, что определяет перекрестное реагирование образующихся к ВИЧ антител с этими структурами. Например, происходит блокада кооперации CD4+-лимфоцитов и HLA II. Антитела к gp120 ВИЧ реагируют с CD4, обусловливая неадекватную стимуляцию CD4-клеток. На всех ядросодержащих клетках имеются антигены HLA I, вирус же нарушает синтез этих антигенов, участвующих в распознавании CD8-лимфоцитами (Т-супрессорами/эффекторами) зараженных вирусом клеток, что тормозит процесс лизиса инфицированных клеток.

Взаимодействие gp120 ВИЧ-1 с мембраной CD4+-лимфоцитов определяет не только отрицательные реакции инфицированных клеток, но и приводит к программированной клеточной гибели — апоптозу зрелых CD4-лимфоцитов или CD34-гемопоэтических клеток-предшественников даже при отсутствии их инфицирования вирусом.

Формирование иммунодефицита при ВИЧ-инфекции не ограничивается только поражением лимфоцитов с CD4-фенотипом. Так, нарушение синтеза белков HLA I ведет к ингибированию функции лимфоцитов с CD8-фенотипа, т. е. Т-супрессоров/эффекторов. Белок вируса p15 оказывает супрессивное действие на продукцию Т-клетками ИЛ-2 и интерферона-γ. Известно, что для дифференцировки Т-эффекторов из Т-предшественников необходимы ИЛ-2, гамма-интерферон и ИЛ-6. А с продукцией ИЛ-2 и других цитокинов тесно связана функция цитотоксических Т-лимфоцитов, ответственных за противовирусную и противоопухолевую защиту организма. Все это

патогенетически определяет характерную для ВИЧ-инфекции СПИД-ассоциированную вирусную, в том числе онкопатологию.

Наряду с поражением иммунной системы в патологический процесс вовлекается и кроветворная ткань. Поэтому для заболевания характерны лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Угнетается функциональная активность гранулоцитов.

Нарушение иммунного статуса клинически проявляется инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и лимфопролиферативным синдромами иммунологической недостаточности, синдромом, свойственным болезни иммунных комплексов. Все это определяет в целом клинику ВИЧ-инфекции.

В целом в основе патогенеза ВИЧ-инфекции лежат:

1) гибель CD4+-лимфоцитов и их предшественников в костном мозге. Характерна значительная гибель этих клеток при их ничтожном заражении (5 %). Возможна гибель в меньших размерах макрофагов, моноцитов;

2) при покидании вирусом клетки в ее мембране образуются дефекты, вследствие чего клетка разбухает и гибнет (Т4-лимфоциты);

3) слияние до 500 незараженных клеток с образованием нежизнеспособного синцития;

4) активация деятельности иммунной системы путем связывания антител с оболочкой и лизисом клетки-хозяина.

Вирусу иммунодефицита человека свойственна высокая изменчивость. В условиях эксперимента доказано, что новые копии ВИЧ в антигенном отношении отличаются от предшественников и менее подвержены воздействию нейтрализующих антител. В организме человека постоянно идет селекция более агрессивных и патогенных вирусов. По мере прогрессирования заболевания выделяются штаммы, которые быстрее и продуктивнее реплицируются.

Патогенез ВИЧ-инфекции носит фазовый характер, условно можно выделить шесть стадий: а) инкубационный период или первичная латентная — серонегативная, продолжительностью до 3 мес и больше; б) 1-я стадия — выраженной вирусной репродукции и первичного иммунного ответа — серопозитивная, продолжительностью до 6—12 мес; в) 2-я стадия — гиперреактивности гуморального иммунитета, продолжительностью до 3—5 лет; г) 3-я стадия — компенсированного иммунодефицита (число Т-лимфоцитов не менее 400 в 1 мкл., Т4 : Т8 не менее 0,6); д) 4-я стадия — выраженного угнетения клеточного иммунитета и начала декомпенсации гуморального иммунитета с угасанием 3 из 4 кожно-аллергических реакций; е) 5-я стадия — полного отсутствия реакций гиперчувствительности замедленного типа и развитием локальных оппортунистических инфекций и ж) 6-я стадия — терминальная — с глубокими нарушениями клеточного и гуморального иммунитета и генерализованными оппортунистическими инфекциями. Стадии 5 и 6 — СПИД, от предыдущих стадий главное отличие — наличие вторичных инфекций, включая опухоли, также имеющих инфекционную (вирусную) этиологию.

Таким образом, поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией преимущественно Т-звена клеточного иммунитета. В ходе развития ВИЧ-инфекции происходят закономерные изменения гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты, функциональной активности лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Нарастает уровень сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, продуктов катаболизма клеточных рецепторов (Р-белки). Происходят характерные изменения нуклеиновых кислот иммунокомпетентных клеток и активности в них ферментов основных обменных циклов. Наряду с дефицитом CD4+-лимфоцитов в динамике болезни нарастает функциональная недостаточность CD8+-лимфоцитов, NK-клеток, нейтрофилов.

3.4. Клиника ВИЧ/СПИД

Классификация ВИЧ-инфекции

Уже через год после появления заболевания было сформулировано определение болезни, основанное на клинических проявлениях, выявленных у больных гомосексуалистов. Заболевание включало ряд состояний, вызванных условнопатогенными возбудителями, что указывало на дефект в иммунной системе, лежащий в основе болезни в целом. В 1985 г. определение болезни было пересмотрено в связи с расшифровкой этиологии заболевания. Тогда же эксперты ВОЗ для экономически слаборазвитых стран, не имеющих возможности широко внедрить этиологическую расшифровку болезни, разработали клинические критерии для постановки диагноза. Они включали: а) большие признаки: потеря массы тела > 10 % от исходной, хроническая диарея в течение > 1 мес, длительная лихорадка в течение > 1 мес (постоянная или интермиттирующая); б) малые признаки: упорный кашель > 1 мес, генерализованный зудящий дерматит, герпес зостер в анамнезе, ротоглоточный кандидоз, хроническая прогрессирующая или диссеминированная, герпетическая инфекция (*Herpes simplex*), генерализованная лимфаденопатия.

В 1987 г. были внесены очередные изменения, к этому времени уже четко было определено, что заболевания, вызванные условнопатогенными возбудителями, ассоциируются с последней фазой болезни — стадией СПИД. Были определены СПИД-ассоциируемые заболевания, позволяющие ставить диагноз СПИД (именно стадии СПИД) без лабораторного подтверждения (табл. 3.10). Сегодня, через два десятилетия, когда диагноз ВИЧ-инфекции базируется на обязательном лабораторном подтверждении, клиническая суть этой классификации

не потеряла своей значимости, наиболее полно отражая те варианты вторичных инфекций, которые позволяют врачу заподозрить диагноз ВИЧ/СПИД.

Таблица 3.10

СПИД-индикаторные заболевания

Группы	Заболевания
Заболевания I группы*	1. Кандидоз пищевода, бронхов или легких 2. Внелегочной криптококкоз (европейский бластомикоз) 3. Криптоспородиоз с диареей, продолжающейся более 1 мес 4. Цитомегаловирусные поражения каких-либо органов (за исключением печени, селезенки и лимфатических узлов) у больного старше 1 мес 5. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса с язвенным поражением на коже и/или слизистых оболочках, которые персистируют дольше 1 мес; герпетические бронхиты, пневмонии, или эзофагиты любой продолжительности у больного старше 1 мес 6. Саркома Капоши у больного моложе 60 лет 7. Лимфома головного мозга у больного моложе 60 лет 8. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 14 лет 9. Диссеминированная инфекция, вызванная бактериями группы *Mycobakterium avium intercellulare* или *M. kansassii* с поражением различных органов (за исключением или помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов) 10. Пневмоцистная пневмония 11. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия 12. Токсоплазмоз ЦНС у больных старше 1 мес
Заболевания II группы**	1. Бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие у детей до 14 лет (более 2 случаев за 2 года наблюдения): септицемия, пневмония, менингит, поражения костей и суставов 2. Кандидомикоз диссеминированный (внелегочная локализация) 3. ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция», «СПИД-деменция») 4. Гистоплазмоз диссеминированный с внелегочной локализацией 5. Изоспориоз с диареей, персистирующий более 1 мес 6. Саркома Капоши у людей старше 60 лет 7. Лимфома головного мозга (первичная) у людей старше 60 лет 8. Другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа 9. Микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфатических узлов 10. Туберкулез внелегочной (с поражением органов помимо легких) 11. Сальмонеллезная септицемия рецидивирующая, обусловленная не *S. thyphi* 12. ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудание)

* Для постановки диагноза СПИД не требуется лабораторное подтверждение.
** Для постановки диагноза требуется лабораторное подтверждение.

В 1991 г. CDC предложил расширить список СПИД-ассоциированных заболеваний и определил, что постановка диагноза СПИД может быть в случаях, если: а) у инфицированного имеется одно из вышеперечисленных СПИД-ассоциированных состояний или б) он ВИЧ-инфицирован и имеет менее 200 CD4+ клеток/мм.

В России первая отечественная классификация была разработана в 1989 г. В. И. Покровским, пересмотренная в 2001, 2002 и 2006 гг. Последний вариант является национальной классификацией (табл. 3.11).

Клиническая классификация позволяет у конкретного больного выделить стадию болезни, определить лечебную тактику, а именно — начало антиретровирусной терапии.

Таблица 3.11

Российская классификация ВИЧ-инфекции (Покровский В. И., 2006)

1. Стадия инкубации	
2. Стадия первичных проявлений	Варианты течения: А. Бессимптомная Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями
3. Субклиническая стадия	
4. Стадия вторичных заболеваний	4А. Потеря веса менее 10 %; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы. Фазы: Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). 4Б. Потеря веса более 10 %; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 мес; волосатая лейкоплакия; туберкулез; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши. Фазы: Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). 4В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии. Фазы: Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии). Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)
5. Терминальная стадия	

Из разработанных классификаций за рубежом наибольшее распространение получили классификация CDC (1993), клиническая классификация ВОЗ, Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра.

Классификация CDC вобрала все лучшее, что было накоплено клинической мыслью за первое десятилетие работы с больными, и наиболее адекватно отражала связь патогенеза болезни с клиникой (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Классификация стадий ВИЧ-инфекции и расширенное определение случая СПИДа у взрослых и подростков [CDC, 1993]

Число (%) CD4+ Т-лимфоцитов в мкл	Клинические категории		
	А. Бессимптомная острая (первичная или ГЛП*)	В. Манифестная ни А ни С	С. СПИД-индикаторные заболевания
1. > 500 (>29 %)	А1	В1	С1*
2. 200—499 (14—28 %)	А2	В2	С2*
3. ⩽ 200 (⩽ 14 %) = индикатор СПИДа	А3*	В3*	С3*

* ГЛП — генерализованная лимфаденопатия.

Примечание. Категории А3, В3, С1, С2, С3 являются определяющими для случая СПИД и подлежат в США учету как больные СПИДом.

В категорию А входят бессимптомная ВИЧ-инфекция, острая ВИЧ-инфекция и персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП) в случаях подтвержденного диагноза лабораторно. Категория В включает все те клинические варианты ВИЧ-инфекции, которые нельзя включить в категории А и С. К категории С подпадают все те случаи, когда хотя бы однократно выявлялось одно из СПИД-индикаторных заболеваний, включенных в официальный перечень.

Клиническая категория А:

— острая (первичная) ВИЧ-инфекция;

— бессимптомное носительство ВИЧ;

— персистирующая генерализованная лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов > 1 см, в двух анатомически не связанных друг с другом регионах (исключая паховые), длительностью более 3 мес.

Клиническая категория В:

— бациллярный ангиоматоз;

— оральный или вульвовагинальный кандидоз, персистирующий более 1 мес или плохо поддающийся лечению (возникновение рецидива после окончания лечения в пределах 3 мес);

— «волосатая» лейкоплакия языка;

— *Herpes-zoster*-инфекция с поражением только кожи, рецидивирующая в течение 1 года или единичный эпизод с поражением внутренних органов;

— листериоз;

— воспалительные заболевания органов малого таза с тенденцией или образованием тубо-овариальных абсцессов;

— выраженная цервикальная дисплазия или цервикальная карцинома *in situ*; одно из двух конституциональных симптомов: а) документированная лихорадка с повышением температуры тела выше 38,5 °С длительностью более 1 мес, которую можно объяснить только как связанную с ВИЧ-инфекцией, б) персистирующая более 1 мес диарея, которую можно объяснить только как связанную с ВИЧ инфекцией;

— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; периферическая нейропатия.

Клиническая категория С:

— инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, вызывающая кожно-слизистую язву, персистирующую более 1 мес, или бронхит, пневмонию или эзофагит любой продолжительности;

— цитомегаловирусные заболевания органов, кроме печени, селезенки и лимфатических узлов, например, хориоретинит, колит;

— саркома Капоши у лиц моложе 60 лет;

— лимфома мозга (первичная) у лиц моложе 60 лет;

— другой, не относящийся к болезни Ходжкина, тип лимфомы В-клеточного или неизвестного иммунологического фенотипа и следующие гистологические типы: а) мелкая, с нерасщепленными ядрами лимфома (типа Беркитта или другого типа), б) иммунобластосаркома (эквивалентна любому из следующих типов, хотя не обязательно в полном сочетании: иммунолимфобластома, крупноклеточная лимфома, диффузная гистиоцитарная лимфома, диффузная недифференцированная лимфома или зрелая лимфома);

— легочный или внелегочной туберкулез;

— атипичный микобактериоз, вызванный комплексом *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium kansasii*, или другими *Mycobacterium spp.*, или недифференцированными *Mycobacterium*, диссеминированный (в органах кроме кожи, легких, шейных лимфатических узлов и лимфатических узлов корня легкого или в сочетании с поражением на этих участках);

— злокачественная цервикальная карцинома;

— септицемия, вызванная *Salmonell*a (не брюшнотифозной), рецидивирующая;

— повторная пневмония (в течение 1 года), подтвержденная рентгенологически и с рентгенологически подтвержденным выздоровлением между первым и вторым эпизодом, особенно, если она вызвана *Streptococcus pneumoniae*, *Homophiles influenzae*, *Staphylococcus aureus*, грам-отрицательными микроорганизмами: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*;

— пневмония, обусловленная *Pneumocystis carinii*;

— токсоплазмоз центральной нервной системы;

— криптоспоридиоз с диареей, длящейся более 1 мес;

— изоспороз с диареей, длящейся более 1 мес;

— кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких;

— внелегочной криптококкоз — кокцидиоидозный микоз, диссеминированный (в органах, кроме легких, шейных лимфатических узлов и лимфатических узлов корня легкого, или в сочетании с поражениями этих органов);

— гистоплазмоз диссеминированный (в органах, кроме легких, шейных лимфатических узлов и лимфатических узлов корня легкого, или в сочетании с поражениями этих органов);

— энцефалопатия, вызванная ВИЧ (клинические данные об инвалидизирующих состояниях, обусловленных нарушением познавательных способностей и (или) двигательной функции, влияющих на работоспособность или повседневную деятельность, при отсутствии сопутствующих болезней или состояний, кроме ВИЧ, которыми можно было бы объяснить эти данные), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;

— синдром истощения при инфекции ВИЧ — значительная непроизвольная потеря массы тела на уровне более 10 % (7 кг) от основной массы при наличии либо хронической диареи (жидкий стул не менее 2 раз в день на протяжении более 30 дней), либо хронической слабости и документированной лихорадки (интермиттирующей или постоянной на протяжении более 30 дней) и отсутствии сопутствующих болезней или состояний, кроме инфекции ВИЧ, которыми можно было бы объяснить эти изменения.

CDC в 1994 г. разработала классификации ВИЧ/СПИД для детей моложе 13 лет (табл. 3.13), взяв за основу уровень CD4-клеток и клинических симптомов. Также была разработана классификация иммуносупрессии у детей (табл. 3.14).

Таблица 3.13

Классификация ВИЧ-инфекции у детей моложе 13 лет, CDC (1994)

Иммунологические критерии	«Н» — без симптомов	«А» — со слабо выраженными симптомами	«В» — умеренные клинические симптомы	«С» — тяжелая (симптомы или синдром СПИДа)
Без иммуносупрессии	Н1	А1	В1	С1
Умеренная иммуносупрессия	Н2	А2	В2	С2
Тяжелая иммуносупрессия	Н3	А3	В3	С3

Согласно классификации были выделены клинические категории ВИЧ-инфекции:

— категория Н — нет симптомов или один из категории А;

— категория А — мало выраженные симптомы.

Таблица 3.14

Классификация иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции у детей моложе 13 лет (1994)

Иммунологические критерии (CD4 Т-лимфоциты)	Возраст детей					
	До 12 мес		1 год — 5 лет		6—12 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет данных за иммуносупрессию	> 1500	> 25	> 1000	> 25	> 500	> 25
Умеренная иммуносупрессия	750—1499	14—24	500—999	15—29	200—499	15—24
Тяжелая иммуно-супрессия	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Эта категория ни В и ни С включает два или более ниже перечисленных состояния:

— лимфаденопатию (более 0,5 см, более чем в двух областях увеличенные лимфатические узлы);

— гепатомегалию;

— спленомегалию;

— дерматиты;

— паротит;

— рецидивирующую респираторную инфекцию, отит, синусит.

Категория В — умеренно выраженные симптомы. Эта категория ни А и ни С включает:

— анемию, тромбоцитопению и/или нейтропению (более 30 дней);

— бактериальную пневмонию, менингит, сепсис (один эпизод);

— орофарингеалъный кандидоз, персистирующий более 2 мес, у детей старше 6 мес;

— кардиомиопатию;

— цитомегаловирусную инфекцию у ребенка старше 1 мес;

— диарею рецидивирующую или хроническую;

— гепатит;

— герпесвирусный стоматит рецидивирующий (более двух эпизодов в год);

— герпесвирусный бронхит, пневмонию, эзофагит с началом не ранее 1 мес;

— герпес опоясывающий (два или более эпизода);

— лейкомиосаркому;

— лимфоидную интерстициальную пневмонию (ЛИП) или гиперплазию прикорневых лимфатических узлов;

— нефропатию;

— нокардиоз;

— персистирующую лихорадку более 1 мес;

— токсоплазмоз у ребенка 1 мес и старше;

— ветряную оспу диссеминированную.

Категория С — тяжелая симптоматика (СПИД-индикаторные болезни, исключая ЛИП), состояния, определяющие диагноз СПИДа:

— серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие, не менее 2 раз за 2-летний период, подтвержденные гемокультурой, в виде септицемии, пневмонии, менингита, остеомиелита, абсцессов различных органов и полостей (исключая отит, поверхностный кожно-слизистый абсцесс, инфекцию, обусловленную катетером);

— кандидозный эзофагит или легочный кандидоз (бронхов, трахеи, легких);

— кокцидиоидомикоз диссеминированный;

— внелегочной криптококкоз;

— криптоспоридиоз или изоспороз с диареей более 1 мес;

— ЦМВ-болезнь у ребенка старше 1 мес, исключая изолированные поражения печени, легких или лимфатических узлов;

— энцефалопатии: наличие прогрессирующих симптомов более 2 мес при отсутствии других заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции: а) задержка психомоторного развития или приобретенная микроэнцефалия, атрофия коры мозга, подтвержденная компьютерной томографией или ЯМР у ребенка старше 2 лет, нарушение интеллекта, подтвержденное нейрофизиологическими тестами; б) приобретенные моторные нарушения, два или более: парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушение походки;

— герпес-симплекс-вирусная инфекция с кожно-слизистыми язвами, персистирующая более 1 мес, или бронхит, пневмония или эзофагит у ребенка старше 1 мес;

— диссеминированный гистоплазмоз;

— саркома Капоши;

— первичная лимфома головного мозга;

— лимфома Беркитта;

— лимфома В-клеточная;

— туберкулез, диссеминированный или внелегочный;

— микобактериоз диссеминированный атипичный с поражением нескольких органов;

— микобактериум авиум-комплекс или микобактериоз Канзаси диссеминированный;

— пневмоцистная пневмония;

— прогрессирующая лейкоэнцефалопатия;

— сальмонеллезная септицемия рецидивирующая;

— токсоплазмоз головного мозга у ребенка старше 1 мес;

— вастинг-синдром, при отсутствии заболеваний, сходных с ВИЧ-инфекцией, объясняющий следующие симптомы: а) стойкая потеря веса, более 10 % от должного веса; б) хроническая диарея (не менее чем 2-кратный жидкий стул в сутки в течение 30 дней); в) документированная лихорадка, более 30 дней, интермиттирующая или постоянная.

В классификации ВОЗ на основе клинических проявлений заболевания и уровня функциональных возможностей пациента выделены четыре категории, которые охватывают весь спектр клинических проявлений ВИЧ-инфекции, от бессимптомного течения до терминальной стадии (табл. 3.15). В целом, при сравнении с классификацией CDC классификация ВОЗ требует меньше данных лабораторных исследований и меньше непосредственных наблюдений. Определение стадии ВИЧ-инфекции включает более широкий спектр вторичных заболеваний, который может зависеть от региона (например, диссеминированное течение микозов, эндемичных для Юго-Восточной Азии и часто встречающихся у больных СПИДом в этом регионе, но не в Соединенных Штатах или Европе). Включение оценки физических возможностей позволяет провести количественную клиническую оценку состояния пациента, которая не зависит от лабораторных возможностей.

Таблица 3.15

Клинические стадии ВИЧ-инфекции ВОЗ + комбинированные стадии с учетом CD4/общего числа лимфоцитов

Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
1. Бессимптомное течение 2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия с лимфоузлами не менее 1 см в диаметре в двух и более в не паховых локусах в течение 3 и более месяцев 3. Острое (первичное) заболевание ВИЧ	4. Непреднамеренная потеря веса, снижение массы тела < 10 % 5. Поверхностное поражения кожи и слизистых (например, себорейная экзема, грибковые инфекции ногтей, язвы в ротоглотке стоматит, ангулярный хейлит, пруриго) 6. Опоясывающий герпес в течение последних 5 лет 7. Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (например, бактериальный синусит)	8. Непреднамеренная потеря веса, снижение массы тела >10 % 9. Хроническая диарея > 1 мес 10. Продолжительная лихорадка (38,5 °С, перемежающая или постоянная) > 1 мес 11. Ротоглоточный кандидоз 12. Волосатая лейкоплакия рта 13. Туберкулез легких (типичный или атипичный) в течение последнего года 14. Бактериальные инфекции тяжелой формы (например, пневмония, пиомиозит)	16. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ 17. Пневмоцистная пневмония 18. Церебральный токсоплазмоз 19. Хронический интестинальный криптоспоридиоз (> 1 мес) 20. Хроническим изоспориаз (> 1 мес) 21. Внелегочной криптококкоз 22. Цитомегаловирусный (ЦМВ) ретинит или ЦМВ-инфекция иных локализаций, исключая печень, селезенку и лимфатические узлы 23. *Herpes simplex* > 1 мес с язвами на коже и слизистых оболочках или его висцеральные формы (любой длительности)

Окончание табл. 3.15

Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
		15. Вульвовагинальный кандидоз, персистирующий > 1 мес или плохо поддающийся лечению *Все вышеназванные заболевания должны быть обусловлены ВИЧ или иметь клиническое течение, осложненное ВИЧ*	24. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия 25. Внелегочный кокцидиоидомикоз, диссеминированный внелегочный гистоплазмоз и любой другой диссеминированный эндемический микоз 26. Кандидоз трахеи, бронхов, легких, пищевода 27. Атипичный диссеминированный микобактериоз (например, *M. avium*, *M. Kansassii*) 28. Нетифозная сальмонеллезная септицемия 29. Внелегочный туберкулез 30. Лимфома 31. Саркома Капоши 32. ВИЧ-энцефалопатия
Степень двигательной активности 1 : без симптомов, обычная	Степень двигательной активности 2: симптомы есть, но активность почти полная	Степень двигательной активности 3: > 50 % дневного времени в постели, но в предыдущем месяце преобладание активности	Степень двигательной активности 4: > 50 % дневного времени в течение предыдущего месяца в постели
CD4+ > 500 Всего лимфоцитов > 2000 CD4+ 200—500 Всего лимфоцитов 1000—2000 CD4+ < 200 Всего лимфоцитов < 1000	CD4+ > 500 Всего лимфоцитов > 2000 CD4+ 200—500 Всего лимфоцитов 1000—2000 CD4+ < 200 Всего лимфоцитов < 1000	CD4+ > 500 Всего лимфоцитов > 2000 CD4+ 200—500 Всего лимфоцитов 1000—2000 CD4+ < 200 Всего лимфоцитов < 1000	CD4+ > 500 Всего лимфоцитов > 2000 CD4+ 200—500 Всего лимфоцитов 1000—2000 CD4+ < 200 Всего лимфоцитов < 1000

Объединение клинической стадии по классификации ВОЗ с показателями уровня CD4+-лимфоцитов или общего числа лимфоцитов дает более точный прогноз, чем прогноз на основании только клинической стадии или только уровня CD4+/общего числа лимфоцитов.

Комбинированные стадии I—IV ВИЧ-инфекции представлены в нижней части табл. 3.15, а прогноз заболевания на их основе приводится в табл. 3.15 и 3.16. При этом ВИЧ-обусловленные заболевания подпадают под Международную статистическую классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Таблица 3.16

Комбинированная стадия, прогрессирование в IV комбинированную стадию и выживаемость больных

Комбинированные стадии	Прогрессирование и выживаемость
Стадия I	Прогрессирование — 55,8 % (6,7 лет) Выживаемость — 74,2 % (7,6 лет)
Стадия II	Прогрессирование — 59,4 % (5,9 лет) Выживаемость — 74,2 % (6,7 лет)
Стадия III	Прогрессирование — 66,2 % (5,8 лет) Выживаемость — 51,5 % (6,6 лет)
Стадия IV	Выживаемость — 37,8 % (3,5 года)

Международная классификация болезней 10-го пересмотра выделяет пять клинических вариантов ВИЧ-инфекции, а именно, проявляющаяся в виде: а) инфекционных и паразитарных суперинфекций, б) злокачественных новообразований вирусной природы, в) группы характерных синдромов или нозологически очерченных форм (энцефалопатия, обусловленная суперинфекцией, лимфатическая интерстициальная пневмония, характерная для детей, синдрома истощения и некоторых других верифицированных вариантов суперинфекций), г) группы патологических состояний, обусловленных самим HIV (синдром острой сероконверсии, генерализированная лимфаденопатия, гематологический и иммунологические варианты патологии, не классифицированные в других рубриках) и, наконец, д) болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная (табл. 3.17).

Следует отметить, что в классификации нет места таким понятиям, как «оппортунистическая инфекция» и «СПИД-индикаторные заболевания». Ибо, по самой логике вещей не может быть туберкулез или вирусный гепатит (кстати, нет понятия «вирусные гепатиты», как нет «дизентерий» или «туберкулезов») оппортунистической инфекцией, это классический вариант инфекционной болезни с высоким потенциалом патогенности.

Рассматривая существующие классификации, нетрудно убедиться, что ВИЧ-инфекция не имеет своего собственного, клинически очерченного статуса, ее клиника в развернутой фазе болезни — это клиника тех, преимущественно оппортунистических инфекций или опухолей, которые наслаиваются на иммунологически дефицитный организм.

Таблица 3.17

Болезнь, вызванная ВИЧ (МКБ-10)

Вариант ВИЧ-инфекции	Основные варианты этиологии и/или клинические проявления
1. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней
2. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных злокачественных новообразований
3. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках
4. Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний	Острый ВИЧ-инфекционный синдром Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализированной лимфаденопатии Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний
5. Болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная	

Поэтому сформировалось понятие «СПИД-ассоциируемые заболевания», куда входят те наиболее часто развивающиеся инфекционные, паразитарные, грибковые или неопластические процессы, которые чаще всего являются клиническим проявлением ВИЧ индуцированного вторичного иммунодефицита.

При оценке клинической картины за рубежом иногда выделяют как стадию болезни «бессимптомное носительство». Но, как нам представляется, едва ли правильно использовать термин «носительство» при ВИЧ-инфекции, особенно после внедрения ПЦР, показавшей непрекращающуюся репликацию вируса сразу после заражения. Поэтому в Российской классификации используется термин «субклиническая стадия болезни», что отражает суть инфекционного процесса в этой фазе.

Инкубационный период, т. е. время от момента инкубации до появления клинических проявлений, в традиционном понятии неприемлем для медленных инфекций, не всегда развивается, тем более диагностируется острая фаза болезни и при ВИЧ-инфекции. Поэтому, если клиника острой фазы отсутствует, его исчисляют от времени инфицирования до появления антител к ВИЧ (Покровский В. В. и др., 2000). Острая форма болезни может развиться через неделю после заражения ВИЧ, что, как правило, предшествует появлению антител в крови (фаза сероконверсии). Инкубационный период в случаях развития острой стадии чаще составляет 2—4 нед, хотя описаны наблюдения, когда антитела появляются через 6—8 нед, а иногда и 8 мес после инфицирования. При анализе длительности инкубационного периода у медицинских работников, инфицированных в случаях заражения уколом контаминированным ВИЧ инструментарием, наблюдали колебания инкубационного периода от 3 нед до 11 мес.

В типичных случаях антитела выявляются через 1—2 мес после инфицирования.

Знание длительности инкубационного периода при ВИЧ-инфекции имеет важное значение, так как проводимая в этот отрезок времени профилактическая антиретровирусная терапия снижает риск развития болезни. В 1995 г. CDC опубликовали отчет об известных случаях заражения ВИЧ на рабочем месте, произошедших во Франции, Великобритании и США. Проведенное ретроспективное исследование позволило сделать важный вывод: профилактическое назначение зидовудина после контактов, сопряженных с риском заражения ВИЧ, сокращает общую частоту заражения ВИЧ на 79 % по сравнению с тем, кто не получал лечение.

Острая инфекция (синдром острой сероконверсии, начальная стадия)

ВИЧ-инфекция, как и любое другое инфекционное заболевание, имеет фазовое развитие (рис. 3.8).

Первичное инфицирование ВИЧ знаменует начало инфекционного процесса, у одних протекающего как асимптомная первичная инфек-

ция, а у других в виде острого ретровирусного синдрома (синдрома острой сероконверсии). У последних примерно через 2—6 нед манифестирует клиника первичной инфекции, которую лабораторно можно подтвердить в этой фазе методами ИФА или иммунного блота (выявление IgG-антител), можно также диагноз уточнить, используя методы выявления специфических IgM-антител, p24-антигена, оценки уровня ВИЧ-1 ДНК и РНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР), выделением вируса в культуре клеток.

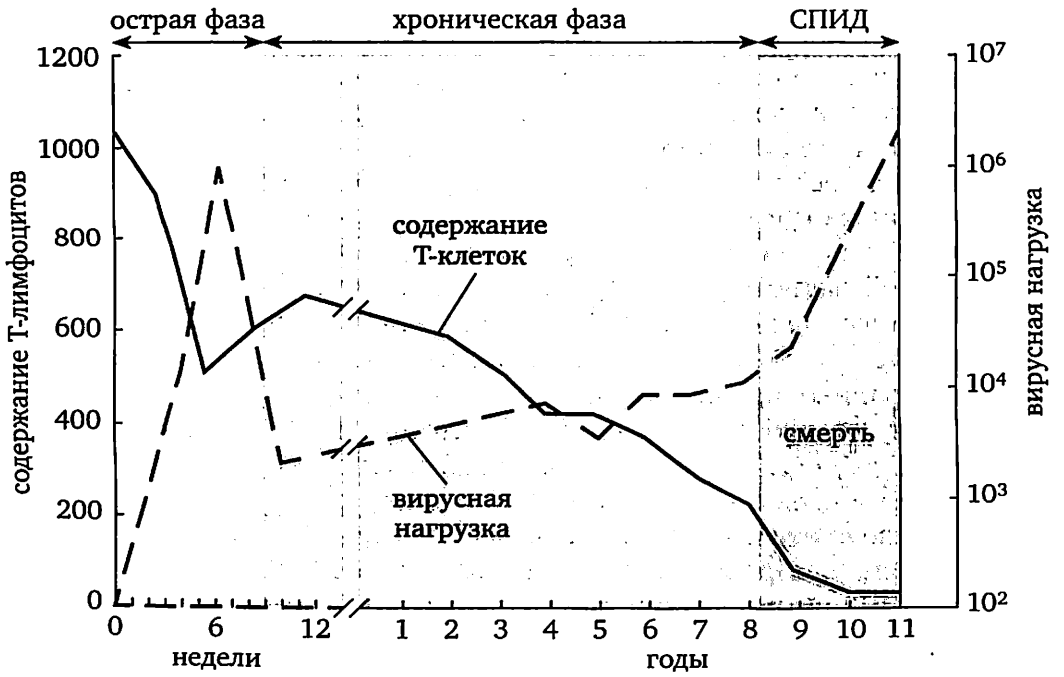


Рис. 3.8. **Стадии развития ВИЧ/СПИД. https://aids-stop.com/what-are-the-risks-of-aids-on-humans/**

Первичная ВИЧ-инфекция проявляется интенсивной вирусной диссеминацией, ВИЧ-специфическим клеточным и гуморальным иммунным ответом и характерной клинической картиной. Клиника традиционно охарактеризована как мононуклеозоподобная болезнь с лихорадкой, фарингитом, лимфаденопатией и сыпью. Позже было установлено, что она имеет ряд других проявлений, включая вторичные инфекции.

В дальнейшем у одних больных процесс приобретает характер длительного непрогрессирующего течения, у других быстро развертывается клиника тяжелейшей болезни со смертельным исходом.

С тех пор как распознали наличие первичной ВИЧ-инфекции, были изучены особенности клинических проявлений, вирусологических, иммунологических и прогностических особенностей синдрома острой сероконверсии, причем выводы обосновывались не только по данным ретроспективного анализа, но и непосредственным наблюдением за больными, выявленными в период первичной ВИЧ-инфекции. Так было установлено, что у больных первичной ВИЧ-инфекцией с клиникой синдрома острой сероконверсии быстрее идет прогрессирование в СПИД. Те больные, у которых в период сероконверсии выявляется высокая вирусная нагрузка на плазму и низкие показатели CD4+-лимфоцитов, также характеризуются прогрессирующим течением заболевания. В. В. Покровский (1996) у детей, инфицированных в стационаре, наблюдал в эту стадию болезни смерть детей.

Внедрение активной антиретровирусной терапии позволило сформировать идею, что ВИЧ-инфекцию можно перевести в форму хронической вирусной инфекции.

Синдром острой сероконверсии (СОС), по наблюдениям различных авторов, развивается у 53—92 % больных. Такой широкий диапазон регистрации частоты СОС обусловлен тем, что используемые для характеристики его подходы весьма варьируют. Более критический подход к оценке клиники в различных группах риска (мужчины-гомосексуалисты, наркоманы, реципиенты крови и трансплантатов, медицинские работники, поранившиеся иглой для инъекций, гетеросексуалы), тщательное сопоставление проявлений болезни с контрольной группой серонегативных лиц позволил считать, что СОС имеет место у 34—53 % лиц, инфицированных ВИЧ.

Анонимный автор первым в 1984 г. в журнале Lancet сообщил о симптомах, ассоциированных с сероконверсией у инфицированных ВИЧ, а D. D. Ho et al. (1985) и D. A. Cooper et al. (1985) описали клинику синдрома острой сероконверсии. Когда CDC в 1986 г. представил классификацию ВИЧ-инфекции, то острую фазу обозначил как «мононуклеозоподобный синдром с или без асептического менингита, связанный с сероконверсией на HTLV-III/LAV-антитела». Со временем более тщательное наблюдение за начальной фазой ВИЧ-инфекции позволило заключить, что клинические проявления первичной ВИЧ-инфекции характеризуются многообразием вариантов и могут включать не только реакцию организма на сероконверсию, но и развитием суперинфекции, обусловленной группой условнопатогенных возбудителей. Поэтому понятие «мононуклеозоподобный синдром» нуждалось в расширении, и постепенно в практику вошло понятие «синдром острой сероконверсии», или острая стадия болезни.

Острый синдром сероконверсии обычно длится 1—6 нед и, как правило, проходит самостоятельно без специфического лечения.

К наиболее характерным симптомам острой сероконверсии относятся лихорадка, ночной пот, артралгия, недомогание, головная боль, тошнота, рвота, диарея и анорексия, а также фарингит, сыпь, потеря массы тела, лимфаденопатия, лейкопения, тромбоцитопения, у части больных — менингит, нейропатии и энцефалопатии. Сыпь острой стадии выявляется более чем у половины больных, и чаще это макулопапулярные высыпания, преимущественно на верхней половине туловища, шее и лице. Она не шелушится и обычно исчезает в течение 2—3 нед. Реже по характеру сыпь розеолезная или везикулярно-папулезная. Ги-

стологически сыпь идентична высыпаниям, индуцированным другими вирусами или лекарствами.

Неврологическая симптоматика острой стадии включает лимфоцитарный менингит, энцефалопатию. Уже в первые годы наблюдения у больных в острой стадии описан энцефалит с судорожным синдромом, позже описаны такие неврологические проявления болезни, как синдром *Guillain-Barre*, неврит плечевого сплетения, ганглионеврит, вызывающий атаксию-нейропатию.

В период острой сероконверсии клинику могут дополнять суперинфекции, развивающиеся в результате глубокой иммуносупрессии, в частности, оральный кандидоз и кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусный колит, церебральный токсоплазмоз и туберкулез. В виде отдельных наблюдений в этой фазе возможно развитие острой пневмококковой пневмонии, лимфоцитарного альвеолита, апластической анемии, васкулита и в виде единичных наблюдений — нефроз, острая почечная недостаточность.

Kinloch-de Loes et al. (1993), описывая клинику 31 наблюдения за больными в острой стадии, нашли у 43,3 % больных язвы на слизистых ротовой полости или гениталий (очевидно, заразившихся половым путем). Так как в наблюдениях 5 больных ВИЧ-инфекцией наркопотребителей не имели этих слизисто-кожных изъязвлений, авторы высказывают предположение, что язвы вызваны прямым действием ВИЧ. В пользу этого свидетельствуют данные электронномикроскопического исследования ткани, взятой из эзофагальных язв, проведенного Rabeneck L. et al. (1990) и обнаруживших вирусные частицы в биопрепаратах.

M. S. Saag (1997), обобщивший наблюдения многих клиницистов, приводит данные по частоте основных симптомов острого ретровирусного синдрома (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Симптомы острого ретровирусного синдрома

Симптомы	Частота, %
Лихорадка	57
Фарингит	73
Сыпь	70
Миалгия	58
Артралгия	58
Диарея	33
Головная боль	30
Изменение психического статуса	3
Нарушения чувствительности	8

При лабораторном обследовании у больных чаще выявляется транзиторная лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, инверсия соотношения хелперы/эффекторы. У части больных повышается активность

трансфераз, анализ спинномозговой жидкости выявляет плеоцитоз и повышение уровня белка.

Наблюдения большинства авторов показали, что наличие клиники синдрома острой сероконверсии характеризует быстрое прогрессирование болезни с неблагоприятным исходом в ближайшие 2—3 года. Среди наиболее прогностически неблагоприятных симптомов синдрома острой сероконверсии, ассоциированных с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции в СПИД, различные авторы отмечают лихорадку свыше 38 °С, лимфоцитарный менингит, острый энцефалит, среди последних у 42 % СПИД развивался в ближайшие 4 года, а среди не имевших эти проявления СОС — в 18 %, у лиц без клиники СОС — в 8 % [Boufassa F. et al., 1995].

Кофакторами быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции является цитомегаловирусная инфекция. Описан случай перехода ВИЧ-инфекции в СПИД у медицинского работника, случайно инфицировавшегося через укол иглой и заразившегося одновременно ВИЧ и вирусом гепатита С [Ridzon R. et al., 1997] Хотя клиники СОС у него не наблюдалось, но имело место замедленное развитие сероконверсии как на HIV, так и на HCV: на ВИЧ через 9,5 мес, на HCV — через 13,5 мес. Кстати, это наиболее продолжительный срок сероконверсии из известных. В дальнейшем у больного наблюдалось быстрое развитие печеночной недостаточности и смертельный исход через 28 мес после заражения.

Как отмечает большинство авторов, клинические проявления СОС могут быть неспецифическими, чрезвычайно вариабельными.

Характерно для ВИЧ-инфекции, что, чем старше возраст к моменту сероконверсии, тем быстрее болезнь прогрессирует в СПИД. Так, при оценке влияния пола, возраста и способа инфицирования на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции G. Rezza et al. (1992) в течение 7 лет наблюдали 780 больных. Авторы показали, что возраст свыше 25 лет к моменту сероконверсии был единственным фактором, влияющим на скорость прогрессирования болезни. Та же закономерность наблюдалась у больных ВИЧ-инфекцией гомосексуалов, бисексуалов и гетеросексуалов, больных гемофилией, во всех этих группах фактор возраста был единственным показателем риска в момент сероконверсии для быстрого прогрессирования болезни. В то же время установлено, что риск манифестации клиники СОС более высок у гомосексуалов, по сравнению с гетеросексуалами, и у гомосексуалов, по сравнению с больными гемофилией. СОС чаще наблюдалась у лиц, заразившихся половым путем, по сравнению с людьми, заразившимися гематогенно.

В период клинических проявлений острой стадии IgM к ВИЧ обнаруживаются методами иммунофлюоресценции в течение первых 5 сут и IgG — в течение 11 сут, а антитела в ИФА и иммунном блоте на 20 дней позже. Пик IgM приходится на 3—5-ю неделю, затем уровень антител снижается к 2—3-му месяцу. В течение первых 2 нед после начала СОС с помощью ИФА выявляются антиген p24, а p24-антитела могут быть

обнаружены в иммунном блоте в период 2—3 нед, т. е. по мере снижения уровня антигена.

D. A. Cooper et al. (1993) выделили четыре фазы изменения клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции в острой стадии: 1-я — снижение общего числа лимфоцитов, 2-я — инверсия соотношения CD4/CD8, связанная с повышением числа CD8+ клеток, 3-я — максимальное повышение уровня CD8+ клеток с максимальным пиком к 33-му дню, 4-я — снижение числа CD4+ и CD8+-клеток с сохранением показателя CD4/CD8.

Вирусологический статус в период сероконверсии весьма варьирует. Во время острой стадии вирусная нагрузка на плазму часто довольно высокая, уровень ее выше 200 000 копий/мл и коррелирует с уровнем выявляемых у больных клинических проявлений болезни. С появлением ВИЧ-специфических антител уровень вирусной нагрузки падает и одновременно исчезают клинические проявления синдрома острой сероконверсии.

Латентная стадия

Латентный период характеризуется отсутствием проявлений болезни. Его продолжительность составляет от нескольких месяцев до нескольких (5—15) лет. В этот период происходит медленная прогрессия иммунодефицита, с постепенным снижением уровня CD4-лимфоцитов, умеренной репликацией вируса и незначительной лимфаденопатией.

Как в классификациях В. И. Покровского (1989, 2001), так и классификации CDC (1993) в определенной фазе латентной стадии формируется лимфаденопатия — синдромом персистирующей генерализованной лимфаденопатии. Характерно увеличение лимфатических узлов не менее 1 см в диаметре в двух или более несоприкасающихся внепаховых локусах, сохраняющие свой вид по меньшей мере 3 мес в отсутствие какого-либо текущего заболевания или лечения, которое могло бы вызвать такой эффект. Чаще увеличиваются лимфатические узлы, расположенные в передней и задней шейных цепочках, а также в подмышечной и подчелюстной областях, реже — в субментальной, заушной, эпитрохлеарной и забрюшинной областях. В трети случаев у больных имеется также спленомегалия.

Морфологическое исследование биопсированного узла выявляет доброкачественную фолликулярную гиперплазию, за которой на более поздних стадиях следует инволюция фолликулов.

У детей, пожилых людей отмечается более короткая продолжительность периода латенции, и клинические проявления заболевания у них возникают значительно раньше.

Стадия вторичных заболеваний

Как в первой, так и второй версии классификации ВИЧ-инфекции В. И. Покровский (1989, 2001, 2006) выделяет три фазы этой стадии:

А — бактериальные, вирусные и грибковые поражения слизистых покровов и кожи (CD4-лимфоциты снижены до 350—500 клеток в мкл);

Б — кроме более глубоких поражений кожных покровов происходят поражения внутренних органов, может встречаться локализованная саркома Капоши (CD4-лимфоциты снижены до 200—350 клеток в мкл);

В — генерализация указанных выше проявлений, поражение ЦНС (менее 200 клеток в мкл CD4-лимфоцитов).

ВИЧ-инфекция не имеет своей строго очерченной клинической картины, ибо она представлена рядом вторичных, в основном суперинфекций, вызываемых преимущественно условнопатогенными возбудителями. Поэтому в связи с развитием пандемии ВИЧ-инфекции значительно выросло число ряда ранее редко встречающихся заболеваний, таких как пневмоцистная пневмония и саркома Капоши, цитогегаловирусная инфекция и простой герпес, криптококкоз и атипический микобактериоз.

Описывая клинику ВИЧ-инфекции M. S. Saag (1997) выделил несколько последовательных фаз, составляющих клинику патологических состояний и нозологических форм. Стадии болезни, основные нозологические формы суперинфекций и органопатология представлены в табл. 3.19.

Таблица 3.19

Стадии, вторичные инфекции и органопатология при ВИЧ-инфекции

1. Стадии болезни	— начальная (синдром острой сероконверсии) — ранние проявления болезни — промежуточная стадия — поздняя — предтерминальная — терминальная стадия
2. Основные виды суперинфекции	Паразитозы: — токсоплазмоз — изоспоридиоз — криптоспоридиоз — микроспоридоз — циклоспороз — чесотка — висцеральный лейшманиоз — стронгилоидоз — бластомикоз Микозы: — пневмоцистоз — кандидоз — криптококкоз — гистоплазмоз — кокцидиоидоз — аспергиллез

Продолжение табл. 3.19

	Бактериальная инфекция: — туберкулез — сальмонеллез — атипический микобактериоз — бактериальная инфекция респираторного тракта: а) стрептококковая пневмонии б) *Haemophilus influenzae*-инфекция в) синегнойная инфекция (*Pseudomonas aeroginosa*) г) бартонеллез Герпесвирусная инфекция: — HSV-инфекция — CMV-инфекция — HZV-инфекция — EBV-инфекция (в том числе лимфома Беркитта) — HV6 и HV7-инфекция — HV8-инфекция (саркома Капоши) Папилломавирусная инфекция и вирусный гепатит у больных ВИЧ-инфекцией Другие злокачественные опухоли
3. Органопатология	Поражения ЦНС Поражение ротовой полости — грибковая инфекция — вирусная инфекция — опухоли Поражение желудочно-кишечного тракта: а) виды поражений — грибковые заболевания — вирусные заболевания — бактериальная инфекция — опухоли б) клинические синдромы — диарея — болезни ано-ректального тракта
Неинфекционные органоспецифические заболевания при ВИЧ-инфекции	1) болезни кожи: — себорея — псориаз — Рейтер-синдром — приобретенный ихтиоз — папулезная и фолликулярная сыпь 2) ВИЧ-связанные аутоиммунные и гипериммунные состояния: а) эритродермия б) анулярная гранулема 3) неинфекционные заболевания легких и дыхательных путей: а) опухоли — саркома Капоши — Неходжкинская лимфома — бронхогенная карцинома б) интерстициальная пневмония в) лимфоцитарный бронхиолит г) облитерирующий бронхиолит д) легочная гипертензия

Окончание табл. 3.19

	4) Почечные осложнения у больных ВИЧ/СПИД: — водно-электролитные нарушения — острая почечная недостаточность — инфекционные поражения мочевыводящих путей и интерстициальный нефрит 5) гематологические осложнения у больных ВИЧ-инфекцией: — специфические цитопении — анемия — нейтропения — тромбоцитопения

С момента старта клинической картины на ранних этапах болезни наиболее характерна лимфаденопатия. Выявляются увеличенные затылочные, заднешейные, аксилярные, надключичные, кубитальные лимфатические узлы, которые в норме не пальпируются. Увеличиваются периаортальные и медиастинальные лимфатические узлы. Значительное увеличение группы торакальных или абдоминальных лимфатических узлов обычно свидетельствует о присоединении вторичных инфекций, распространенном туберкулезе, атипическом микобактериозе, гистоплазмозе или лимфоме.

Дерматологические проявления болезни в этот период довольно характерны и чаще проявляются в виде себореи, псориаза, ихтиоза, эозинофильного фолликулита, распространенной чесотки. Хотя поражения, вызванные вирусом простого герпеса (HSV), свойственны более поздним стадиям болезни, иногда появляются и в ранней фазе. Весьма характерна для оральных поражений Эпстайна — Барр (EBV)-инфекция в виде лейкоплакии, для которой характерно появление белых полос по краям языка, ее приходится дифференцировать с кандидозом полости рта. Лейкоплакия не часто встречается в ранней фазе ВИЧ-инфекции.

По мере прогрессирования болезни идет снижение уровня CD4+-клеток. У больных при наличии кожных и оральных патологических процессов они прогрессируют дальше или же появляются впервые. Чаще всего выявляется HSV-инфекция, опоясывающий герпес (HZV-инфекция), диарея, периодические подъемы температуры тела, немотивированное снижение массы тела, умеренно выраженный оральный или вагинальный кандидоз. Довольно часто наблюдаются миалгия, артралгия, головная боль и усталость. Изредка наблюдается прогрессирующее поражение почек в виде почечной недостаточности с высокой протеинурией. Поражения респираторного тракта протекают по типу бронхита или пневмонии и обычно обусловлены стрептококком, микоплазмой *Pneumoniae*, *H. influenzae*.

Для поздней стадии ВИЧ-инфекции характерно снижение CD4-клеток в пределах 50—200 в 1 мм^3. Согласно CDC классификации при этом количестве CD4-лимфоцитов заболевание следует расценивать, как стадию СПИД. В клинике доминирует оппортунистическая ин-

фекция в виде пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, криптоспоридиоза, изоспориоза, туберкулеза, а также В-клеточной лимфомы, саркомы Капоши, энцефалита, кандидозного эзофагита. Эти виды патологии сопровождаются миалгией, артралгией, высокой лихорадкой. Развивается неврологическая патология в виде мононевритов, поражения черепно-мозговых нервов и периферических нервов, миелопатии. Цитомегаловирусная патология характерна для этой фазы, но в виде ЦМВ-ретинита, она развивается в основном при снижении CD4-клеток менее 50 в 1 мм^3. Возможно развитие рака шейки матки и прямой кишки, вызванные папилломавирусом. Изменения функции гормональной системы у женщин проявляются гипогонадизмом, нарушением менструального цикла. У больных возможны развитие гипо- или гипертиреоидизма и, как следствие, поражения оппортунистической инфекцией надпочечников, развивается надпочечниковая недостаточность.

Гематологические изменения характеризуются анемией, нейтропенией, идиопатической тромбоцитопенией. У больных постепенно снижается уровень общего белка, повышается уровень сывороточных глобулинов, особенно γ-глобулиновой фракции.

В предтерминальной стадия болезни уровень CD4-клеток ниже 50 в 1 мм^3. Глубокий иммунодефицит обусловливает тяжело протекающую оппортунистическую инфекцию в виде атипического микобактериоза, криптококкового менингита, ЦМВ-ретинита, распространенного аспергиллеза, прогрессирующего мультиформного лейкоэнцефалита, диссеминированного гистоплазмоза, кокцидиомикоза, бартонеллеза. Совокупность патологии нивелирует клиническую индивидуальность каждой формы инфекции, приводит к быстрому истощению организма. Поражение вещества мозга полиомавирусом ведет к нарушению двигательной функции и изменению психики в виде деменции.

В этой фазе выражена немотивированная потеря массы тела, что в определенной степени зависит от потери больным аппетита, развития малабсорбции, обусловливающих диарею.

Проведение противовирусной терапии снижает риск развития у больных атипического микобактериоза, криптококкоза, CMV-ретинита. Антивирусная терапия и проведение медикаментозной профилактики оппортунистической инфекции существенно продляет жизнь больным.

Клинически трудно определить, когда заболевание из развитой стадии переходит в терминальную. Логически под терминальной стадией понимается состояние неуправляемости течения болезни, невозможности остановить прогрессирующее течение патологического процесса с ближайшим неблагоприятным исходом. Больной в терминальной стадии перестает бороться с болезнью, теряет веру в выздоровление.

Как в целом клиника ВИЧ-инфекции, так и патология терминальной стадии четко коррелируют с выраженностью падения уровня CD4+-клеток. Поэтому непосредственной причиной смерти чаще всего являются вторичные инфекции. В среднем от начала инфицирования до терминальной стадии ВИЧ-инфекция, имея перемежающий характер, длится 10—15 лет и четко коррелирует с уровнем виремии. Но в одних случаях заболевание трансформируется в СПИД в течение месяца в других — многих лет.

Так, больной Х. из США узнал, что у него ВИЧ-инфекция, почти 20 лет назад. Тогда диагноз считался практически смертельным приговором, и лечение было лишь мечтой. Сейчас ему 59 лет, и он до сих пор жив, благодаря приему антиретровирусных препаратов. Они сделали ВИЧ/СПИД хронической инфекцией, которую возможно контролировать. Однако продолжительная жизнь оказалась связана с неожиданными проблемами. У больного несколько заболеваний, связанных с возрастом: болезнь легких, диабет, почечная недостаточность, тяжелая депрессия, последствия перелома бедра и рак кишечника.

В среднем же от момента инфицирования до развития стадии СПИД проходит около 10 лет. Поэтому в большинстве стран мира, где эпидемия началась в начале 1980-х гг., высок удельный вес среди больных стадии СПИД, например, в США по сравнению с Россией (рис. 3.9), так как в нашей стране эпидемия началась позже, лишь в 1996 г. , но пришло время, когда число больных в поздней стадии ВИЧ-инфекции будет катастрофически расти, если не проводить качественную антиретровирусную терапию в широком масштабе.



Рис. 3.9. **Удельный вес стадии СПИД в Российской Федерации (2006) и в Санкт-Петербурге в 5-летней динамике (2007—2012):**
1 — ВИЧ+; *2* — СПИД

Так как в России время начала эпидемии также имеет существенные различия по регионам, прослеживается выраженная разница в динамике болезни. Проведенные нами сопоставления по регионам по состоянию на 2001 г. показали, что показатель числа ВИЧ-инфицированных на 1 больного в стадии СПИД колеблется от 1,7 в Калмыкии, где внутрибольничная вспышка имела место за 11 лет до эпидемии в стране, до 2666 в Иркутске, где эпидемия была в начальной фазе (табл. 3.20 и 3.21).

Таблица 3.20

Численность ВИЧ+ и больных СПИДом в регионах наибольшей заболеваемости (2001)

Регион	ВИЧ+	СПИД	Число ВИЧ+ на 1 больного СПИДом
Республика Калмыкия	135	76	1,7
Волгоградская обл.	1601	47	34
Москва	13914	148	94
Калининградская обл.	1601	17	94
Московская обл.	15 739	33	477
Санкт-Петербург	10 310	16	644
Иркутская обл.	10 667	4	2666
Оренбургская обл.	6656	0	—

Таблица 3.21

Численность ВИЧ+ и больных СПИДом в регионах с наибольшей заболеваемостью на 31 декабря 2013 г.

Регион	ВИЧ+	Больные в стадии СПИД	Число ВИЧ+ на 1 больного СПИДом
Российская Федерация	798 866	27 669	28,8
Северо-Западный федеральный округ	99 192	1664	59,1
Санкт-Петербург	53 513	334	160,2
Уральский федеральный округ	140 513	6065	33,1
Иркутская область	41 074	889	46,2
Республика Калмыкия	290	129	2,2
Волгоградская область	9756	754	12,9
Московская область	46 023	402	114,4
Москва	49 124	476	103,2
Оренбургская область	26 710	1810	14,7
Ульяновская область	13 388	2322	5,7

Наблюдения за больными позволили выделить ряд факторов риска прогрессирования болезни. Так, среди лиц, заразившихся вследствие переливания крови, прогрессирование выше, чем среди гомосексуалистов. По данным M. Melbye et al. (1987), у лиц с лимфаденопатией прогрессирование в СПИД в ближайшие 2 года было в 22 %, при наличии в клинике лейкоплакии — в 42 %, а у больных с органическими поражениями — в 100 %.

Среди возможных лабораторных тестов прогнозирования ВИЧ-инфекции определение уровня CD4+-лимфоцитов относится к наиболее распространенным и доступным показателям. Так, было установлено, что при снижении уровня CD4-клеток до 7 % в течение первого года наблюдения, в СПИД болезнь переходит в 35 раз чаще, чем среди больных, имевших стабильный уровень этих клеток [Burcham J. et al., 1991]. Именно поэтому в клиниках внедрена система обследования больных на уровень CD4-лимфоцитов в крови через каждые 3—4 мес. Выраженное их снижение является показанием к проведению противовирусной терапии и профилактике пневмоцистной пневмонии и других вторичных инфекций.

В последние годы внедрение методов определения вирусной нагрузки на плазму методами количественной полимеразной цепной реакции, определения РНК ВИЧ-1 или ЬДНК позволило в более ранние сроки установить начало прогрессирования болезни и своевременно проводить противовирусную терапию.

Симптомы и синдромы болезни

В клинике ВИЧ-инфекции четко прослеживается зависимость симптоматики от стадии болезни, что определяется как действием самого ВИЧ, так, в основном, развитием вторичных инфекций. Тем не менее, имеется симптоматика, наиболее характерная для ВИЧ-инфекции.

При всей полиморфности клинической картины ВИЧ-инфекции, в первые годы пандемии у больных, не получающих антиретровирусной терапии, была характерна определенная, наиболее часто встречающаяся органная патология или нозологии: лимфаденопатия (100 %), поражение кожи (84 %), пневмоцистная пневмония (50 %), саркома Капоши (25 %), поражение ЦНС (30 %). Внедрением активной антиретровирусной терапии и профилактики вторичных инфекций привело к изменению удельного веса отдельных нозологических форм патологии у больных ВИЧ-инфекцией. Так, в США за период 1981—1989 гг. частота пневмоцистной пневмонии практически не изменилась, саркома Капоши, встречавшаяся в первые годы пандемии у половины больных, стала встречаться реже.

Практически у всех больных для клиники ВИЧ-инфекции характерна генерализованная лимфаденопатия (персистирующая генерализованная лимфаденопатия, синдром лимфаденопатии, синдром пролонгированной немотивированной лимфаденопатии). У больных на нескольких участках тела увеличиваются лимфатические узлы (не менее двух групп лимфатических узлов вне паховой области), они при пальпации умеренно болезненны или безболезненны, с окружающей клетчаткой не связаны, их подвижность сохранена, размер до 1—3 см в диаметре. Лимфаденопатия сохраняется не менее 3 мес, у 1/3 инфицированных этот период протекает бессимптомно.

Кроме того, выделяют следующие наиболее характерные клинические проявления ВИЧ-инфекции у взрослых:

— длительное (более 1 мес) сохранение у больного двух и более перечисленных признаков: а) необъяснимое прогрессирующее похудание

(снижение массы тела более, чем на 10 %); в) лихорадочное состояние с повышением температуры тела до 38 °С и выше неясного происхождения; в) выраженная потливость, особенно в ночное время; г) персистирующий кашель неясного генеза; д) диарея неясного происхождения; е) не отмечавшаяся ранее значительная общая слабость, быстрая утомляемость;

— наличие в анамнезе не менее одного из указанных факторов: а) принадлежность к одной из «групп риска» (гомосексуалисты; проститутки; потребители инъекционных наркотиков; лица, которым часто переливают кровь; больные гемофилией); б) болезни, передающиеся половым путем; в) рецидивирующие инфекции; г) новообразования;

— наличие у больного не менее одного из перечисленных патологических признаков, выявляемых при объективном обследовании: а) изменения на коже и слизистых оболочках (герпетическая сыпь, лейкоплакия, микозы, папилломы и т. п.); б) полиаденопатия, лимфома; в) повторная пневмония, туберкулез легких; г) энцефалопатия (у лиц в возрасте моложе 50 лет); д) саркома Капоши.

Обнаружение у больного двух и более жалоб или одного и более признаков служит основанием для дальнейшего наблюдения и лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию.

3.5. Органопатология у больных ВИЧ/СПИД

У больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях болезни развиваются различные патологические состояния, преимущественно суперинфекции, хотя могут быть болезни, связанные с нарушением метаболических процессов. Причем вторичные инфекции могут быть как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Развивающаяся при этом органопатология носит полиэтиологический характер, в свою очередь один и тот же вид возбудителя может вызвать поражения различных органов и систем. Наиболее постоянно при ВИЧ/СПИДе в патологический процесс вовлекаются кожа и слизистые, желудочно-кишечный тракт, нервная система, органы дыхания.

Поражение кожи и слизистых оболочек

При всех манифестных формах ВИЧ-инфекции к наиболее частым клиническим проявлениям относятся поражения кожных покровов и слизистых оболочек. Достаточно сказать, что из 12 СПИД-ассоциированных болезней, на первых этапах пандемии в слаборазвитых странах позволявших поставить диагноз без лабораторного подтверждения, 5 заболеваний относились к поражением кожи и слизистых оболочек (кандидоз пищевода, бронхов, легких, внелегочный криптококкоз, герпетическая инфекция с персистирующими более 1 мес язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек, саркома Капоши

у больных моложе 60 лет, диссеминированная микобактериальная инфекция, обусловленная *M. Avium* или *M. Kansasii*).

На ранних клинических стадиях болезни на больного ВИЧ-инфекцией приходится 2—3 вида дерматологических заболеваний, на поздних — 3—4. Причем патологический процесс кожи и слизистых оболочек может в динамике болезни регрессировать, обостряться, сменять один вид патологии другим, встречаться в разнообразных сочетаниях. В отличии от клиники у людей с нормально функционирующей иммунной системой, у больных ВИЧ-инфекцией поражения приобретают часто генерализованный, диссеминированный характер, могут явиться причиной смерти.

Нозологические формы патологии кожи и слизистых оболочек определяются наиболее распространенным в конкретном регионе микробным пейзажем. Для России наиболее характерны кандидоз, вирусные заболевания (включая опухоли вирусной этиологии), пиодермии, себорейный дерматит.

Поражения кожи и слизистых оболочек условно подразделяют на три группы (табл. 3.22): неопластические (они все вирусной этиологии), инфекционные (вирусные, грибковые, бактериальные, паразитарные) и прочие дерматозы с неясным патогенезом.

Таблица 3.22

Наиболее частые варианты поражений кожи и слизистых оболочек у больных ВИЧ/СПИД

Вид патологии	Клинические формы
Неопластические	— саркома Капоши — лимфома (чаще В-клеточная) — плоскоклеточный рак — базалиома — меланома
Вирусные инфекции	— простой герпес — опоясывающий герпес — ветряная оспа — контагиозный моллюск — «волосатая» лейкоплакия — вульгарные бородавки — остроконечные кондиломы — экзантема, обусловленная вирусом Эпстайна — Барр
Бактериальные инфекции	— абсцессы — фолликулиты — импетиго — эктима — целлюлит — язвы (псевдомонадные и полимикробные) — микобактериальная инфекция — актиномикоз — атипичный сифилис — синдром «обожженной кожи»

Окончание табл. 3.22

Вид патологии	Клинические формы
Микотические инфекции	— кандидоз — дерматомикозы — отрубевидный лишай — криптококкоз — гистоплазмоз — споротрихоз — скопуляриопсидоз
Протозойные инфекции	— амебиаз кожи
Паразитарные болезни	— чесотка — норвежская чесотка
Сосудистые поражения	— васкулиты — телеангиоэктазии — геморрагии — тромбоцитопеническая пурпура — гиперальгезический псевдотромбофлебитический синдром — мраморная кожа
Папулосквамозные дерматозы	— себорейный дерматит — псориаз — розовый лишай
Поражение слизистой оболочки рта	— ангулярный стоматит — афтоз — гингивит (простой и некротический)
Изменения волос и ногтей	— истончение волос — гипертрихоз — очаговая алопеция — деформация ногтей — изменение цвета ногтей
Обострение уже существующих заболеваний	— инфекционных (сифилис) — паразитарных (чесотка) — воспалительных дерматозов (псориаз)
Прочие дерматозы	— экзантема и эритродермия — ксероз и ихтиоз — атопический дерматит — трофические нарушения — эозинофильный пустулезный фолликулит — папулезные и лихеноидные высыпания — кольцевидная гранулема — медикаментозные токсидермии — зуд — гангренозная пиодермия — локализованный акантолитический дискератоз — буллезный пенфигоид — *Erythema elevatum et diutinum* — крапивница — преждевременное старение кожи

Эти заболевания у больных ВИЧ-инфекцией имеют ряд особенностей формирования и течения: развиваются в необычных возрастных группах, имеют тяжелое, длительное и атипичное течение, плохо поддаются лечению. Например, саркома Капоши в молодом возрасте встречается только у больных ВИЧ-инфекцией.

Примером прямой зависимости поражения кожи и слизистых оболочек от ВИЧ-инфекции может служить папилломавирусная инфекция. Насчитывается свыше 85 типов папилломавирусов, но возможность их вызывать клинически манифестные формы болезни во многом определяется возрастом человека, состоянием иммунной системы организма. Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией частота поражения папилломавирусом значительно возрастает. Обследование ВИЧ-инфицированных женщин в США, Европе, Африке и Южной Азии методами гибридизации ДНК и ПЦР позволило выявить генитальный тип папилломавируса у 8—49 % серонегативных и у 37—78 % ВИЧ-серопозитивных проституток, потребительниц внутривенных наркотиков. В США среди потребительниц внутривенных наркотиков, проституток, не инфицированных ВИЧ, папилломавирус обнаружен в 7 %, а среди ВИЧ-серопозитивных — в 32 % [Van Dournum G. J.; 1993; Kiviat N. B.,1997]. Среди потребительниц внутривенных наркотиков обусловленные папилломавирусом внутриэпителиальные опухоли встречаются в 31 % в группе ВИЧ-инфицированных и лишь в 4 % у ВИЧ-негативных женщин [Feingold A. R.,1990].

Довольно часто в патологический процесс при ВИЧ/СПИДе вовлекается аноректальная область, основные варианты суперинфекций этой локализации демонстрирует табл. 3.23.

Таблица 3.23

Аноректальные поражения у больных ВИЧ/СПИД

Инфекции	Опухоли	Прочие
Бактерии	Лимфома Саркома Капоши Карцинома	Кондилемы Идиопатическая язва Параректальный абсцесс, фистула
Chlamydia trachomatis *Lymphogranuloma venereum* *Neisseria gonorrhoeae* *Shigella flexneri* *Mycobacterium tuberculosis*		
Вирусы		
Herpes simplex *Cytomegalovirus*		
Грибы		
Candida albicans *Histoplasma capsulatum*		
Простейшие		
Entamoeba histolytica *Leishmania donovani*		

По материалам г. Ульяновска Э. Р. Каримов и Л. М. Киселева провели большое исследование по характеру поражения кожи у больных ВИЧ-инфекцией, потребителей инъекционных наркотиков, в части этих исследований мы принимали участие.

Исследования показали, что в начале XXI в. в Ульяновске свыше 90 % ВИЧ-инфицированных были потребители инъекционных наркотиков, и хотя к 2010 г. значительно повысился удельный вес инфицирования при гетеросексуальном контакте, но значимость инъекционного инфицирования сохранилась. Широкое распространение в регионе наркопотребления инъекционным путем, преимущественно без соблюдения асептики и антисептики, определило высокий удельный вес среди наркопотребителей гнойно-воспалительных и септических осложнений. При этом больные ВИЧ-инфекцией г. Ульяновска с гнойно-воспалительными и септическими осложнениями были инъекционными наркопотребителями. Как показал проведенный анализ, среди этих пациентов продолжительность наркопотребления находилась в прямой зависимости от возраста больных (рис. 3.10).

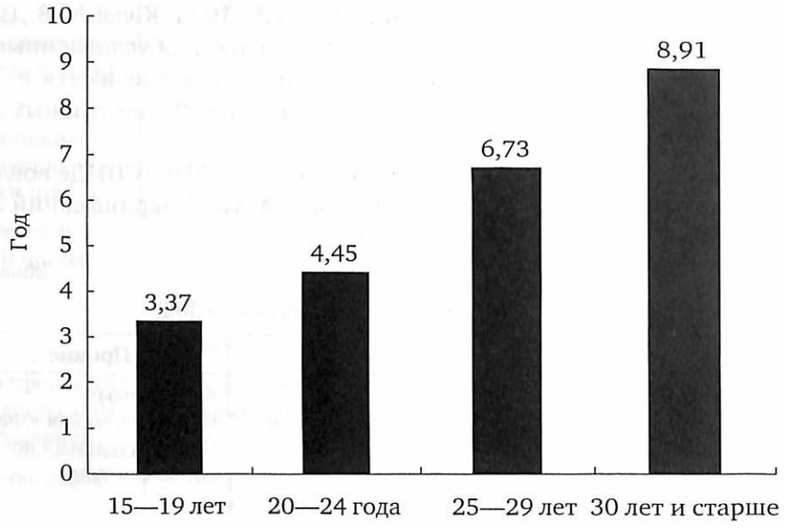


Рис. 3.10. **Продолжительность (годы) употребления инъекционных наркотиков мужчинами в различных возрастных группах**

Установлено, что в Ульяновской области, как и в стране в целом, сохраняется высокий удельный вес инъекционных наркопотребителей среди больных ВИЧ/СПИД, использующих при этом нестерильные шприцы, что несет угрозу развития у них постинъекционных гнойно-воспалительных и септических осложнений.

Дальнейшее изучение клиники ВИЧ-инфекции и региональные особенности вторничных инфекций и осложнений болезни сохраняет свою актуальность, поскольку особенности эпидемиологии болезни, социально-экономического уклада и преморбидного состояния оказывают свое влияние на течение заболевания, кроме того успехи в разработке высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и широкий доступ к ней существенно повлияли на спектр вторичных инфекций и характер их течения. Так, если до внедрения ВААРТ с момента появления первого СПИД-ассоциированного заболевания, ожидаемая продолжительность жизни составляла 2—3 года, то на фоне лечения больные с установленным диагнозом СПИД живут свыше 15 лет. А частота оппортунистических инфекций сократилась более чем в 10 раз [Хоффман Ю. К., 2012]. Но это касается пациентов индустриально развитых стран с преимущественно гетеросексуальным путем инфицирования и высоким показателем приверженности к терапии.

Из состоящих на учете на 1 июля 2012 г. в Ульяновской области 9108 больных ВИЧ-инфекцией (из них 5741 больной проживает в г. Ульяновске), в стадии 4А находилось 1358 больных, 4В — 693 и 4В — 364 пациента. Прослеживается неуклонное увеличение числа больных с продвинутой стадией (4А, 4Б, 4В, 5), нуждающихся в антиретровирусной терапии. Кумулятивно с 2005 г. по 31 декабря 2011 г. антиретровирусная терапия была назначена 2980 пациентам с ВИЧ-инфекцией. В 2011 г. были вновь взяты на терапию 604 пациента. За весь период антиретровирусную терапию прервали 1024 пациента (34,4 %), из них 397 (13,3 %) в 2011 г., по следующим причинам:

— несоблюдение режима приема ВААРТ — 151 человек (38,0 %);
— по причине смерти — 93 человека (23,4 %);
— самостоятельный отказ от ВААРТ — 78 человек (19,6 %);
— выбыл в другой регион — 65 человек (16,4 %);
— прочие причины — 2,4 %.

В 2011 г. одной из основных причин прерывания лечения было несоблюдение режима приема ВААРТ в результате низкой приверженности к лечению, чему в большинстве случаев способствует рецидив социально-значимых заболеваний (наркомания и алкоголизм). Второй по значимости причиной прерывания терапии является смерть пациента, преимущественно как исход патологии бронхо-легочной системы (туберкулез легких), печени (цирроз печени в стадии декомпенсации), ЦНС (туберкулезный менингит, вирусный энцефалит), а также по причинам, не связанным с ВИЧ-инфекцией (насильственная смерть, несчастный случай и т. д.). На третий план выходит самостоятельный отказ пациента от терапии, преимущественно за счет лиц, находящихся в местах лишения свободы.

Проведенный анализ клиники методом случайной выборки у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4, преимущественно мужчин (результаты этого исследования представлены в табл. 3.24), показал, что большинство больных уже в стадии 4А имеют поражение кожи и слизистых оболочек. Довольно высок удельный вес больных, которые обратились за медицинской помощью именно по поводу поражений кожи (1/4 па-

циентов), а лабораторное обследование выявило у них ВИЧ-инфекцию, преимущественно в продвинутых стадиях.

Таблица 3.24

Клинические проявления ВИЧ-инфекции в стадии 4 потребителей инъекционных наркотиков

Клинические проявления	Частота проявления, %, в стадии		
	4А	4Б	4В
Лимфаденопатия	100	100	100
Лихорадка	30,2	76,4	100
Гепатомегалия	100	77,6	100
Астенический синдром	100	100	100
Поражение респираторного тракта	64,1	68,7	93,9
Поражение кожи и слизистых оболочек	81,1	88,3	100
Поражение ЖКТ	16,0	41,1	79,5
Спленомегалия	14,1	43,7	92,7
Дефицит массы тела	27,3	86,6	100

Учитывая то обстоятельство, что наркотоксиканты сами по себе оказывают отрицательное влияние на организм человека, была изучена частота основных клинических проявлений в двух сопоставимых по возрасту и полу группах больных в стадии 4 А-Б (табл. 3.25). Как видно по данным этой таблицы, у больных, потребляющих инъекционные наркотики, в 2,5 раза чаще выявляется спленомегалия, в 2,4 раза чаще имеет место дефицит массы тела, в 7,8 раз чаще регистрируются постинъекционные гнойно-воспалительные и септические осложнения.

Таблица 3.25

Частота (%) некоторых клинических проявлений ВИЧ-инфекции у больных, потребляющих и не потребляющих инъекционные наркотики

Клинические проявления	Больные ВИЧ-инфекцией	
	наркопотребители	не потребляющие наркотики
Лимфаденопатия	100	100
Астенический синдром	100	81,1 ± 5,3
Лихорадка	35,5 ± 3,4	26,0 ± 5,4
Гепатомегалия	100	82,6 ± 7,8
Спленомегалия	25,0 ± 1,6	10,1 ± 2,2
Поражение респираторного тракта	85,0 ± 7,5	62,3 ± 5,9
Поражение кожи и/или слизистых оболочек	100	85,5 ± 7,6
Постинъекционные осложнения	33,6 ± 3,0	4,3 ± 0,5
Поражение ЖКТ	54,2 ± 4,6	7,2 ± 1,6
Дефицит массы тела	74,7 ± 5,2	30,4 ± 3,2

Следовательно, основной отличительной особенностью клиники ВИЧ-инфекции у инъекционных потребителей наркотиков является высокий показатель постинъекционных гнойно-воспалительных и септических осложнений.

В структуре вторичных инфекций у больных ВИЧ/СПИД ведущее место занимают заболевания, вызванные вирусами группы *Herpesviridae*, среди которых доминируют поражения кожи, вызванные вирусом простого герпеса 1 и 2-го типов, протекая в виде орального, генитального герпеса, а также офтальмогерпеса и поражения нервной системы. Исследования показали, что у больных ВИЧ-инфекцией, инъекционных наркопотребителей, в 88,9 % случаев развитие клиники простого герпеса знаменует собой начальное проявление перехода болезни в стадию вторичных заболеваний. Клиника у этих больных проявляется чаще рецидивирующим поражением слизистой глотки и губ, генитальной и ректальной локализацией язвенного процесса. В стадии 4Б и 4В заболевание приобретает черты тяжело протекающего язвенного процесса, плохо поддающегося лечению. Кожные постинъекционные осложнения у больных ВИЧ-инфекцией долго не заживают, имеют тенденцию к прогрессированию, простой герпес у этой группы больных широко распространен. Данные иммуногистохимического исследования позволяют говорить о широко распространенной ассоциации бактериально-вирусной этиологии постинъекционных гнойно-воспалительных осложнений кожи у больных ВИЧ-инфекцией, протекающей на фоне наркопотребления и определяющей характерные для этих больных особенности течения патологического процесса. Оказание специализированной, в частности, хирургической помощи ВИЧ-инфицированным наркопотребителям с гнойно-септическими поражениями требует сочетания хирургической санации очагов гнойного воспаления, коррекции иммунодефицита (антиретровирусная терапия) и раннего назначения комплекса антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов.

Внедрение ВААРТ существенным образом влияет на клиническое течение ВИЧ-инфекции, в том числе на частоту формирования и тяжесть вторичных инфекций. Установлено, что осложнение постинъекционным гнойно-воспалительным и септическим процессом у больных ВИЧ-инфекцией, страдающих наркоманией, способствует активации инфекционного процесса, о чем свидетельствовали данные вирусной нагрузки, особенно выраженные у пациентов, не получавших ВААРТ. Поэтому увеличивается степень разрушения иммунной системы, оценочным показателем чего являлось снижение показателей абсолютного числа CD4-клеток. Так, у больных с гнойно-воспалительными и септическими осложнениями в стадии 4А, получавших АРВТ, показатели вирусной нагрузки в 2 раза выше, чем у пациентов без осложнений, а в группе больных в стадии 4В, не получавших АРВТ — в 2,6 раз. Уровень CD4-клеток в 1 мкл крови больных в стадии 4А, как и в стадии 4В с гнойно-воспалительными и септическими осложнениями, в 1,7 раз ниже, чем у пациентов без постинъекционных осложнений.

Таким образом, имеет место четко выраженное влияние гнойно-воспалительных и септических осложнений на степень выраженности

вирусной нагрузки, отражающее активность инфекционного процесса и показатели CD4-клеток в крови, характеризующие глубину поражения иммунной системы.

Больные ВИЧ-инфекцией, страдающие наркоманией, нередко умирают от инфаркта миокарда и инсульта, что свидетельствует о поражении не только периферических кровеносных сосудов, но и сосудов сердца и мозга. Героиновая интоксикация усиливает эти процессы.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) вовлекается в патологический процесс при ВИЧ-инфекции постоянно и может поражаться в различные сроки болезни, так как некоторые клеточные образования его являются мишенью для вируса. Поражения желудочно-кишечного тракта занимают одно из основных мест в причинах смерти больных СПИДом, так как многие патогены у больных ВИЧ/СПИД резистентны к терапии, из-за чего происходит быстрая потеря массы тела и наступает смерть.

Поражение обусловлено как самим вирусом иммунодефицита, так и наслоением суперинфекций. ВИЧ обнаруживается в различных клетках не только слизистой оболочки прямой кишки, особенно у гомосексуалистов, но и во всех отделах кишечника, в клетках, не имеющих CD4 рецепторов. Очевидно, проникновение вируса в ткани происходит при межклеточном обмене, минуя свободное существование. Сам вирус обусловливает дегенеративные изменения крипт, частично атрофию микроворсинок, в силу чего нарушается пристеночное пищеварение и всасывание. Происходит не только морфо-функциональное нарушение стенки кишечника, но и снижение его резистентности, развитие дисбактериоза и развитие инфекционного процесса, склонного к упорному течению и рецидивированию.

В клинике поражений желудочно-кишечного тракта бóльшую роль, чем ВИЧ, играют наслаивающиеся вторичные инфекции (табл. 3.26). Характер поражения может быть как диффузным, так и локальным в виде стоматита, эзофагита, дуоденита, некротизирующего энтерита, язвенного и псевдомембранозного колита, проктита и др. При этом прослеживается определенная взаимосвязь между видом возбудителя и преимущественным уровнем поражения пищеварительной системы:

Пищевод	Желудок
Herpes simplex	*Cryptosporidium*
Cytomegalovirus	*Cytomegalovirus*
Candida	Саркома Капоши
	Лимфома

Диарея — одно из наиболее характерных клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции, она наблюдается у 70 % больных. По данным литературы, примерно в 2/3 случаев удается выделить обусловивший диарею возбудитель (табл. 3.27). Трехкратное исследование кала позволяет выявить патоген у 80 % больных. Для выделения некоторых видов возбудителей необходимы дополнительные методы обследования больных. Так, биопсия кишки — единственный способ выявить цитомегало- и аденовирусы. В связи с тем, что чаще всего поражается толстая кишка, начальным методом обследования у больных диареей может быть ректороманоскопия с биопсией прямой кишки, реже — колоноскопия. Гистологическое исследование ткани тонкой и толстой кишок позволяет выявить *Microsporidia*, *Giardia*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Isospora*.

Таблица 3.26

Возбудители вторичных инфекций ЖКТ у больных ВИЧ/СПИД

Группы	Патогены
Простейшие/гельминты	*Cryptosporidium* *Isospora belli* *Microsporidium* *Leishmania donovani* *Giardia* *Cytospora* *Entamoeba histolytica* *Strongyloides stercoralis*
Бактерии	*Mycobacterium avium-intracellulare* *Salmonella* *Shigella* *Campylobacter sp.* *Clostridium difficile* *Vibrio parahaemolyticus*
Вирусы	*Cytomegalovirus* *Herpes simplex* *Adenovirus* *Picobirnavirus* HIV
Грибы	*Candida albicans* *Histoplasma capsulatum*
Опухоли вирусного генеза	Лимфома Саркома Капоши
Идиопатические	СПИД-энтеропатия

Таблица 3.27

Патогены, выделенные у больных ВИЧ-инфекцией с диарейным синдромом

Патоген	Распространенность %
Криптоспоридии	19,6
Микроспоридии	19,4
Цитомегаловирус	20,1

Окончание табл. 3.27

Патоген	Распространенность %
Атипичные микобактерии	9,3
Лямблии	4,9
Амебы	2,6
Кампилобактер	3,3
Сальмонеллы	2,1
Шигеллы	1,9
Клостридия *difficile*	1,8
Изоспоры	1,5
Энтеровирусы	3,8
Выявление какого-либо патогена	67

Анализ шести образцов кала в сочетании с гистологическим исследованием тонкой и толстой кишок позволяет определить возбудителя в 90 % случаев.

Тем не менее, в ряде случаев диарея может возникать у ВИЧ-инфицированных пациентов в отсутствие инфекционных агентов. У таких больных отмечаются атрофия ворсинок слизистой кишечника и повышение проницаемости кишечной стенки. Данные изменения могут быть связаны с иммунологическими изменениями лимфоцитов *Lamina propria*, вызываемыми ВИЧ. Повышенная проницаемость кишечной стенки способствует проникновению через нее антигенов и усилению выброса различных медиаторов воспаления.

Наиболее характерные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта.

1. Жалобы больного:
— диарея длительностью свыше 1 мес,
— дисфагия, болезненность при глотании,
— вздутие живота,
— эпигастральные, колитические боли.
2. Объективно со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть:
— лейкоплакия,
— кандидозные бляшки,
— эрозии и язвы на слизистой пищевода,
— изъязвления в перианальной области,
— саркома Капоши толстой кишки,
— гепато-спленомегалия.

До наслоения суперинфекций масса тела ВИЧ-инфицированных пациентов остается нормальной. Причины развития истощения — мальабсорбция, анорексия, добровольный отказ от пищи с целью уменьшения диареи.

Боли в животе довольно характерны для ВИЧ-инфекции, особенно у больных в стадии СПИД. Основные возбудители и виды патологии, их обусловившие, представлены в табл. 3.28.

Таблица 3.28

Причины абдоминальных болей у больных ВИЧ-инфекцией

Орган/заболевание	Возбудитель
Желудок	
Гастрит или опухоль	Цитомегаловирус, криптоспоридии
Фокальная язва	Цитомегаловирус, *Candida*
Обструкция кардиального отдела	Криптоспоридии, цитомегаловирус, лимфома
Тонкая кишка	
Энтерит	Криптоспоридии, цитомегаловирус, микобактерии атипичные
Обструкция	Лимфома, саркома Капоши
Перфорация	Цитомегаловирус, лимфома
Толстая кишка	
Колит	CMV, HSV, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер
Обструкция	Лимфома, саркома Капоши
Перфорация	CMV, лимфома, HSV
Аппендицит	Саркома Капоши, криптоспоридии, CMV, микобактерии атипические
Печень и/или селезенка	
Инфильтрация	Лимфома, CMV, микобактериоз атипический
Желчевыводящие пути	
Холецистит	CMV, криптоспоридии, энтеробактер, *Candida*
Папиллярный стеноз	CMV, криптоспоридии, саркома Капоши
Холангит	CMV
Поджелудочная железа	
Воспаление	CMV, саркома Капоши, обусловленные лекарствами (*Pentamidine*)
Брыжейка	
Инфильтрация	MAC, криптококк, саркома Капоши, лимфома
Перитонеум	Микобактерии туберкулеза, криптококк, гистоплазма, неспецифический перитонит

Примечание: CMV — цитомегаловирус, HSV — простой герпес, MAC — атипичные микобактерии.

Поражение гепато-билиарной системы

Весьма часто в клинике ВИЧ-инфекции имеет место поражение гепато-билиарной системы. Желтуха и/или гепатомегалия, связанные

с ВИЧ-инфекцией, могут быть обусловлены: а) паренхиматозным гепатитом: микобактерии атипичные, лекарственные гепатиты, например, после приема зидовудина, цитомегаловирус, лимфома, микобактерии туберкулеза, криптококки, саркома Капоши, гепатит С, В, D, пневмоциста, гистоплазма, кокцидиомикоз; б) поражением билиарной системы: бактериальный холангит, цитомегаловирус, криптоспоридии, лимфома, саркома Капоши.

Поражение полости рта

Поражение полости рта относится к частой патологии при ВИЧ/СПИД. Характерным является кандидоз слизистой рта и гортани. Вскоре после начала эпидемии ВИЧ-инфекции была описана «волосистая» лейкоплакия, поражающую чаще всего язык. Морфологически она похожа на изменения, характерные для папилломавирусной инфекции, а при вирусологическом и иммуноцитохимическом исследовании в биоптатах определялся вирус Эпстайна — Барр. Как показали наши наблюдения, частота волосатой лейкоплакии нарастает по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза расстройств функции желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции лежат:

а) причины, связанные с ротовой полостью:
— дисгезия (расстройство вкуса),
— ороэзофагальная боль,
— неврологические нарушения или депрессия,
— страх утяжелить течение диареи;
б) нарушение глотания:
— ороэзофагальная инфекция или опухоль,
— болезни ЦНС;
в) *Malabsorption*:
— ахлоргидрия,
— быстро развивающаяся вторичная инфекционная диарея,
— непереносимость лактозы,
— вторичная обструкция желчевыводящих путей опухолью или вследствие инфекционного процесса,
— нарушение функции поджелудочной железы,
— вторичная атрофия слизистой в силу белковой недостаточности;
г) метаболические нарушения:
— гиперметаболическое состояние,
— белковое голодание;
д) действие цитокинов (особенно ФНО).

Лимфопролиферативный синдром

Лимфопролиферативный синдром (синонимы: синдром увеличения лимфатических узлов, лимфаденопатия) имеет в своей основе увеличение размеров лимфатических узлов различной природы. Лимфатические узлы при этом синдроме пальпируются в одной или нескольких группах. Целый ряд патологических процессов в лимфатической системе вообще и в лимфатических узлах, в частности ассоциированы с ВИЧ-инфекцией. Однако ВИЧ-ассоциированная лимфоидная пролиферация может быть обусловлена и другими инфекционными агентами, наслаивающимися на ВИЧ/СПИД, такими как микобактерии, пневмоцисты, герпетические вирусы. При ВИЧ-инфекции к основным причинам поражений лимфатической системы относятся: а) прямое воздействие ВИЧ на лимфатическую систему; б) вторичные суперинфекции, развивающиеся на фоне иммунодефицита, в) опухоли, по сути также относящиеся к суперинфекциям, так как причиной их формирования являются известные вирусы.

Прямое воздействие ВИЧ на лимфатическую систему определяется тем обстоятельством, что клетками-мишенями для вируса в лимфатической системе являются прежде всего CD4-лимфоциты, дендритные клетки, моноциты/макрофаги. Поэтому уже в периоде острой сероконверсии лимфатические узлы становятся местом локализации вируса с развитием мононуклеозоподобного синдрома. Процесс в лимфатических узлах в последующем носит динамический характер с развитием стадий (вариантов): фолликулярная гиперплазия; гиперваскулярный фолликулярный тип; смешанный фолликулярный тип; фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением (Рахманова А. Г., 2000, 2012).

При фолликулярной гиперплазии фолликулы крупные, неправильной формы, увеличено число плазматических клеток, гемофагоцитирующих макрофагов, мелких скоплений полиморфноядерных лейкоцитов, многоядерных гигантских клеток.

При гиперваскулярном фолликулярном типе лимфаденопатии характерно увеличение количества плазматических клеток, выявляется много мелких древовидноветвящихся кровеносных сосудов. Фолликулы изменены от крупных с гиперплазированными герминативными центрами до гиалинизированных. Этот тип лимфаденопатии часто сочетается с саркомой Капоши.

Для смешанного фолликулярного типа лимфаденопатии характерно наличие как гиперплазированных, так и инволютивных фолликулов с уменьшением числа дендритных клеток, заселением паракортикальной зоны плазматическими клетками. Обычно этот тип лимфаденопатии сочетается с суперинфекциями.

Фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением проявляется полным отсутствием различимых фолликулов и герминативных центров.

Для клиники острой ВИЧ-инфекции характерна полиаденопатия, обычно увеличиваются вначале лимфатические узлы затылочной или заднешейной области, позднее подчелюстные, подмышечные и паховые. Размер их чаще 1—3 см в диаметре, имеют мягковато-эластическую консистенцию, не спаяны друг с другом и безболезненны, кожа над лимфатическими узлами не изменена. Держится полиаденопатия в стадии острой ВИЧ-инфекции 2—4 нед.

Патология системы кроветворения

Среди факторов, способствующих прогрессированию ВИЧ-инфекции, постоянными и выраженными являются нарушения, развивающиеся в системе кроветворения, это касается как периферической крови, так и костно-мозгового кроветворения.

Патогномоничным для ВИЧ-инфекции является нарушение функции и уменьшение числа CD4-лимфоцитов с хелперным фенотипом, с чем и связан практически формирующийся иммунодефицит. ВИЧ оказывает на Т-лимфоциты-хелперы выраженное цитопатогенное действие, вызывая их цитолиз при интенсивной репликации. Кроме того, в результате взаимодействия gp 120 и CD4 рецепторов Т-хелперов происходит слияние клеток с образованием синцитиев. Гибель Т-лимфоцитов может происходить в результате аутоиммунного воздействия, а также в результате поражения клеток памяти Т-лимфоцитов. Состояние и функциональная активность Т-лимфоцитов регулируется опосредованно стромой костного мозга через лимфоидных предшественников, так как у большинства больных ВИЧ инфекцией выявляются нарушения кроветворной функции костного мозга за счет миелодисплазии. Цитопатогенный эффект ВИЧ способствует нарушению функциональной активности Т-лимфоцитов, что ведет к изменению их пролиферативной и цитокинетической активности.

Изменения в системе кроветворения довольно многообразны и обусловлены инфекционными факторами, токсическим действием лекарственных препаратов и развитием опухолей (табл. 3.29). Уже в начальных стадиях ВИЧ-инфекции начинают формироваться нейтропения, анемия, тромбоцитопения, приобретая ярко выраженный характер в стадии вторичных заболеваний, т. е. присоединения суперинфекций.

Таблица 3.29

Поражения костного мозга, вызывающие цитопению у больных ВИЧ-инфекцией

Причины поражения	Патогены
Инфекционные	ВИЧ B19 парвовирус Микобактерии *Avium complex* Микобактерии *Tuberculosis* Гистоплазма Кокцидии Криптококки *P. carinii*
Лекарственные препараты	Зидовудин (АЗТ) Триметоприм сульфаметоксазол Дапсоне Сульфадиазин Пириметамин Амфотерицин В 5-Флюцтитозин Цитостатики ИФН α

Нейтропению, максимальное проявление которой обычно совпадает с появлением суперинфекций, можно объяснить как действием этих патогенов на гранулоцитарный росток, что усугубляется использованием лекарственных средств, применяемых при лечении этих инфекций, а также токсическим эффектом азидотимидина, оказывающего токсическое влияние на кроветворные клетки костного мозга. Как известно, применяемые современные противовирусные препараты обладают сильным миелотоксическим действием. Причины анемии у больных ВИЧ/СПИД многокомпонентны (табл. 3.30), а патогенез сложен. Анемия, очевидно, является следствием гипопролиферации клеток эритроидного ряда, на что указывает ретикулоцитопения, определенную роль играет дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты.

Таблица 3.30

Анемия у больных ВИЧ-инфекцией

Случаи анемии	Механизм
Уменьшение продукции эритроцитов	*Опухоли* Лимфома Саркома Капоши Ходжкинская Другие *Инфекции* Атипические микобактериозы Туберкулез CMV-инфекция B19-парвовирусная инфекция Микозы Другие *Лекарства* *ВИЧ* Анемия при хроническом течении ВИЧ-инфекции Нарушение продукции эритропоэтина *Вторичная железодефицитная анемия в результате стойкого снижения массы крови*
Нарушение продукции эритроцитов	*Дефицит фолиевой кислоты* Алиментарный фактор Малабсорбция *Дефицит витамина B12* Малабсорбция в тонкой кишке Патология желудка со снижением продукции внутреннего фактора Продукция антител к внутреннему фактору с развитием пернициозной анемии
Усиление гемолиза эритроцитов	Гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса Гемофагоцитарный синдром Тромбоцитопеническая пурпура ДВС-синдром *Лекарства* Сульфонамид, дапсоне

Формирование тромбоцитопении связывают с прямым поражении вирусом ВИЧ мегакариоцитов, а также аутоиммунной агрессией (Рахманова А. Г., 2000).

Поражение нервной системы

Как отмечают многие авторы, у 50—90 % больных ВИЧ/СПИД вовлекается в патологический процесс нервная система, причем у 10—20 % больных неврологическая симптоматика предшествует другим проявлениям болезни. Обращает внимание тот факт, что клинические проявления поражения ЦНС встречаются реже, чем морфологические изменения в ткани мозга. Так, R. Levy et al. [1996] показали, что неврологические жалобы имеют место у 10 % больных, симптомы выявлены у 40 % больных, а патоморфологическая картина поражения головного мозга по данным аутопсии — у 80 %.

Частота поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией зависит от стадии болезни: поражения в субклинической стадии выявляются в 20 % случаев, в стадии развернутой клиники — в 40—50 % и в стадии СПИДа — в 70—90 % случаев.

Различают первичное и вторичное поражение нервной системы при ВИЧ/СПИД. Под нейроСПИДом понимается патология нервной системы, обусловленная самим ВИЧ, т. е. первичное поражение нервной системы. А связано это с тем, что наряду с иммунотропностью нейротропность ВИЧ считается главной его характеристикой.

В отношении механизма поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции взгляды исследователей расходятся. По мнению некоторых авторов, ВИЧ, локализуясь в моноцитах и макрофагах, проникает чрез гематоэнцефалический барьер уже в ранней фазе болезни и сохраняется длительное время в этих клетках в латентном состоянии. Активация макрофагов ведет к интенсификации репликации вируса с высвобождением провоспалительных цитокинов, оксида натрия, которые повреждают нервные клетки. Этому может способствовать вирусный белок gp120, оказывающий токсическое действие на нейроны, приводя к их гибели.

Многие авторы придерживаются точки зрения, что патоморфологические изменения в нервной системе обусловлены непосредственно самим вирусом, так как клетки нейроглии, как и Т-лимфоциты с хелперным фенотипом, на своей поверхности имеют рецепторы CD4, обеспечивающие проникновение вируса внутрь клетки.

Наряду с макрофагами, клетками нейроглии (микроглия, астроциты) ВИЧ также поражает эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, тоже имеющие рецептор CD4. Эндотелиальные клетки, как известно, входят в комплекс образований, составляющих гематоэнцефалический барьер (наряду с базальной мембраной, сосудистыми ножками астроцитов, тканевыми базофилами и перецитами, тесно связанными с базальной мембраной капилляров). Поражение эндотелия капилляров

вирусом изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера, облегчая проникновение ВИЧ в ткани мозга.

Эксперты ВОЗ (1990) классифицируют четыре категории неврологических расстройств при СПИДе:

— 1-я категория — симптомокомплексы, обусловленные прямым действием ВИЧ на клеточные структуры мозга: а) ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства, б) ВИЧ-ассоциированная деменция, в) ВИЧ-ассоциированная миопатия;

— 2-я категория — другие поражения ЦНС, связанные с ВИЧ-инфекцией: а) острый асептический менингит (развивается сразу после инфицирования ВИЧ в результате первичного ответа нервной системы на ВИЧ-инфекцию), б) прогрессирующая энцефалопатия (при отсутствии вторичных инфекций и опухолей нервной системы);

— 3-я категория — ВИЧ-ассоциированные поражения периферической нервной системы: а) воспалительные полиневропатии (преимущественно сенсорные нейропатии), б) воспалительные миопатии;

— 4-я категория — поражения нервной системы вторичными инфекциями и опухолями (отметим, которые также имеют вирусную этиологию): а) прогрессирующая многоочаговая энцефалопатия, б) криптококковый менингит, в) церебральный токсоплазмоз, г) цитомегаловирусная невропатия, д) первичная лимфома ЦНС и др.

Как показали иммуноцитохимические исследования, ВИЧ локализуется преимущественно в коре мозга вблизи микроглиальных узлов, в стенках и периваскулярных пространствах кровеносных сосудов [Tong N. et al., 2000]. Микроглия (макрофаги мозга), моноциты, гигантские клетки эндотелия кровеносных сосудов мозга являются основными структурами локализации ВИЧ. В меньшем количестве вирус гистохимически выявляется в астроцитах и олигодендроцитах, хотя наличие и небольших количеств вируса в этих образованиях нарушает функции данных структурных образований мозга.

Поражение нервной системы при ВИЧ/СПИД может быть обусловлено, кроме ВИЧ, также цитомегаловирусом (CMV-энцефалит), вирусом Эпстайна — Барр (лимфома Беркитта), токсоплазмой (токсоплазменный энцефалит), вирусом JC (прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия). Но это вторичное поражение ЦНС, и если понимать под нейроинфекцией непосредственное поражение нервных клеток вирусом иммунодефицита человека, то патология, обусловленная вторичной инфекцией, не является истинной нейроинфекцией.

Н. А. Яковлев и др. [2005], обобщая данные мировой литературы, следующим образом классифицируют патологию нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией.

I. **Первичное поражение нервной системы.**

А. Поражение центральной нервной системы:

— острый асептический менингит;

— ВИЧ-энцефалопатия;

— ВИЧ-миелопатия.

Б. Поражение периферической нервной системы (периферические невропатии):

— дистальная симметричная невропатия;

— синдром Гийена — Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия);

— хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия);

— множественная невропатия;

— прогрессирующая пояснично-крестцовая полирадикулопатия (синдром конского хвоста).

В. Поражение мышц (миопатия).

II. **Вторичные поражения нервной системы.**

А. Оппортунистические инфекции:

— церебральный токсоплазмоз;

— криптококковый менингит;

— герпетическая нейроинфекция;

— цитомегаловирусное поражение нервной системы.

Поражение периферической нервной системы:

— ганглионит спинальных узлов;

— ганглионит тригеманального (Гассерова) узла;

— ганглионит коленчатого узла;

— синдром Гийена — Барре.

Поражение центральной нервной системы:

— зостерный менингит;

— зостерный энцефалит;

— зостерный поперечный миелит.

Поражение нервной системы вирусом простого герпеса:

— герпетический энцефалит;

— герпетический миелит;

— герпетические краниальные невропатии.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Бактериальные инфекции:

— туберкулезное поражение ЦНС;

— нейросифилис (ранний нейросифилис, поздние формы нейросифилиса).

Б. Опухоли центральной нервной системы:

— первичная лимфома головного мозга;

— системная лимфома Беркитта;

— саркома Капоши.

В. Нарушения мозгового кровообращения у больных СПИДом.

III. **Нарушения интегративных функций и психические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе**:

— когнитивные и эмоциональные нарушения;

— психологические расстройства.

В группу первичного поражения нервной системы, непосредственно обусловленных ВИЧ, т. е. нейроСПИД, большинство авторов включают

деменцию и сенсорную нейропатию, частота которых в последние годы на 40 % выросла среди пациентов, не получающих АРВТ.

Как полагают, современная терапия продлила жизнь больным и этим увеличила поражение нервной системы, обусловленное ВИЧ.

СПИД-ассоциированная деменция

СПИД-ассоциированная деменция — самый частый синдром поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией. Деменцию рассматривают как клинический синдром, связанный с непосредственным действием ВИЧ на головной мозг, морфологическую основу которой составляет подострый многоочаговый гигантоклеточный энцефалит, а весь симптомокомплекс объединяют под одним названием — ВИЧ-энцефалопатия.

По данным американских авторов, до внедрения активной антиретровирусной терапии деменция (слабоумие) встречалась у 25 % больных, после внедрения активной терапии она выявляется у 10 % больных.

Патогенез деменции до конца не изучен. Установлено, что, проникая в головной мозг, ВИЧ может вызвать дисфункцию нейрона и апоптоз, приводя к нарушению познавательных, моторных и поведенческих функций [Kaul M. et al., 2000]. Поэтому большинство авторов придерживаются точки зрения, что в основе деменции лежит гибель нейронов за счет апоптоза, индуцированного не только белками вируса, но и различными нейротоксическими продуктами, образующимися в результате иммунного ответа ЦНС на инфекцию.

S. Thomas et al. [2002] полагают, что ВИЧ-связанная деменция по сути это проявление метаболической энцефалопатии, вызванной вирусной инфекцией и иммунным ответом периваскулярных и паренхимальных макрофагов и микроглии. Эти же клетки являются резервуаром для вируса и источником нейротоксинов.

Тропность любого вируса к той или иной клетке организма человека определяют рецепторы. Так, штаммы ВИЧ, тропные к Т-лимфоцитам-хелперам (CD4+ клетки), проникая в последние, вызывают истощение иммунной системы с развитием вторичных инфекций, от которых, как правило, больные и погибают. Штаммы ВИЧ, тропные к макрофагам, через рецепторы моноцита проникают внутрь этих клеток и с током крови поступают в ЦНС.

Таким образом, существует значительные различия в жизненном цикле ВИЧ в зависимости от того, к каким иммунокомпетентным клеткам они тропны — к Т-клеткам и макрофагам: инфицирование ВИЧ Т-лимфоцитов ведет к развитию типичного варианта болезни с поражением иммунной системы, а инфицирование макрофагов — к поражению ЦНС [Yeh M. W. et al., 2000].

Как полагают, ВИЧ непосредственно поражает нейроны. Кроме того, нейротоксическим эффектом обладают белки оболочки вируса — gp 120, а также ФНО-α и другие продукты, образующиеся в ходе иммунного ответа [Messam C. A., Major E. O., 2000]. Важнейшим хемоаттрактантом для проникновения в мозг инфицированных моноцитов

является β-хемокины. N-ацетил аспартат является маркером повреждения нейрона и имеет обратно пропорциональную корреляцию с уровнем β-хемокина в спинно-мозговой жидкости.

В результате поступления в мозг вирус обусловливает быстро развивающуюся интенсивную пролиферацию и активизацию макрофагов и астроцитов, как ответ ЦНС на инфекцию. В мозгу к ВИЧ тропны периваскулярные макрофаги.

Таким образом, развивающиеся патоморфологические процессы в головном мозгу укладываются в картину специфической ВИЧ-энцефалопатии, клинически характеризующейся нарушением познавательно-двигательных функций, часто с умеренно выраженной симптоматикой и получившей название ВИЧ-деменция. Так как особенно сложна диагностика нарушений познавательной деятельности, в США диагностикой этой патологии занимается клинический нейропсихолог, использующий специально разработанные оценочные тесты для больных ВИЧ/СПИД — золотой стандарт диагностики нарушений познавательной деятельности.

Неврологические проявления деменции в виде познавательных, поведенческих и моторных отклонений развиваются спустя годы после заражения ВИЧ и связаны с истощением CD4-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой. Поэтому внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии уменьшило частоту и тяжесть деменции, но познавательная дисфункция у больных сохраняется.

Для ВИЧ-деменции характерны малая выраженность рисунка при магнитно-ядерной томографии, преимущественно скудная картина с локализацией процесса в перивентрикулярной области, ассиметричность поражения. Отличительная особенность и парадокс деменции у этих больных — даже тяжелые формы ее могут развиться без других существенных клинических проявлений вирусного поражения ЦНС или других вариантов невропатии.

Для клиники деменции у больных ВИЧ/СПИД характерны три стадии.

I. Ранняя стадия
— трудность сконцентрироваться,
— проблемы с памятью,
— замедленность мышления, бедность суждений,
— затруднение решения задач,
— необходимость записывать план действий на день,
— умственный статус сохранен,
— раздражительность,
— неустойчивая походка, трудно сохранять равновесие
— изменение почерка,
— депрессия.

II. Стадия средней выраженности:
— признаки моторной дисфункции, мышечная слабость,
— сложности выполнения задач,
— выраженное нарушение способности к концентрации,

— медленные ответы на вопросы,
— безразличие или апатии,
— медлительное выполнение привычных действий (еда, письмо),
— ходьба, координация требуют большого усилия.

III. Выраженная стадия:
— нарушение функций отправлений,
— спастическая походка,
— потеря инициативы или интереса,
— психоз или мания,
— пребывание преимущественно в постели.

Лечение ВИЧ-ассоциированной деменции — терапия, направленная на ВИЧ, т. е проведение активной антиретровирусной терапии, в первую очередь это ингибиторы обратной транскриптазы, способные преодолевать гематоэнцефалический барьер — азидотимидин (зидовудин), ставудин (зерит), абакавир (зиаген).

Поражение периферической нервной системы

Периферическая нервная система состоит из аксонов, формирующих периферические и черепные нервы, тел нейронов, залегающих в передних и боковых рогах спинного мозга, двигательных и чувствительных ядрах черепных нервов, спинномозговых узлах, вегетативных узлах симпатического и парасимпатического отделов нервной системы.

Поражение периферической нервной системы у больных ВИЧ/СПИД — довольно распространенное явление: неустойчивость и нарушение походки отмечают 57 % больных с клиническими проявления ВИЧ/СПИД и 25 % больных, находящихся в доклинической стадии ВИЧ-инфекции.

В основе поражения периферической нервной системы лежит: а) аксональная дегенерация, б) сегментарная демиелинизация и в) первичное поражение тел нервных клеток.

Объединенное название всех форм поражение периферической нервной системы получило название «*невропатия*», а поражение только тел нервных клеток — «*нейропатия*». При нейропатиях патологический процесс может локализоваться в телах клеток передних рогов (моторные нейропатии) или спинальных ганглиев (сенсорная нейропатия).

Нейропатии по происхождению подразделяют на врожденные, инфекционные, аутоиммунные. Примером аутоиммунной нейропатии является классический синдром Гийена — Барре, а инфекционной — ВИЧ-обусловленная сенсорная нейропатия.

У больных ВИЧ-инфекцией чаще поражение периферической нервной системы протекает в виде дистальной сенсорной нейропатии, хотя могут развиться синдром Гийена — Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия. Характеристика наиболее часто встречающихся невропатий у больных ВИЧ/СПИД представлена в табл. 3.31.

Таблица 3.31

Основные формы периферических невропатий при ВИЧ-инфекции

Невропатии	Мышечная слабость	Нарушения чувствительности	Нарушения мочеиспускания	Тип изменения по данным электронейромиографии и исследования скорости проведения возбуждения по нервам
Дистальная симметричная невропатия	+	+++	–	Аксонопатия мелких волокон
Сенсорная атаксическая невропатия	–	+++	–	Ганглионейротит крупных волокон
Синдром Гийена — Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия)	+++	+	–	Демиелинизация и аксонопатия (в тяжелых случаях)
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	+++	+	–	Демиелинизация и аксонопатия
Множественная мононевропатия	++	++	–	Мультифокальная аксонопатия
Прогрессирующая поясничнo-крестцовая полирадикулоневропатия				Аксонопатия с демиелинизацией или без нее

ВИЧ-ассоциированные сенсорные невропатии включают дистальную сенсорную нейропатию, вызванную вирусом иммунодефицита, и токсическую нейропатию, обусловленную приемом ингибиторов обратной транскриптазы группы дидоксинуклеозидов, особенно зальцитабина (ddC), ставудина (d4T) и диданозина (ddI). Эти две формы патологии нервной системы идентичны и вместе формируют наиболее часто встречающуюся форму поражения периферической нервной системы у больных ВИЧ/СПИД.

Связанные с ВИЧ-инфекцией поражения периферической нервной системы развиваются в острой стадии болезни (этот период характеризуется высокой вирусной нагрузкой на плазму), в латентной стадии их частота снижается, и вновь развиваются невропатии у больных в стадии вторичных заболеваний, когда вирусная нагрузка на плазму вновь растет, снижается ниже 500 в 1 мкл уровень CD4-Т-лимфоциотов, и развиваются на фоне иммунодефицита вторичные инфекции.

Сенсорная нейропатия

Дистальная сенсорная нейропатия (синоним: дистальная симметричная нейропатия) — это наиболее частая форма поражения периферической нервноьй системы у больных ВИЧ-инфекцией.

Современное состояние проблемы сенсорной нейропатии у больных ВИЧ-инфекцией наиболее полно освещено в работах S. C. Keswania et al.

[2000, 2002]. Авторы выделяют следующие варианты поражения периферической нервной системы у этих больных:

— дистальная сенсорная нейропатия (или дистальная сенсорная полинейропатия);

— нейропатия, обусловленная токсическим действием антиретровирусных препаратов;

— множественный мононеврит: а) цереброваскулярная невропатия, б) множественный мононеврит, обусловленный опортунистической инфекцией;

— воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (острая — синдром Гийена — Барре; хроническая);

— прогрессирующая полирадикулопатия: а) CMV-полирадикулопатия, б) HZV-радикулопатия или миелорадикулопатия;

— синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза.

Дистальная сенсорная полинейропатия была расценена как неврологическое проявление СПИДа даже прежде, чем ВИЧ был идентифицирован как возбудитель, лежащий в основе этого синдрома. Так, в начале 1980-х гг. изучение госпитализированных пациентов со СПИДом в стационары Сан-Франциско показало, что 13 из 37 (35 %) имели клиническое и электрофизиологическое проявления дистальной сенсорной полинейропатии [So Y. T. et al.,1988]. Но последующие наблюдения показали, что встречается она у больных ВИЧ-инфекцией не так часто и четко связана со степенью иммуносупрессии: у 7 % при показателе CD4-клеток $< 200 \times 10^6$/л [Bacellar H. et al., 1994]. Последующее изучение показало связь между вирусной нагрузкой и развитием сенсорной нейропатии: риск ее развития у больных с уровнем РНК ВИЧ свыше 10 000 копий/мл в 2—3 раза выше, чем у больных с уровнем вирусной нагрузки менее 500 копий/мл [Childs E. A. et al. 1999].

До недавнего времени полагали, что дети менее склонны к развитию дистальной сенсорной полинейропатии. Однако направленное изучение выявило наличие проявлений полинейропании у 34 % больных ВИЧ-инфекцией детей.

Исследования последних лет дают основание заключить, что дистальная сенсорная полинейропатия — широко распространенная патологи у больных ВИЧ-инфекцией, но не у всех больных имеет клинически выраженное течение. Это подтверждается тем фактом, что патологические изменения периферических нервов обнаруживаются фактически у всех умерших от ВИЧ-инфекции. M. Tagliati et al. (1999) выявили изменения периферических нервов по данным электрофизиологических исследований у 89 %, из которых только у 42 % имелись клинические признаки дистальной сенсорной полинейропатии.

До внедрения в практику активной антиретровирусной терапии сенсорная нейропатия встречалась 1/3 больных, и у 15 % больных в настоящее время в США наблюдается дистальная нейропатия. Она протекает в острой или хронической форме, для клиники характерны снижение

чувствительности и невралгия. В основе патогенеза лежат опосредованная макрофагами аксональные нарушения.

Полагают, что развитие сенсорной нейропатии связано с непосредственным действием вируса на периферические нервы. Установлено, что gp-120 вируса оказывает токсическое действие на чувствительные нейроны нервных ганглиев спинного мозга, обусловливая их апоптоз.

В развитии сенсорной нейропатии играют также роль иммунопатологические реакции: воздействие провоспалительных цитокинов, образование аутоантител.

В основе патогенеза сенсорной нейропатии лежат: а) повреждение нервного волокна множественными очагами воспаления и биологически активными веществами, выделяемыми активированными макрофагами; б) нарушение натриево-кальциевого обмена в результате воспалительной реакции ведет к нарушению передачи импульса; в) нарушение в пределах синапсов ведут к повышенной чувствительности. Морфологически процесс сопровождается уменьшением числа эпидермальных волокон нерва, инфильтрацией макрофагами периферического нерва.

Дистальная сенсорная полинейропатия характеризуется дистальной дегенерацией длинных аксонов. Процесс носит центростремительный характер: первыми поражаются удаленные от центра участи нерва. Миелинизация нервных волокон снижается, при исследовании биоптатов кожи выявляются демиелинизированные волокна.

Иммуногистохимические исследования выявляют выраженную активацию местных макрофагов с выделением ими провоспалительных цитокингов в местах дегенерации аксонов.

Таким образом, дистальная сенсорная нейропатия (или полинейропатия) является дистальной аксонопатией, обусловленной вирусом иммунодефицита с преимущественным поражением чувствительных волокон и нейронов спинальных ганглиев. Процесс развивается на трех уровнях: повреждение нервного волокна; нарушение Na-Ca обмена (страдает передача импульсов) и нарушение в пределах синапсов.

Боль — кардинальный симптом сенсорной нейропатии. Боль является типично двусторонней, постепенного начала, и больными описывается как «боль», «болезненная нечувствительность» или «сжигающая боль». Наиболее выражена боль на подошвах ног, особенно ночью. Пациенты часто имеют гиперповышенную чувствительность к боли, что затрудняет ношение обуви. Болезнь прогрессирует, в течение нескольких месяцев в процесс вовлекаются кончики пальцев. Отмечаются парастезии и жжение в стопах, в силу чего больной не в состоянии ходить. При неврологическом обследовании выявляют снижение или выпадение ахилловых рефлексов, гипестезия поверхностных видов чувствительности по типу носков и перчаток, трофические и вазомоторные нарушения на нижних конечностях. Могут также развиться признаки вегетативной недостаточности в виде ортостатической гипотензии, дисфункции мочеполовой системы. Электофизиологическое

обследование больного выявляет нарушения аксональной проводимости, а именно, у больных при нормальной скорости проведедения по нервам отсутствует проведение по чувствительным волокнам или снижение амплитуды сенсорных потенциалов.

Иногда у больных развивается сочетание сенсорной нейропатии с ВИЧ-ассоциированной деменцией, что свидетельствует о поражении вирусом иммунодефицита одновременно и центральной и периферической нервной системы.

В продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции сенсорную нейропатию необходимо дифференцировать с поражением ЦНС цитомегаловирусом, с дефицитом витамина B12, с осложнениями антиретровирусной терапии, особенно у больных, получающих зальцитабин, диданозин, ставудин, ритонавир и ампринавир, а также у больных, комплексная терапия которых включает изониазид, депазоне.

Лечение ВИЧ-ассоциированной сенсорной нейропатии направлено на восстановление метаболических нарушений, исключение погрешностей в диете, отмены всех нейротоксических препаратов, назначении болеутоляющих средств. Назначаются антидепрессанты, антиконвульсанты.

Нейропатия, обусловленная токсическим действием антиретровирусных препаратов

У больных ВИЧ-инфекцией нейропатия может быть следствием осложнения противовирусной терапии зидовудином, диданозином, зальцитабином. Эти препараты могут вызвать клинику, схожую с ВИЧ-ассоциированной дистальной сенсорной нейропатией, или усилить ее. Нейропатия, вызванная зальцитабином, имеет более тяжелое течение, чем вызванная диданозином и ставудином. ВИЧ-ассоциированая нейропатия развивается обычно медленно, в то время как антиретровирусными препаратами — быстро. Нейропатия, вызванная ингибиторами обратной транскриптазы, после отмены препаратов проходит через 3—6 нед.

Синдром Гийена — Барре

Синдром Гийена — Барре — это острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, заболевание характеризуется периваскулярной мононуклеарной инфильтрацией, иногда распространяющейся на всю периферическую нервную систему, могут возникать как аксональная дегенерация, так и сегментарная демиелинизация. Острые и хронические формы воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии встречаются все чаще в связи с пандемией ВИЧ-инфекции, особенно в ранних стадиях болезни. Как полагают, они имеют аутоиммунный генез.

Клинические и электрофизиологические проявления схожи с демиелинизирующими полирадикулонейропатиями, не связанными с ВИЧ-инфекцией. Различия лишь в том, что в спинномозговой жидкости при

ВИЧ-связанных демиелинизирующих полирадикулонейропатиях повышен уровень белка и характерен плеоцитоз, тогда как у лиц, не страдающих ВИЧ-инфекцией, при повышенном уровне белка нет цитоза.

Для клиники характерны парезы, парестезии и боли в ногах. Затем заболевание распространяется и на руки. Черепные нервы вовлекаются у 75 % больных, из них у половины имеется поражение лицевого нерва, в 80 % случаев — двустороннее. Довольно часто встречаются вегетативные расстройства: нарушения ритма сердца, повышение или снижение артериального давления (АД), гипертермия, тахикардия, они являются причиной почти половины летальных исходов у умерших от тяжелых форм синдрома Гийена — Барре.

Множественная мононевропатия может развиться уже в ранней фазе ВИЧ-инфекции из-за дисфункции иммунной системы или иммунокомплексного васкулита, а также в продвинутой стадии болезни в связи с наслоением вторичной инфекции (CMV-, VZV-, HBV, HCV-инфекции). Заболевание характеризуется острым или подострым поражением черепных нервов, особенно часто VII пары, спинномозговых нервов. Патоморфологической основой болезни является мультифокальная аксонопатия.

Электрофизиологические исследования выявляют множественную ассиметричную мононевропатию. Для дифференциальной диагностики с мононевропатией, вызванной ганцикловиром у больных CMV-невритом, показана биопсия нерва/мышцы, позволяющая дифференцировать иммунокомплексный васкулит от токсического поражения, которые требуют различного подхода к терапии.

Прогрессирующая полирадикулопатия характеризуется люмбо-сакральной болью, анастезией поромежности, быстро прогрессирующим вялым парапарезом и задержкой мочеиспускания. Чаще всего ее вызывает цитомегаловирус, так как CMV-инфекция наслаивается на ВИЧ/СПИД в продвинутых стадиях иммунной недостаточности (табл. 3.32), прогрессирующая полирадикулопатия характерна для поздних стадий ВИЧ-инфекции. Рано начатая терапия для профилактики цитомегаловирусной инфекции может предотвратить патологию нервной системы.

Среди других патогенов, обусловливающих прогрессирующую полирадикулопатию, указывают на VZV-инфекцию, нейросифилис и лептоменингеальную лимфому.

Таблица 3.32

Уровень CD4-лимфоцитов и виды вторичных инфекций

Уровень CD4-лимфоцитов в 1 мкл	Виды вторичных инфекций
CD4 ниже 350/мм³	HS-вирус: язвенные высыпания во рту или на гениталиях Туберкулез: преимущественно затрагивает легкие Кандидоз: сыпь на слизистой рта или гениталий Герпес *Zoster*: характерные язвенные высыпания Вирус папилломы человека (рак шейки матки) Неходжкинская лимфома (вирус Эпстайна — Барр)

Окончание табл. 3.32

Уровень CD4-лимфоцитов в 1 мкл	Виды вторичных инфекций
CD4 ниже 200/ мм³	*Pneumocystis carinii* пневмония Кандидозный эзофагит
CD4 ниже 100/ мм³	Криптококковый менингит СПИД-деменция, вызванная непосредственно ВИЧ Токсоплазменный энцефалит Прогрессирующий многоочаговый лейкоэнцефалит (вирус JC) Вастинг-синдром — чрезвычайная потеря веса и анорексия, вызванная ВИЧ
CD4 ниже 50/ мм³	*Mycobacterium Avium* — инфекционное заболевание с гематогенным распространением в организме *Cytomegalovirus* — инфекционное заболевание с поражением почти любого органа или системы, особенно глаз

Поражение глаз

Поражения глаз также относятся к довольно частым видам органопатологии у больных ВИЧ/СПИД. В основном они связаны с суперинфекцией (табл. 3.33), в процесс вовлекаются все разделы глаза. Клинически патология глаз проявляется в виде керато-коньюнктивита, язвенного поражения роговицы, цитомегаловирусного поражения зрительного нерва и ретинита, геморрагического поражения сетчатки, бактериального, в том числе микобактериозного, ретинита, хориоидита и хориоретинита, саркомы Капоши и лимфомы.

Таблица 3.33

Поражения глаз у больных ВИЧ-инфекцией

Характер поражения	Патогены или вид патологии
Веко и конъюнктива	Саркома Капоши Кератоконъюнктивит Сосудистые нарушения коньюнктивы
Роговица	Язвы (грибы)
Зрительный нерв	Вторичный отек соска при менингите CMV-папиллит
Глазница	Лимфома
Черепно-мозговые нервы	Вторичный паралич при лимфоме ЦНС Опоясывающий герпес с поражением глаза
Сетчатка	Неинфекционная ВИЧ-ретинопатия Геморрагии в сетчатку Геморрагии в белое пятно Микроваскулярные нарушения Капиллярный стаз Цитомегаловирусный ретинит

Окончание табл. 3.33

Характер поражения	Патогены или вид патологии
Сетчатка	Токсоплазменный ретинохороидит Сифилитический ретинит HS-ретинит *Varicella-zoster*-ретинит Острый некроз сетчатки Кандидозный хореоретинит Бактериальный ретинит Туберкулез *Mycobacterium avium-intracellulare*-гранулематоз сетчатки и сосудистой оболочки глаза Гистоплазменный хориоретинит
Сосудистое сплетение глаза	*Pneumocystis*-хориоидит Криптококковый хориоретинит

Поражение респираторного тракта

Поражения респираторного тракта при ВИЧ-инфекции являются основной причиной заболеваемости и смертности. Более чем у 80 % больных ВИЧ-инфекцией диагностируются поражения легких, из которых 90 % имеют инфекционный генез.

Исследования, проводившиеся до внедрения ВААРТ, свидетельствовали о широком распространенити поражения органов дыхания у больных ВИЧ-инфекций. Так, J-L. Magnenat et al. приводят варианты патологии респираторного тракта у 101 больного ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в стационар по поводу заболеваний легких (табл. 3.34). При этом почти у половины больных диагностирована бактериальная пневмония и у четверти — пневмоцистная пневмония. J. M Wallace et al. в течение 1,5 лет наблюдали за большой группой ВИЧ-инфицированных с ранних стадий заболевания (табл. 3.35). В амбулаторных условиях у 1/3 за это время выявлялись ОРВИ, у 16 % больных бронхиты. В условиях стационарного обследования из условно-патогенных возбудителей на первом месте патологию легких обусловили *P. carinii*, из патогенных возбудителей — бактериальные пневмонии и прочие инфекции легких.

Таблица 3.34

Клинические проявления у больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированные в стационар по поводу заболеваний респираторного тракта

Диагноз	Частота, %
Бактериальная пневмония	45,5
Пневмоцистная пневмония	27
Туберкулез легких	4,3
Другие микобактериозы	4

Окончание табл. 3.34

Диагноз	Частота, %
Саркома Капоши	7
Бронхит	5
Лимфома	2,1
Первичная легочная гипертензия	2,1
Прочие нозологические формы	3

Таблица 3.35

Результаты 18-месячного наблюдения за формированием заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных лиц (n = 1116)

Условнопатогенные возбудители	Частота формирования, %
P. carinii	3,9
C. neoformans	0,5
Cytomegalovirus	0,3
Herpes simplex virus	0,1
T. gondii	0,1
Атипические микобактерии	1,1
Заболевания, вызванные патогенными возбудителями	
Бактериальная пневмония	4,8
Неспецифические пневмонии	0,7
Туберкулез	0,9
Гистоплазмоз	0,1
Абсцесс легкого	0,1
Различные инфекции легких	10,3
Опухоли легких	
Саркома Капоши	0,2
Карцинома	0,3
Различные опухоли легких	0,5
Идиопатические процессы в легких	
Неспецифическая интерстициальная пневмония	0,7
Неотложные состояния	
Легочная эмболия	0,1
Пневмоторакс	0,1
Острая сердечная недостаточность	0,2
Острая легочная недостаточность	0,4

Окончание табл. 3.35

Условнопатогенные возбудители	Частота формирования, %
Амбулаторно-выявленные легочные заболевания	
ОРВИ	33,4
Бронхит	16,0
Синусит	5,3
ОРВИ	4,2
Средний отит	2,2
Стрептококковый фарингит	1,6
Ряд амбулаторно-выявленных заболеваний респираторного тракта	46,8

В связи с тем, что наиболее характерные для ВИЧ/СПИД суперинфекции вызываются возбудителями разной степени патогенности, прослеживается определенная зависимость развития суперинфекций от степени иммунодефицита.

Респираторная симптоматика чаще проявлялась кашлем и одышкой, причем частота клинических проявлений патологии дыхательных путей зависела от степени иммунодефицита (табл. 3.36).

Таблица 3.36

Частота респираторных симптомов у больных ВИЧ-инфекцией ($n = 12\,404$)

Симптомы	Все больные, %	Больные с CD4 < 200, %
Кашель	27,1	33,9
Одышка	23,0	33,6
Лихорадка	9,1	16,9
Кашель и одышка	13,6	19,9
Кашель и лихорадка	5,8	10,5
Одышка и лихорадка	5,7	10,9
Кашель, одышка и лихорадка	4,3	8,1

По данным R. P. Wagner и H. W. Farber (1996) инфекционные поражения респираторного тракта у больных ВИЧ-инфекцией были обусловлены бактериями (*Streptoccoccus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Mycobactenum tuberculosis*; комплексом *Mycobacterium avium*), грибами (*Pneumocystis carinii*, криптококки, гистоплазмы, кокцидии), вирусами (цитомегаловирус), из новообразований выявлялись обусловленные вирусами Саркома Капоши и неходжкинская лимфома, у детей — лимфоидная интерстициальная пневмония.

В России, по данным О. Г. Юрина (1999), инфраструктура легочной патологии у больных ВИЧ-инфекцией чаще была представлена бактериальными пневмонией и бронхитами (41,5 %), туберкулезом, частота которого выросла с 13 % в 1987—1993 гг. до 24,1 % в 1994 г., зато за этот же период в два раза (с 13 до 6,9 %) снизилась частота пневмоцистной пневмонии.

Так как инфекционные поражения легких являются результатом иммунодефицита, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уровень и функция CD4-лимфоцитов относительно сохранены, у больных выявляются те же болезни легких, что и у остального населенич. По мере нарастания иммунодефицита растет частота патологии респираторного тракта и преимущественно за счет условно-патогенных возбудителей. На первое место выходит пневмоцистная пневмония, встречаются и другие протозойные, грибковые, вирусные, микобактериальные нетуберкулезной этиологии бактериальные поражения легких. Внедрение ВААРТ позволило у большинства больных свести показатели вирсной нагрузки до неопределяемого уровня, поднять показатели CD4-клеток и этим снизить развитие вторичных инфекций, в том числе со стороны дыхательных путей.

Таким образом, в патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией преобладают бактериальные пневмонии различного генеза, но пневмококковая пневмония встречается в 5 раз чаще, чем в остальной популяции населения. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных часто сопровождаются бактериемией и могут рецидивировать даже после адекватной терапии. Не редки у больных нозокомиальные пневмонии, так как частые госпитализации увеличивают риск инфицирования *S. aureus*, *P. aeruginosa* и кишечной грамотрицательной флорой.

В связи с пандемией ВИЧ-инфекции приобрел актуальность ранее мало известный для врачей *M. avium*-комплекс (*M. avium intracellulare*), который наиболее часто встречается у больных ВИЧ-инфекцией. Этот вид микобактериоза склонен к генерализации с поражением различных органов и тканей даже на ранних стадиях болезни.

Клинически МАК-комплекс определяется лихорадкой, кашлем, одышкой. Рентгенологически определяются тонкостенные полости и сетчатые модулярные инфильтраты, напоминающие туберкулез. Заболевание протекает торпидно, с редкими обострениями. Остальные указанные микобактерии имеют меньшее клиническое значение.

Среди респираторной патологии вирусного генеза у больных ВИЧ-инфекцией чаще выявляется диссеминированная цитомегаловирусная инфекция, причем у больных на фоне пневмонии одновременно клинически она проявляется в виде хориоретинита, энцефалита, эзофагита, гепатита, колита, поражения надпочечников. Цитомегаловирусная пневмония диагностируется у 23 % больных. Клинические и рентгенологические признаки CMV-пневмонии не специфичны.

Помимо цитомегаловируса пневмонию у этих больных могут обусловить вирусы простого и опоясывающего герпеса. Диагноз герпетической пневмонии может быть установлен только при наличии гистологического подтверждения легочного поражения в случае, если других патогенов не выявлено, а диагноз *Varicella zoster*-пневмонии устанав-

ливается рентгенологически, в этих случаях определяются диффузные двусторонние инфильтраты у больных с распространенным опоясывающим герпесом.

У больных ВИЧ-инфекцией криптококкоз обычно протекает в виде менингита, но одновременно у 10—30 % больных диагностируется пневмония. Причем в стадии СПИДа у больных с криптококкозом без поражения ЦНС почти в 2/3 случаев диагностируется легочная патология, в то время как у больных с криптококковым менингитом лишь в 18 % обнаруживаются признаки поражения легких. Так как легочной криптококкоз протекает скрыто или по типу неспецифической пневмонии, поэтому эта форма выявляется редко. Для клиники характерны кашель с мокротой, иногда с прожилками крови, тупые ноющие боли в грудной клетке, тахипноэ, чувство нехватки воздуха, иногда приступы удушья. Рентгенологически выявляются фокальные или диффузные интерстициальные инфильтраты в средних и нижних отделах легких 2—7 см в диаметре.

Среди простейших пневмонию может обусловить токсоплазма, причем патология легких может быть как самостоятельным процессом, так и в виде осложнения основной локализации токсоплазм — энцефалита или абсцесса головного мозга.

Кроме того, пневмония может быть проявлением стронгилоидоза, криптоспоридиоза, микроспоридиоза, акантамебиаза. У больных легочным криптоспоридиозом клинически определяется непрерывный кашель.

Известны 7 патогенных для человека видов рода *Acanthamoeba* (*A. astronix, A. casteUam, A. culbertsoni, A. hatchetti, A. palestinesis, A. polyphaga*), которые вызывают локальную (кожные язвы, пневмонии, кератиты) или генерализованную формы патологии с развитием гранулематозного амебного энцефалита. Обычно на фоне последнего развивается бронхопневмония, которая и является наиболее частой причиной смерти. Клинико-рентгенологическая картина поражения легких при акантамебиазе неспецифична. Для диагностики акантамебиаза используют материал глубокого соскоба с роговицы, биоптата язвы, слизь из горла, носоглотки, кожные узелки, фекалии, спинномозговую жидкость

Из группы микотических инфекций для больных ВИЧ/СПИД весьма характерной является пневмоцистная пневмония, включенная в группу СПИД-индикаторных заболеваний. Клинические проявления пневмоцистоза полиморфны и в значительной мере определяются состоянием иммунной системы ВИЧ-инфицированного больного. В первые годы пандемии ВИЧ-инфекции пневмоцистная пневмония определялась примерно у 70 % больных, и несмотря на раннюю диагностику и активную терапию смертность достигала 10—20 %. Сейчас на фоне активной антиретровирусной терапии и медикаментозной профилактики пневмоцистоза у больных с выраженным иммунодефицитом частота пневмоцистой пневмонии снизилась.

Клинически пневмоцистная пневмония проявляется лихорадкой, одышкой, недомоганием, стойким кашлем, также могут быть озноб, боль в грудной клетке, отделение мокроты. Возможны пневмоторакс, плевральные буллы и кистозные поражения. Рентгенологически определяются диффузные двусторонние интерстициальные инфильтраты, они могут быть нежные в начале заболевания.

На неблагоприятное течение пневмоцистной пневмонии указывают длительный период одышки с частотой дыхательных движений более 30/мин, сухой кашель (более 4 нед), рецидивирующее течение, наличие других возбудителей в бронхоальвеолярном лаваже, выраженные рентгенологические изменения в легких, лейкоцитоз (количество лейкоцитов крови более 10 900/мм).

Для патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией детей характерна *лимфоидная интерстициальная пневмония* (*ЛИП*). Она имеет неясную этиологию, обычно встречается у детей на стадии СПИД, но может определяться и у взрослых. Клинически для ЛИП характерны медленно прогрессирующая одышка, непродуктивный кашель, могут быть лихорадка и потеря веса. При аускультации часто слышны хрипы в нижних отделах легких. Рентгенологически определяются двусторонние нижнедолевые интерстициалъные или ретикулонодулярные инфильтраты, корни расширены. В анализах крови определяется гипергаммаглобулинемия и лимфоцитоз.

Таким образом, среди патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией чаще всего встречаются пневмоцистная пневмония, бактериальная пневмония, атипическая пневмония, туберкулез легких, пневмония, вызванная атипическими микобактериями, цитомегаловирусная пневмония, токсоплазменная пневмония, криптококковая пневмония, пневмония, вызванная гистоплазмами, кокцидиями, лимфома легких, легочная локализация саркомы Капоши, выпотной плеврит, пневмоторакс, бронхо-плевральная фистула, острый респираторный дистресс-синдром.

Дифференциальная диагностика этих видов патологии возможна уже на уровне рентгенографии (табл. 3.37).

Таблица 3.37

Основные дифференциально-диагностические проявления патологии легких у больных ВИЧ-инфекцией при рентгенографии

Рентгенологическая картина	Дифференциальный диагноз
Диффузные сетевидные очаги затемнения	Пневмоцистная пневмония Лимфоидная интерстициальная пневмония CMV-пневмония
Фокальное гомогенное затемнение	Бактериальная пневмония Аспергиллез
Плохо контурируемые узлы	Саркома Капоши Септический эмбол Аспергиллез Криптококкоз

Окончание табл. 3.37

Рентгенологическая картина	Дифференциальный диагноз
Хорошо контурируемые узлы	Неходжкинская лимфома Аспергиллез Криптококкоз
Кавернозные узлы	Пневмоцистная пневмония Септический эмбол Аспергиллез Криптококкоз
Прикорневая и/или медиастинальная аденопатия	Туберкулез Неходжкинская лимфома Криптококкоз
Плевральный выпот	Саркома Капоши Неходжкинская лимфома Туберкулез

Мочеполовые проявления ВИЧ/СПИД

Поражение мочеполовой системы при ВИЧ-инфекции обусловлено как непосредственно вирусом, так и является следствием вторичных осложнений инфекционного процесса. Простата имеет собственный механизм защиты от бактериальной инфекции, включающий спермин, спермидин, антибактериальный фактор простаты. Но у больных ВИЧ-инфекцией местный иммунодефицит, в частности снижение бактерицидных свойств простатической жидкости, по-видимому, является причиной развития бактериальной инфекции.

Атрофия тестикул чаще всего наблюдается у больных ВИЧ/СПИД, занимая второе место у больных. Опухоли яичек занимают третье место из наиболее распространенных СПИД-ассоциируемых опухолей, следуя за саркомой Капоши и неходжкинской лимфомой.

Документально передача вируса через слезы, мочу или предъякулят не доказана. Более высока концентрация вируса в семенной жидкости, чем в вагинальных секретах. Поэтому передача вируса во время полового акта от мужчины женщине примерно в 2 раза выше, чем от женщины к мужчине. Вагинальный эпителий — барьер для вируса, пока на нем нет язв или повреждений. Шейка матки наиболее вероятный путь проникновения вируса, особенно во время месячных или вскоре после них. Антиспермициды, часто используемые для предотвращения беременности и защиты от вируса могут в действительности повысить передачу вируса, раздражая вагину.

Передача вируса от женщины к мужчине наиболее вероятно происходит во время месячных, при анальном половом акте или инфекционный процесс у женщины далеко зашел и характеризуется высокой виремией. Оральный секс — невысокий риск передачи вируса, так как в слюне концентрация вируса мала, значительно уступая ей в половых секретах, если только слизистые барьеры не повреждены ни у партнера, осуществляющего оральный секс, ни у реципиента. Среди гомосексуалистов пассивный партнер во время анального полового акта имеет более высокий риск инфицирования, чем активный. Ссадины анального канала и/или прямое воздействие на слизистую повышают риск инфицирования пассивного партнера.

Miles et al. (1996) до внедрения ВААРТ нашли в 16 % поражение половой системы и в 17 % мочевыводящих путей у больных ВИЧ-инфекцией. Дисфункция мочевыводящих путей обусловливает стаз мочи с последующим развитием инфекции мочеполовой системы. В 1/4 случаев инфекция обусловлена *E. coli*, в 1/3 — *P. aeruginosa* и проявляется дизурией, частыми позывами и часто гематурией. Помимо *E. coli*, наиболее типичных возбудителей простатита, у больных ВИЧ-инфекцией воспалительный процесс также вызывают *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcesxens*, *S. typhi*, а также вирусы и грибы. Большинство грамотрицательных бактерий вызывают простатит, забрасываясь из инфицированной мочи в простатические ходы. *Staph. aureus* распространяется гематогенно или через инструментарий.

Микобактерии туберкулеза и атипические осложняют ВИЧ-инфекцию нередко с локализацией процесса в легких, но они также могут вызывать простатит.

Вирусы, включая ВИЧ, цитомегаловирус также обусловливают развитие простатита. Так как цитомегаловирус располагается внутриклеточно и мало поддается терапии, у больных процесс приобретает рецидивирующий характер.

Среди грибов *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum* чаще всего вызывают простатит у больных ВИЧ-инфекцией. Даже после успешной терапии первичной грибковой инфекции в простате эти возбудители сохраняются в виде персистирующих субклинических фокусов, со временем обусловливая рецидив.

Проблемой у больных в развитой стадии ВИЧ-инфекции являются также *абсцессы простаты*, особенно если у больных имеются такие предрасполагающие факторы, как сахарный диабет, ранее проводившаяся катетеризация мочевыводящих путей, инструментальное обследование, обструкция мочевых путей. Рост заболеваемости типичными и атипичными формами воспалений мочевыводящих путей, простатита, абсцессами простаты, отмечаемый в настоящее время, связан с пандемией ВИЧ-инфекции.

У здоровых людей острый бактериальный простатит по данным клинических проявлений, пальцевого ректального обследования и результатов бактериологического исследования мочи обнаруживается в 1—2 %, у асимптоматических больных ВИЧ-инфекцией — в 3 %, а у больных СПИДом — в 14 %.

Наиболее типичное проявление абсцесса простаты — острая задержка мочи, лихорадка, дизурия, частые мочеиспускания, боль. Клинически выявляется увеличение размеров простаты у 75 % больных.

Бактериологическое исследование мочи чаще не дает результатов. При выделении возбудителя наиболее типичны — *Enterobacteriaceae* и другие грамотрицательные микробы, грибы. Лечение длительное, но не предотвращает от рецидивов. Так как антимикробные препараты плохо проникают в ткань простаты, хирургический дренаж в сочетании с антимикробной терапией наиболее оправдан.

Атрофия тестикул — наиболее частое нарушение тестикул у больных ВИЧ/СПИДом. Частота развития атрофии коррелирует с длительностью ВИЧ-инфекции, глубиной иммунодефицита, длительностью лихорадки, истощением больного. Гистологически обнаруживается перитубулярное интерстициальное воспаление, интерстициальный фиброз, гиалинизация туберкулярных мембран, сосудистые нарушения, ведущие к ишемии и последующей атрофии. Значительно уменьшается сперматогенез, созревание сперматозоидов останавливается на стадии сперматоцитов.

Частое СПИД-ассоциируемое эндокринное нарушение — патология гипофизаро-гипоталямо-тестикулярной оси, встречающаяся у 1/4 — 1/3 больных. Атрофия тестикул может быть следствием гипогонадизма. ВИЧ сам по себе оказывает цитопатический эффект на герминативную ткань и Сертолиевы клетки, что также может быть причиной атрофии яичек.

ВИЧ также связывают с причиной *вторичных поражений яичек*. Такие условнопатогенные возбудители, как CMV, атипические микобактерии, вызывая поражение тестикул, ведут к их атрофии. По данным литературы у 14—26 % больных ВИЧ-инфекцией имеют цитомегаловирусное поражение яичек. CMV передается половым путем и локализуется интратуберкулярно, в интерстициальной ткани, в эндотелии, вызывая орхит, гранулематозные изменения, сосудистые нарушения, в конечном итоге приводя к атрофии тестикул. Примерно у 15 % больных ВИЧ-инфекцией и у 30—40 % больных в стадии СПИД в течение их жизни развивается карцинома.

Опухоли яичек занимают третье место после саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы. В популяции людей, не инфицированных ВИЧ, они встречаются в 0,004 %, а у больных ВИЧ-инфекцией — в 0,2 %, т. е. частота возрастает в 50 раз. В общей популяции опухоли яичек связаны с крипторхизмом, паховой грыжей, орхитом. В общей популяции среди опухолей 40 % приходится на семиномы, а у больных ВИЧ-инфекцией чаще встречаются опухоли не семиномной природы. Терапия обычно включает хирургическое лечение, облучение и химиотерапию, больные умирают быстрее от основного заболевания, чем разовьется рецидив опухоли.

Лимфома яичек встречается примерно у 5 % больных (тестикулярная неоплазма), чаще у лиц стране 50 лет.

У 60 % больных снижено либидо, у 1/3 развивается импотенция. Импотенция чаще связана с психотравмой и нейрогенными факторами, в частности, СПИД-деменцией, а также в связи с суперинфекцией и злокачественными опухолями.

Наряду с этими заболеваниями во время ВИЧ-инфекции женщин часто беспокоили специфичные для них осложнения. Заболевания яичников, матки, шейки матки, влагалища и половых губ являются весьма часто встречающимися жалобами у ВИЧ-инфицированных женщин. Нередко подобные жалобы являются первыми проявлениями ВИЧ-инфекции.

У ВИЧ-позитивных женщин обнаруживаются следующие гинекологические заболевания:

— расстройства менструаций;
— воспалительные заболевания органов таза, в основном острый сальпингит;
— генитальная герпетическая инфекция;
— вагинальный кандидоз;
— инфекция вирусом человеческих папиллом;
— поражения шейки матки (дисплазия, карцинома).

Предполагается, что эти заболевания возникают чаще у ВИЧ-позитивных, чем у ВИЧ-негативных женщин, хотя контрольные исследования с ВИЧ-негативными женскими популяциями редки. Инфекции, которые возникают у ВИЧ-позитивных женщин, во многих случаях более агрессивные, трудные для лечения и в общем рецидивирующие. Согласно результатам некоторых изучений, в течение года приблизительно у 1/3 ВИЧ-позитивных женщин возникают проблемы, связанные с генитальными инфекциями, среди которых вагинальный кандидоз (10 %), инфекции *Herpes simplex* (5 %), *Trichomonas*-инфекции (4 %) и воспалительные заболевания таза (1 %).

Поражение почек

Поражение почек также относится к постоянной патологии при ВИЧ/СПИД. Эти изменения связаны с непосредственным действием вируса иммунодефицита, но чаще обусловлены наслаивающейся суперинфекцией, в том числе вирусами, определяющими развитие саркомы Капоши и лимфомы (табл. 3.38).

Таблица 3.38

Этиологическая структура поражений почек у больных ВИЧ/СПИД

Причины	Интерстициальная патология
Инфекционные	CMV-инфекция Криптококкоз Гистоплазмоз Микобактериальная инфекция Микозы (кандидоз, аспергиллез)
Опухоли	Саркома Капоши Лимфома

Окончание табл. 3.38

Причины	Интерстициальная патология
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	
Очаговый гломерулонефрит	Обширные висцеральные эпителиальные изменения Обширный коллапс гломерул
Интерстициальный фиброз	
Тубулярная дилатация	
Ультраструктурные изменения	Туборетикулярные включения Ядерные тельца Гранулофибрилярная трансформация
Другие варианты гломерулонефрита	
Гиперплазия мезенхимы	
Амилоидоз	
Иммунокомплексный гломерулонефрит	IgA нефропатия Мембранозный гломерулонефрит Постинфекционный гломерулонефрит Диффузный пролиферативный гломерулонефрит

Клинические проявления нефропатии включают тяжелый протеинурия-нефротический синдром, азотемию, повышение артериального давления.

Диагностика мочеполовой патологии у больных ВИЧ/СПИД в основном направлена на выяснение характера поражения и этиологического фактора. Хотя поражение вызвано микроорганизмами, выделить культуру из мочи удается не всегда, так как больные СПИДом получают антимикробные препараты с целью профилактики суперинфекций или лечатся по поводу пневмонии или диареи.

Легче выделить возбудитель из секрета простаты или получить уринокультуру после массажа простаты, так как чаще при бактериальном поражении мочеполовой системы у больных ВИЧ-инфекцией возбудители локализуются именно в простате.

У многих больных ВИЧ-инфекцией, даже не имеющих симптомов поражения мочеполовой системы, микроскопически обнаруживается гематурия.

Опухоли

Злокачественные опухоли, развивающиеся у больных ВИЧ-инфекцией, являются типичным представителем суперинфекций, обусловленных вирусами (рис. 3.11). Прежде всего, это касается герпесвируса VIII типа, вируса Эпстайна — Барр и папилломавируса. Развитие опухолей у больных ВИЧ/СПИД связано с вирусами, что позволяет включать онкопатологию у этих больных как суперинфицирование на фоне вторичного иммунодефицита.

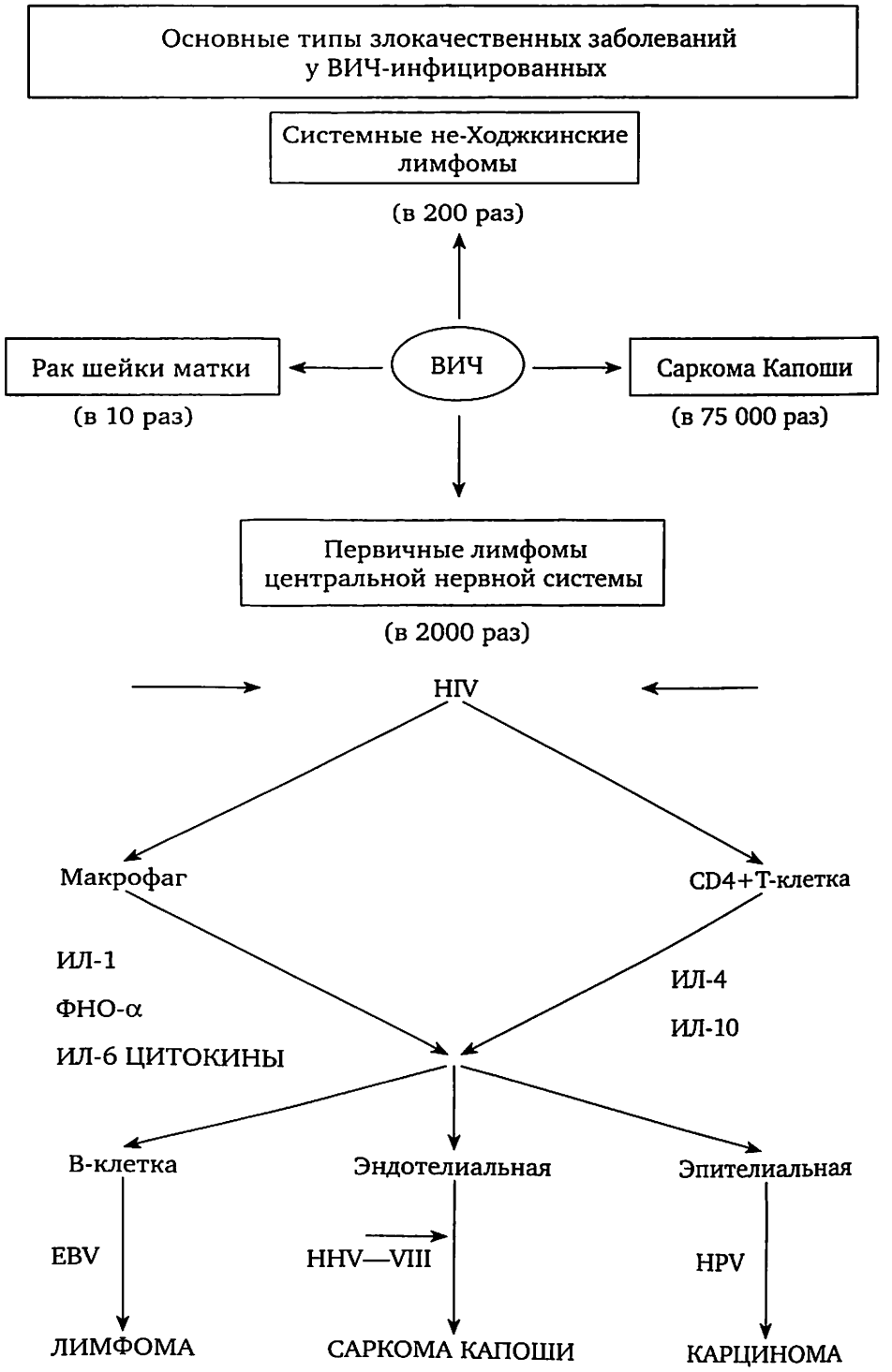


Рис. 3.11. **Механизм индукции опухолевого роста при ВИЧ/СПИДе:**
Обозначения: ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухолей; EBV — вирус Эпстайна — Барр; HHV— человеческий герпес-вирус 8-го типа; HPV — человеческий папилломавирус

Саркома Капоши

В группу СПИД-ассоциируемых заболеваний входит саркома Капоши, которая, в отличие от саркомы не эпидемического характера, поражает лиц молодого возраста и носит прогрессирующий характер.

В 1872 г. венгр Мориц Капоши описал заболевание под названием «Множественная идиопатическая пигментная гемангиосаркома». Заболевание в основном проявлялось в виде локализованных узлов коричнево-красного — синюшно-красного цвета с локализацией преимущественно на коже нижних конечностей, чаще у мужчин в возрасте старше 40 лет. Сегодня это классическая форма саркомы Капоши (табл. 3.39).

Таблица 3.39

Сравнительная характеристика вариантов саркомы Капоши

Вариант	Популяция	Клиническая характеристика	Течение
Классический	Преимущественно европейцы, 50—80 лет	Чаще кожа нижних конечностей в виде генерализованных новообразований кровеносных сосудов и с расширением капилляров, образующих полости различной формы и величины	Медленное, 10—15 лет, в 1/3 ассоциирует с другими злокачественными опухолями
Африканский	Молодой возраст (25—40 лет), негры Центральной Африки Дети 2—13 лет	Локализация изменчива, характеризуется обширными агрессивно протекающими экзофитными опухолями или опухоли проникают в кости нижних конечностей (соотношение мужчины/женщины — 3/1) Генерализованный лимфаденоматоз, реже вовлекаются кости (соотношение мужчины/женщины — 3/1)	Медленное, если нодулярная форма, в остальных случаях — медленно прогрессирующее течение с неблагоприятным исходом в ближайшие 5—8 лет
При пересадке почек	Чаще евреи и жители Средиземноморья	Может локализоваться в костях или процесс широко распространен с вовлечением тканей (соотношение мужчины/женщины — 3/1)	Медленно или быстро прогрессирует, летальность 30 %
Эпидемический	Больные СПИД	Диссеминированный процесс с поражением слизистых оболочек и кожи, вовлечением лимфатических узлов и висцеральных органов, чаще желудочно-кишечного тракта и легких. Часто протекает в ассоциации с вторичной инфекцией	Фульминантное течение, менее чем 20 % заболевших выживает свыше 2 лет

В ходе пандемии ВИЧ-инфекции прослеживается изменение частоты ее развития у больных. Так, по данным Center for Disease Control and Prevention (CDC), если в первые годы пандемии она встречалась у каждого третьего больного СПИДом, то к 1992 г. — у 1 из 10. Особенно часто саркома Капоши выявлялась у гомо- и бисексуалистов.

Поиск возбудителя начался задолго до появления ВИЧ-инфекции. В качестве этиологических факторов предполагали CMV, вирус Эпстайна — Барр и др. В 1995 г. Chang and Moore описали новый человеческий герпес-вирус (первоначально названный «с саркомой Капоши ассоциированный герпес-вирус»), позже получивший название человеческий герпес-вирус тип 8 (HHV8).

ДНК этого вируса постоянно обнаруживается в ткани СПИД-ассоциируемой саркомы Капоши, в то время как в нормальной ткани соседних участков не выявляется. В последующие годы было установлено, что HHV8 связан со всеми типами саркомы Капоши, включая эндемическую у африканцев, классическую у пожилых людей Средиземноморья и трансплантат-связанную. Показано, что за 3—10 лет развитию саркомы Капоши предшествует инфекция, вызванная HHV8. Механизм передачи вируса неизвестен. С помощью ПЦР одни авторы вирус обнаруживали в семенной жидкости и сперме, хотя другие — этого не подтвердили. HHV8 был выявлен в эндотелиальных клетках, циркулирующих CD20+ лимфоцитах (В-клетки), носовом секрете, бронхоальвеолярной леважной жидкости у больных с легочной локализацией саркомы Капоши.

Сейчас все больше специалистов приходит к мнению, что хотя HHV8 необходим для развития саркомы Капоши, но для ее развития у конкретного человека этого недостаточно.

Показано наличие вируса в организме без каких-либо признаков саркомы. Установлено, что распространение HHV8 среди здоровой популяции возрастает в географических зонах, где исторически была высока заболеваемость саркомой Капоши — Средиземноморье Европы, эндемические очаги Африки.

Помимо HHV8 множество других факторов влияют на манифестации. саркомы Капоши, в частности, провоспалительные цитокины и другие субстанции, продуцируемые ВИЧ-инфицированными мононуклеарами, как ответ на инфекцию, служат мощным фактором роста клеток саркомы Капоши. Эти факторы включают ИЛ-6, ИЛ-1-бета, основной фибробластический фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-бета и др. Все они могут играть роль регуляторов роста существующих клеток саркомы Капоши. Аналогичную роль играет *tat*-белок ВИЧ.

Первоначально предполагалось, что иммунодефицит является предпосылкой развития саркомы Капоши. Так, еще до пандемии ВИЧ-инфекции выявили, что у реципиентов почек развивается иммуносупрессия и чаще развивается ятрогенная форма саркомы Капоши. После отмены иммуносупрессантов клиническая картина регрессирует. Пан-

демия, казалось, укрепила эту точку зрения. Но через несколько лет после начала пандемии выявили, что у ряда лиц саркома развивается при отсутствии иммуносупрессии, при нормальной функции иммунной системы. Стало очевидным, что ВИЧ-инфекция может сопровождаться развитием саркомы Капоши без нарушения функции иммунной системы. Следовательно, механизм развития ее не коррелирует с иммунодефицитом. Дальше было установлено, что активация (а не депрессия!) иммунной системы играет существенную роль в патогенезе саркомы Капоши. Это положение первоначально считалось справедливым только для классического, эндемического и ятрогенного вариантов саркомы Капоши. Исследования показали, что у больных с классическим вариантом саркомы Капоши высок уровень анти-CMV. Это было расценено, как стимулирующий CMV для развития саркомы. В африканском варианте саркомы Капоши широко распространенные паразитарные и инфекционные заболевания также расценивались, как постоянный источник антигенного стимула, обеспечивающего развитие саркомы. В случаях ятрогенной саркомы Капоши постоянное инфицирование реципиентов почек CMV, вирусом Эпстайна — Барр, HSV также является источником постоянного антигенного стимула, обеспечивающего развитие саркомы. Этому же способствует действие аллотрансплантата. Затем было установлено, что СПИД-ассоциированную саркому Капоши стимулируют глюкокортикостероиды, такие иммуносупрессоры как циклоспорин. Следовательно, лекарственные средства, обусловливающие снижение уровня Т-супрессоров и тем самым активацию иммунной системы, также стимулируют развитие саркомы Капоши.

Гомо-, бисексуалисты подвержены хроническому антигенному стимулу за счет постоянного инфицирования половым путем различными грибками, простейшими, бактериями и вирусами. Антигенным стимулом служит и сперма. Постоянное травмирование слизистой оболочки кишечника облегчает проникновение антигенов из просчвета кишечника в кровь, вызывая активацию иммунной системы. Поэтому у ВИЧ-инфицированных гомо-, бисексуалистов выше уровень саркомы Капоши. Именно этими обстоятельствами объясняется тот факт, что у больных СПИД-ассоциированной саркомой Капоши не имеет места иммуносупрессия и, наоборот, выявляются признаки иммунной активности. Очевидно, этим объясняется то обстоятельство, что ВИЧ-инфицированные с ранним развитием саркомы Капоши живут дольше, чем те, у кого имеет место дисфункция иммунной системы с развитием оппортунистической инфекции.

Вопрос о генетической предрасположенности к саркоме Капоши также изучался всесторонне. Так, было установлено, что у молодых итальянцев и евреев со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши и в определенных регионах Африки при эндемической ее форме имеет место кластерное распределение болезни, что свидетельствует о генетической предрасположенности. Также было показано, что частота саркомы коррелирует с HLA DR5 у итальянцев и евреев и HLA DR2 у других

европейцев. Но число случаев саркомы Капоши среди членов одной семьи не велико, и нет менделевского принципа ее наследования на популяционном уровне. Нет на популяционном уровне и зависимости распространения саркомы Капоши с принадлежностью HLA.

Саркома Капоши — заболевание кожи редкое у ВИЧ-инфицированных женщин, в то время как у серопозитивных мужчин оно встречается в 20 000 раз чаще, чем в ВИЧ-негативной популяции. Для женщин вероятность заболеть саркомой Капоши больше, если они имеют (имели) половой контакт с бисексуальным мужчиной или были заражены ВИЧ после того, как им проводилось переливание крови. Саркома Капоши протекает у женщин более агрессивно, чем у мужчин. Заболевание описывалось в этом исследовании при тяжелом иммунодефиците, и все женщины имели распространенную на большом участке тела прогрессивную форму саркомы Капоши с повреждениями кожи больше чем в одном месте. Повреждения в местах, которые затрагиваются при половых контактах (влагалище, анус), могли наблюдаться у женщин равным образом. У мужчин саркома Капоши редко встречается на гениталиях или анусе.

Патогенетический цикл развития СПИД-ассоциированной саркомы Капоши состоит из ряда последовательных превращений. Необходима генетическая предрасположенность, иммунная недостаточность (больные ВИЧ-инфекцией, старость при классической саркоме Капоши, малярия или другие хронические инфекции и инвазии у жителей Африки, лекарственная иммуносупрессия после пересадки органов). При наличии иммунодефицита HHV8 активизируется, приводя к серии изменений, приводящих в конечном результате к трансформации нормальных клеток эндотелия сосудов в злокачественные, к опухолевому росту. HHV8 несет несколько вирусных генов (вирусный циклин D ген, вирусный ИЛ-6 и др.) которые теоретически могут вести к нарушению регуляции клеточного цикла.

Заболеваемость саркомой Капоши росла драматически в первое десятилетие пандемии, главным образом у мужчин-гомосексуалистов с ВИЧ-инфекцикй. Последние 5 лет она стала встречаться значительно реже. Снижение ее совпадает с ростом применения комбинации антиретровирусной терапии, в частности внедрения ингибиторов протеаз. В исследованиях, проведенных Buchbinder et al. в Сан-Франциско при обследовании 60 704 мужчин-гомосексуалистов, показано, что с внедрением комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии индекс СПИД-диагнозов на 100 больных СПИД снизился с 17,6 в 1993 до 1,7 в 1996 г., и одновременно существенно снизилась встречаемость саркомы Капоши с 3 на 100 инфицированных до 0 в 1996 г. Сходные данные получили другие авторы: в 1985 г. число больных с саркомой Капоши составило 25,6 на 100 больных, в 1996 г. — 7,5 из 5622 больных гомо/бисексуалистов. Следовательно, заболеваемость саркомой Капоши у больных ВИЧ-инфекцией значительно снизилась, и снижение со-

впадает с масштабами применения высокоактивной антиретровирусной терапии гомо/бисексуалистов.

Течение саркомы Капоши подразделяется на несколько стадий (табл. 3.40). В 92 % саркома Капоши проявляется локализацией патологического процесса на коже. Патологический процесс при саркоме Капоши у больных ВИЧ-инфекцией в начальной фазе локализован, но по мере прогрессирования СПИД приобретает генерализованной характер.

Таблица 3.40

Клинические проявления при саркоме Капоши

Стадия	Характер поражения
Стадия I	Кожные проявления, локализованное торпидное течение (классическое)
Стадия II	*Кожные проявления, локализованное агрессивное течение с увеличением или без увеличения лимфатических узлов (африканский локализованный агрессивный вариант)*
Стадия III	Генерализованные кожные проявления и/или поражение лимфатических узлов (африканская лимфаденопатия и эндемический вариант)
Стадия IV	Висцеральные проявления (эпидемический вариант)
Подтипы:	A. Нет общих проявлений B. Общие проявления: уменьшение массы тела на 10 % и свыше и повышение температуры или высокая стойкая лихорадка

Еще до развития пандемии ВИЧ-инфекции J. F. Taylor et al. (1971) предложили классификационные варианты саркомы Капоши, сохранившие свое значение и сегодня (табл. 3.41).

Таблица 3.41

Топография и проявления саркомы Капоши у больных СПИДом

Проявления	Встречаемость, %
Поражения кожи:	
отсутствуют	8
локализованные	27
генерализованные	63
локализованные, прогрессирующие	2
Вовлечение в процесс лимфатических узлов:	
отсутствует	39
генерализованное	61
Вовлечение в патологический процесс внутренних органов и тканей:	
костей	2

Окончание табл. 3.41

Проявления	Встречаемость, %
печени	10
легких	10
желудочно-кишечного тракта	45
Общие реакции:	
повышение температуры и падение массы тела	18
только повышение температуры	8
только потеря массы тела	2

Клинически при саркоме Капоши у больных ВИЧ/СПИД в 2/3 случаев поражение кожи носят распространенный характер, у 61 % больных имеет место генерализованное вовлечение в патологический процесс лимфатический узлов, в 45 % поражен желудочно-кишечный тракт. В стадии СПИДа саркома нередко поражает внутренние органы.

Прогностическими критериями клинического течения болезни могут быть гематокрит, уровень Т-лимфоцитов и в первую очередь CD4+-клеток, соотношение CD4/CD8, уровень альфа-интерферона. Наряду с клиникой в оценке прогноза течения саркомы Капоши помогает характеристика Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов.

Лечение. При локализованной форме саркомы Капоши проводится местное лечение, при генерализованной форме — системная химиотерапия, для чего используют винбластин, блеомицин, этопозид, винкристин, сочетание доксорубицина с блеомицином и винбластином, а также другие химиопрепараты и их сочетания. Наличие иммунодефицита, вторичных заболевыаний, анемии ограничивает возможности применения системной химиотерапии.

Лимфома

Среди злокачественных форм поражения лимфоидной ткани выделяются лимфогранулематоз (синоним — Болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы (синоним — лимфосаркомы). Под *лимфомой* понимают опухоли, исходящие из лимфоидной ткани, а по типу роста нодулярные и диффузные, причем первые часто трансформируются во вторые. По клеточному составу диффузные лимфомы дифференцируются на небластные, включающие лимфоцитарные, пролимфоцитарные, лимфоплазмоцитарные клетки, и бластные, представленные лимфобластами, иммунобластами. В последней группе при ВИЧ-инфекции наибольший интерес представляют лимфома Беркитта.

Лимфома — вторая по частоте опухоль у больных ВИЧ-инфекцией, встречается в 3—4 %. Этот вид опухолей — более поздние проявление болезни, и примерно 12—16 % больных в стадии СПИД умирают от лимфомы. В отличие от саркомы Капоши лимфома не связана с какой-либо группой риска. Из 53 042 больных в стадии СПИДа 21 стра-

ны мира лимфома развилась у 2,6 % инъекционных наркоманов, 3,2 % трансфузионных реципиентов, 3,4 % мужчин-гомосексуалистов, 3,9 % больных гемофилией, 2,6 % больных, заразившихся при гетеросексуальном контакте [Levine A., 1998].

Есть мнение, что азидотимидин (АЗТ) индуцирует развитие лимфомы, хотя нельзя исключить, что под влиянием терапии АЗТ больные чаще доживают до развития лимфомы. Пока не установлено, снижает ли ее развитие активная антиретровирусная терапия.

Лимфома формируется в результате длительной стимуляции и пролиферации В-клеток. Она может быть индуцирована самим ВИЧ и приводить к поликлональной гипергаммаглобулинемии, характерной для ВИЧ-инфекции, так же как и к реактивной лимфаденопатии. При генерализованной лимфаденопатии формируется В-клеточная гиперплазия.

Помимо прямого эффекта на В-клетки ВИЧ может также проявить свои эффекты косвенно, индуцируя синтез цитокинов ВИЧ-инфицированными моноцитами и Т-клетками: продукцию ИЛ-6, ИЛ-10. Последние индуцируют пролиферацию В-клеток. Кроме того, эти цитокины функционируют как факторы роста В-клеточной лимфомы, а ИЛ-10 является также мощным аутокринным фактором роста. В результате иммуносупресии развивается суперинфекция, обусловленная вирусом Эпстайна — Барр. В этих условиях возможны также генетические «ошибки», что ведет к моноклональной В-клеточной лимфоме.

Наиболее вероятной первопричиной иммунобластной лимфрмы является вирус Эпстайна — Барр (EBV), ДНК которого постоянно обнаруживается в клетках опухоли. Установлена способность латентного мембранного белка вируса присоединяться к клеткам, давая сигнал к их делению.

К кофакторам быстрого прогрессирования лимфомы относятся: число CD4+-клеток < 100 в 1 мкл; возраст старше 35 лет; анамнез инъекционного наркомана; III или IV стадия ВИЧ-инфекции. Средняя продолжительность жизни больных с двумя или тремя такими факторами в среднем составляет 45 нед против 18 нед у больных с тремя и более плохих прогностических факторов.

В 1985 г. CDC приводит первые данные о неходжкинской лимфоме у больных ВИЧ-инфекцией. Последующие исследования показали, что риск развития лимфомы у больных СПИДом в 100 раз выше, чем в популяции в целом. Среди факторов, предрасполагающих к высокому риску развития злокачественных лимфом, преобладают состояния с иммунодефицитами (табл. 3.42).

Первичная лимфома ЦНС встречается у 1—3 % больных ВИЧ/СПИД и обычно развивается при количестве CD4+-лимфоцитов менее 50 в 1 мкл.

Клинически при лимфоме Беркитта у половины больных выявляется первичное поражение периферических, внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов, процесс развивается вне их, чаще в миндалинах, желудочно-кишечном тракте, коже, костях или других органах. Заболевание протекает с явлениями интоксикации, проявляющимися лихорадкой, исхуданием, ночными потами, локальным зудом, а также для клиники характерны аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, экзантема.

Таблица 3.42

Заболевания, ассоциирующиеся с высоким риском развития лимфом

Состояния	Заболевания
I. Наследственные иммунодефициты	Синдром Клейнфельта Синдром Чедиака — Хигаши Атаксия-телеангиэкиазия Синдром Вискотт — Олдрич
II. Приобретенные иммунодефициты	Ятрогенная иммуносупрессия СПИД Приобретенная гипогаммаглобулинемия
III. Аутоиммунные заболевания	Синдром Согрена Ревматоидный артрит Системная красная волчанка
IV. Химические и другие факторы	Фенитоин Радиация Комбинация химио- и радиотерапии
V. Вирусы (помимо ВИЧ)	Вирус Эпстайна — Барр Вирус человеческого Т-клеточного лейкоза

В случаях поражения лимфатических узлов чаще на шее или надключичной области лимфатические узлы увеличены в размерах, плотноэластической консистенции, подвижны, так как не спаяны с окружающей клетчаткой. При поражении лимфатических узлов средостения развивается синдром верхней полой вены (расширение вен передней грудной стенки). При поражении миндалин появляется ощущение инородного тела в горле, миндалина быстро увеличивается в размерах. При локализации лимфомы в желудке, чаще в его теле или антральной области клиника напоминает рак или язвенную болезнь. Поражение толстой кишки напоминает также клинику рака. Возможны поражения и паренхиматозных органов.

3.6. Диагностика ВИЧ-инфекции

Клиническая диагностика

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции обеспечивает своевременность терапии больного и развертывание профилактических мероприятий в очаге, предупреждающих неумышленную передачу вируса от инфицированного здоровому человеку. Наконец, ранняя диагностика позволяет своевременное проведение диспансеризации, психологической помощи, социальной реабилитации. Первые успехи в терапии больных

позволяют при ранней диагностике значительно продлить жизнь больным. Сложность ранней диагностики, базирующейся на клинической картине, заключается в неспецифичности, полиморфности симптоматики болезни. Нередко в ранней фазе болезни наличие психо-неврологической симптоматики: чувство тревоги, депрессия, шаткость походки, снижение остроты зрения, судорожные припадки с признаками поражения психо-эмоциональной сферы (нарушение памяти, забывчивость, неадекватность поведения, притупление эмоций). В целом клиническая диагностика ВИЧ-инфекции — это, прежде всего диагностика спектра СПИД-ассоциированной патологии у больного вторичным иммунодефицитом. Так как ВИЧ-индикаторные заболевания включают большое количество нозологических форм (только СПИД-индикаторных 12 нозологий), наиболее целесообразен синдромальный подход к диагностике.

У больного почти всегда имеет место синдром общей интоксикации (немотивированная слабость, вялость, быстрая утомляемость), развивающийся на фоне длительного субфебрилитета или лихорадки неясного генеза, чаще в ночное и утреннее время, сопровождающейся обильным потом. Постоянен синдром немотивированной генерализованной периферической лимфаденопатии, в 20 % сопровождающийся гепато-спленомегалией различной степени выраженности. Наличие лимфаденопатии даже в случаях увеличения одной группы лимфатических желез позволяет заподозрить клинически ВИЧ-инфекцию. Для болезни особенно характерно увеличение заднешейных, подчелюстных, над- и подключичных, подмышечных и локтевых лимфатических узлов. Как правило, они увеличиваются размером до 2—5 см в диаметре, безболезненны, плотноэластичной консистенции, изредка сливаются в конгломерат. Весьма характерно для ВИЧ-инфекции увеличение более чем одного узла, более чем одной группы (за исключением паховых), длящееся свыше 3 мес.

Постановке диагноза в этот период помогает выявление при объективном обследовании разнообразной кожной сыпи (пятна, папулы, розеолы, гнойнички) или фурункулеза.

Одним из ведущих проявлений болезни является синдром бронхо-легочной патологии, правда, глубокие поражения легочной ткани в виде пневмоцистной пневмонии развиваются в далеко зашедших случаях болезни, ибо развивается пневмоцистоз на фоне глубокого иммунодефицита.

Синдром немотивированной диареи длительностью свыше 1 мес относится к рано появляющимся, для него характерна устойчивость к медикаментозной терапии.

Один из синдромов ВИЧ-инфекции — волнообразно текущая артралгия неясной этиологии.

Помимо сыпи к характерным проявлениям болезни следует отнести рецидивирующие грибковые (микоз, кандидоз), бактериальные (фолликулиты, фурункулез, гидроаденит), вирусные (герпес) поражения

кожи и слизистых оболочек. Наконец, ВИЧ-инфекцию характеризуют и новообразования, в основном в виде саркомы Капоши и лимфомы, а также некоторых других видов опухолей.

Согласно рекомендациям ВОЗ, надежная клиническая диагностика ВИЧ-инфекции у взрослых и детей возможна при наличии одного из СПИД-ассоциированных заболевания: 1) кандидоз пищевода, трахеи, бронхов, легких; 2) внелегочной криптококкоз; 3) криптоспоридиоз с диареей более 1 мес; 4) цитомегаловирусное поражение какого-либо органа (за исключением и помимо печени, селезенки, лимфатических узлов у больного старше 1 мес); 5) инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, персистирующая более 1 мес у больного старше 1 мес; 6) саркома Капоши у больного моложе 60 лет; 7) лимфома головного мозга у больного моложе 60 лет; 8) лимфоцитарная интерстициальная пневмония у ребенка до 13 лет; 9) диссеминированная инфекция, вызванная бактериями группы *Micobacterium avium intracellulare* или *M. Kansassii*; 10) пневмоцистная пневмония; 11) прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; 12) токсоплазмоз центральной нервной системы у больных старше 1 мес. Наличие одного из этих заболеваний позволяет заподозрить ВИЧ-инфекцию.

С учетом фазы болезни о ВИЧ-инфекции необходимо думать, если у больного имеются такие клинические симптомы:

— персистирующая генерализованная лимфаденопатия;

— симптомы, характерные для ранней стадии болезни (не менее одного): снижение массы тела менее, чем на 10 %; небольшие изменения на коже и слизистых оболочках (себорейный дерматит, фолликулит, пруриго, псориаз, грибковые поражения ногтей, рецидивирующие язвы в полости рта (угловой хейлит), некротический гингивит; опоясывающий лишай в течение 5 лет (у лиц моложе 50 лет); рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей;

— симптомы, характерные для развернутой стадии болезни (не менее одного): прогрессирующие снижение массы тела (более чем на 10 %); диарея неясного генеза продолжительностью более 1 мес; кандидоз полости рта; лейкоплакия; туберкулез легких (в недавнем прошлом); периферическая нейропатия; локализованная форма саркомы Капоши; диссеминированный опоясывающий герпес; тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции (пневмония, пиомиозит, бактериальные синуситы);

— признаки, характерные для поздней стадии болезни (не менее одного): пневмония, вызванная *P. Carinii*, токсоплазмоз; криптококкоз; изоспоридиоз; стронгилоидоз; цитомегаловирусная инфекция; простой герпес; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; гистоплазмоз; кандидоз пищевода; атипичный микобактериоз; сальмонеллезная септицемия; внелегочный туберкулез; лимфома; диссеминированная саркома Капоши; кахексия; энцефалопатия (нарушения ЦНС, деменция).

Больные, имеющие один из перечисленных симптомов, подлежат обследованию на ВИЧ-инфекцию, тем более, если имеются эпидемиологические предпосылки (лица из групп риска, указание на переливание крови).

Не менее сложна дифференсация фаз болезни, т. е. разграничение стадий по клиническим критериям. По мнению специалистов CDC (США), наиболее объективный критерий постановки стадии СПИД — количество CD4+-клеток, а не клинические проявления, ибо многие из этих состояний часто встречаются у лиц, не инфицированных ВИЧ. В 1991 г. Центр определил, что постановка диагноза СПИД может быть в случаях, если: а) у инфицированного имеется одно из СПИД-ассоциированных состояний или б) он ВИЧ-инфицирован и имеет менее 200 CD4+-клеток/мм.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции реализуется на трех направлениях: а) индикация ВИЧ и его компонентов, б) выявление анти-ВИЧ, в) определение изменений в иммунной системе.

Среди существующих методов лабораторной диагностики наиболее распространены серологические — выявление антител к антигенам вируса. Антитела к ВИЧ в крови появляются у большинства инфицированных начиная от трех нед до трех месяцев после заражения. Их в дальнейшем можно почти всегда обнаружить, несмотря на то, что вирус в какой-то мере подавляет выработку антител.

Для выявления антител при ВИЧ-инфекции в основном используют иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблотинг (ИБ). В первом случае выявляются суммарные антитела к белкам ВИЧ, во втором — к отдельным белкам (табл. 3.43). 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 специфические антитела у 95 % инфицированных. Отрицательные 5 % случаев приходится на ранние этапы инфицирования, когда антител еще мало в сыворотке крови или на терминальные фазы болезни, когда организм уже не в состоянии синтезировать антитела в силу резкого истощения иммунной системы. Кроме того, в ходе инфекционного процесса наблюдаются периоды исчезновения антител из крови, что также обусловливает отрицательные результаты ИФА. Наоборот, возможны ложноположительные данные ИФА, в основном у больных с аутоиммунными заболеваниями, при инфекции, вызванной вирусом Эпстайна — Барр, когда происходит перекрестная реакция антител к ревматоидному фактору, вирусу Эпстайна — Барр или к молекулам главного комплекса гистосовместимости. Встречаются подобные ложноположительные реакции в 0,02—0,5 % случаев. Частоту ложных реакций в ИФА, не подтвержденных в иммунном блоте, демонстрирует табл. 3.44, отражающая данные результатов обследования более 90,8 млн человек в специализированной лаборатории Центрального НИИ эпидемиологии (г. Москва) за 1988—1990 гг., т. е. в период еще эпидемиологического благополучия.

Таблица 3.43

Выявление антител к белкам, кодируемым генами ВИЧ

Гены ВИЧ	Белки — продуценты генов	ИФА	Иммунный блот
GAG	p15, p17, p24, p55	Определение суммарных антител к белкам ВИЧ	Определение антител к отдельным белкам ВИЧ
POL	p31, p51, p66	То же	То же
ENV	gp41, gp120, gp160	То же	То же

Таблица 3.44

Результаты обследования населения СССР на антитела к ВИЧ за 1988—1990 гг.

Контингент обследуемых	% серопозитивных	
	в ИФА	в иммунном блоте
Потребители наркотиков	0,06	0,005
Гомо- и бисексуалисты	0,08	0,002
Больные ИППП	0,08	0,0007
Лица с беспорядочными половыми связями	0,07	0,004
Доноры	0,02	0,0001
Беременные	0,05	0
Реципиенты крови	0,10	0
Военнослужащие	0,09	0,00007
Лица, находившиеся в местах лишения свободы	0,06	0,0003

Сравнительно высокий процент ложных положительных реакций в ИФА в данном случае объясняется качеством тест-систем, но расхождения тем не менее ниже, чем в экономически развитых странах. Сейчас внедрены в практику более качественные тест-системы. Улучшение тест-систем, выпускаемых некоторыми фирмами, обусловило более высокую чувствительность, чем иммунный блот, используемый для подтверждения специфичности ИФА. Поэтому ИФА с некоторыми тест-системами может использоваться не только как метод для скрининговых исследований, но и подтверждающих.

Иммуноблот используется при диагностике ВИЧ-инфекции в качестве экспертного метода. Он сочетает в себе определение антител к отдельным белкам вируса с предварительным электропереносом на нитроцеллюлезную полоску (стрип) антигенов. Ход лабораторной диагностики, применяемой в нашей лаборатории, представлен на рис. 3.12.

Всемирная организация здравоохранения (1991) предлажила следующий принцип оценки результатов иммунного блота: а) положи-

тельный результат — обнаружение в сыворотке крови антител к двум вирусным белкам из группы env с наличием или отсутствием белков — продуцентов gag и pol; б) отрицательный результат — отсутствие каких либо антител и в) неопределенный результат — обнаружение в сыворотке крови антител к белкам из группы gag и pol. Чаще всего неопределенный результат связан с белками — продуцентами экспрессии гена gag ВИЧ-1 p15/17, p24 и p55, ибо в этих случаях возможны или инфицирование или ложноположительный результат. В подобных случаях, если обследуемый не относится к группе риска, а повторный анализ не дает нарастания титра антител, скорее всего человек не инфицирован.

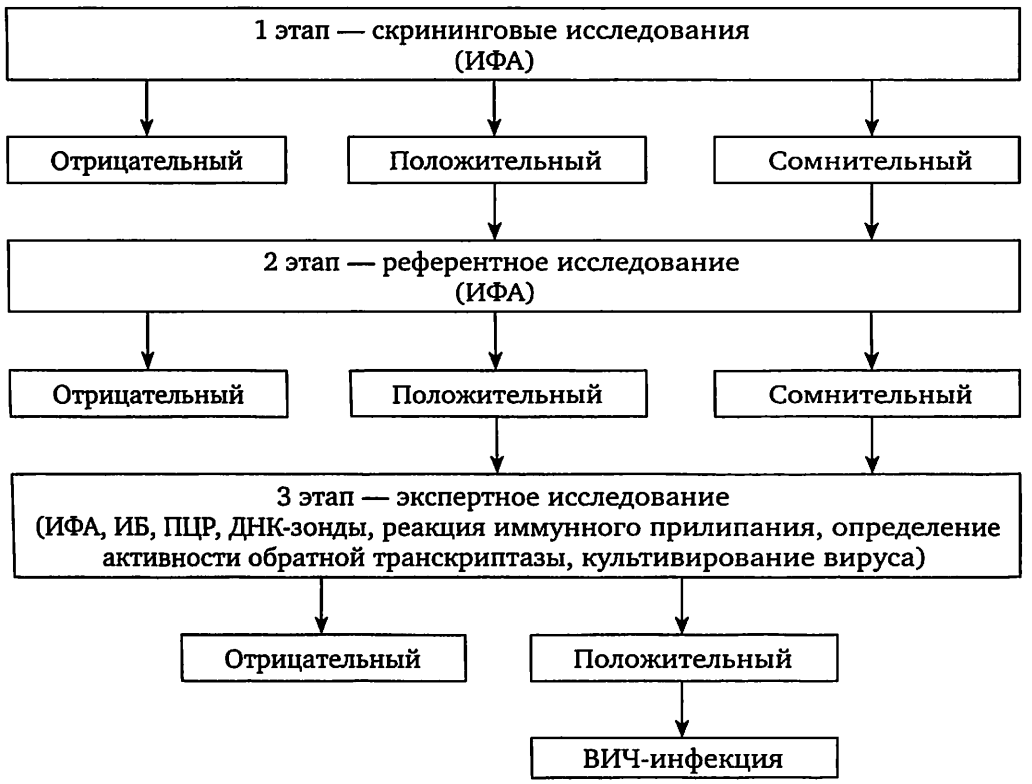


Рис. 3.12. **Этапы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции**

Большие трудности интерпретации результатов при перекрестных реакциях и в случаях начальных стадий сероконверсии. В первой ситуации при повторном исследовании через определенный промежуток времени антитела не выявляются, а во втором — в иммуноблоте появляются новые полосы, свидетельствующие о появлении антител к протеинам или гликопротеидам ВИЧ, характеризуя динамику ответной иммунной реакции на антигены вируса.

В США применяется несколько тестов, позволяющих с достаточной степенью достоверности выявлять ВИЧ-инфицированных:

— ELISA — тест (твердофазный ИФА) выявления первого уровня, характеризуется большой чувствительностью, хотя и меньшей специфичностью перед нижеследующими;

— Western-blot (иммунный блотинг) — весьма специфичный и наиболее используемый тест, позволяющий дифференцировать ВИЧ-1 и ВИЧ-2;

— антигенемия p25 — тест, эффективный в начальных стадиях заражения.

Внедрение метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) существенно обогатило лабораторную диагностику вирусных инфекций, в том числе и ВИЧ-инфекции. Чувствительность ПЦР зависит от специфичности, с которой олигонуклеотиды синтезируют необходимый участок ДНК по отношению к другим неспецифическим участкам нуклеиновой кислоты. На современном технологическом уровне тест-система ПЦР в основном используется для оценки эффективности терапии больных, а не для целей диагностики болезни, так как при малой вирусной нагрузке реакция отрицательна.

Основным клинико-лабораторным показателем диагностики СПИДа среди ВИЧ-инфицированных в повседневной жизни стало определение содержания CD4+-лимфоцитов, позволяющее оценивать степень иммуносупресии: уменьшение уровня ниже 200 клеток/мкл является основным критерием постановки диагноза СПИД. Считается, что все ВИЧ-инфицированные лица с количеством CD4+-лимфоцитов 200 клеток/мкл и ниже нуждаются в противовирусной терапии. И хотя у 1/3 ВИЧ-инфицированных с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл отсутствуют клинические проявления, опыт показал, что у них симптомы развиваются в ближайшие 2 мес, поэтому они все расцениваются как больные в стадии СПИДа.

3.7. Лечение больных ВИЧ-инфекцией

Основным методом этиотропной терапии ВИЧ-инфекции является *высокоактивная антиретровирусная терапия* (ВААРТ), основанная на фармакологическом ингибировании известных механизмов репликации вируса. Это понятие введено в практику с 1996 г.

Основными целями ВААРТ на современном этапе являются: продление жизни больного, поддержание ее качества, предупреждение развития тяжелых, угрожающих жизни вторичных заболеваний. Внедрение методики оценки вирусной нагрузки на плазму (количество копий РНК ВИЧ в 1 мм^3 плазмы крови методом ПЦР) позволило сформулировать еще одну задачу антиретровирусной терапии — снижение вирусной нагрузки до неопределяемого с помощью ПЦР уровня, т. е. ниже 20—50 копий/мл, так как при такой нагрузке замедляется разрушение иммунной системы, значительно падает угроза формирования резистентных штаммов вируса, угроза передачи инфекции здоровому человеку.

С 2015 г. в Рояяийской Федерации одобрена к реализации стратегия «лечение, как профилактика». Основным инструментом реализации этой стратегии является максимально широкое использование ВААРТ, она должна быть предложена всем ВИЧ-инфицированным при первичной постановке диагноза и постановке на диспансерный учет.

В настоящее время для проведения ВААРТ используются более 30 препаратов пяти основных групп (табл. 3.45).

Таблица 3.45

Жизненный цикл ВИЧ и противовирусные препараты

Фазы	Обеспечение	Лекарственные препараты
1. Связывание вириона с мембраной	gp120 CD4	ИФ-ингибиторы фузии
2. Инъекция содержимого капсида ВИЧ в клетку		Отсутствуют
3. Обратная транскрипция с образованием провирусной ДНК	Транскриптаза	Нуклеозидные (НИОТ) и ненуклеозидные (ННИОТ) ингибиторы обратной транскриптазы
4. Интеграция провирусной ДНК в ДНК клетки-мишени	Интеграза	Ингибиторы интегразы
5. Транскрипция вирусных полипептидов в хромосомном наборе хозяина		Отсутствуют
6. Трансляция и рассечение вирусных полипептидов на функциональные белки вируса	Протеаза	Ингибиторы протеазы
7. Сборка вирусов и выход из клетки		Отсутствуют

Появляются новые группы препаратов, не влияющих на механизмы репликации, но увеличивающих эффективность противовирусной терапии, защищающих интактные клетки, повышающих эффективность иммунитета.

ВААРТ включает одновременное назначение 3—4 препаратов различных механизмов противовирусного действия и фармакологических групп. Для достижения высокой приверженности ВААРТ уже разработаны комбинированные препараты с однократным приемом в сутки и сниженной вероятностью развития нежелательных явлений. В 2019 г. внедрена новая, более эффективная лекарственная комбинация, распространяющаяся по всему миру: для вновь выявленных, не получавших лечение пациентов рекомендуется схема приема антиретровирусных препаратов, содержащих Долутегравир (DTG), который имеет меньше побочных эффектов и является более доступным по сравнению с существующей линией, в схему входит комбинация TLD (аббревиатура: тенофовир, ламивудин и долутегравир) и постепенно отказываются от применения текущей комбинации TLE (тенофовир, ламивудин и эфавиренц).

ВААРТ предусматривает пожизненный прием препаратов. В настоящее время изучен широкий спектр нежелательных сопутствующих эффектов ВААРТ, обусловленных взаимодействием противовирусных препаратов. Известны осложнения, связанные с взаимодействием препаратов ВААРТ с основными препаратами лечения вторичных заболеваний (противовирусными, противогрибковыми, туберкулостатическими и т. д.). Несмотря на это, достоверно предсказать переносимость комплексной терапии очень сложно, поскольку на этот процесс влияют индивидуальные особенности организма человека, наличие сопутствующих соматических заболеваний. Проведение ВААРТ требует высокой квалификации врача-специалиста, правильного юридического оформления (письменное информированное согласие пациента), психологической и социальной поддержки, клинического и лабораторного мониторинга ее эффективности. Больной предупреждается о возможных осложнениях терапии, рекомендованном режиме приема препаратов и периодичности обследований. В Российской Федерации эти функции выполняются специалистами территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

В настоящее время гражданам России проведение ВААРТ на бесплатной основе гарантировано государством в объеме утвержденного Минздравом России стандарта и клинических протоколов.

Основной проблемой организации ВААРТ в Российской Федерации является формирование приверженности больных к строгому соблюдению режима и схем терапии (почти половина нуждающихся инфицированы в результате наркопотребления). Снижение уровня приверженности к ВААРТ ниже 95—98 % создает предпосылки формирования резистентных штаммов вируса и сокращению числа возможных для дальнейшего использования комбинаций препаратов (схем). Кроме того, 10—30 % больных отказываются от ВААРТ в результате осложнений и плохой переносимости препаратов.

В настоящее время подход к терапии определяется принципом: «выявляй больного и лечи».

К основным причинам изменения схем и отмены АРВТ относятся:

— недостаточная эффективность выбранной ранее схемы АРВТ;

— выраженные побочные эффекты АРВТ, сопровождающиеся реальной угрозой жизни и резким снижением индекса качества жизни больного;

— отсутствие возможности проведения АРВТ вообще или в прежнем объеме;

— переход заболевания в терминальную стадию.

Причины неэффективности терапии:

— резистентность вируса;

— неадекватная терапия (несоблюдение режима приема — кратность, доза, прием пищи и жидкости и т. д.), использование сочетаний препаратов без учета их фармакокинетики и взаимодействия;

— состояние организма, препятствующее нормальной фармакокинетике (нарушение функции печени, почек, ЖКТ, мальабсорбция и т. п.).

Эффект антиретровирусной терапии оценивают по вирусной нагрузке или уровню CD4+-лимфоцитов, динамике вторичных заболеваний (вирусологическая, иммунологическая, клиническая эффективность):

а) по РНК ВИЧ: к 4—8-й неделе снижение в 10 раз (на 1 десятичный логарифм), а к 12—24 — ниже уровня определения (ниже 400 копий в мл); в дальнейшем, уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подъемы, не превышающие 1000 копий в мл;

б) по увеличению уровня CD4+-лимфоцитов: в среднем на 0,01 × × 10^9/л за 4 нед; по мере повышения уровня CD4+-лимфоцитов происходит регресс вторичных заболеваний (если они были); через несколько недель возможно обострение вторичных заболеваний (синдром восстановления иммунитета).

Антиретровирусная терапия расценивается, как неэффективная, если:

— появляются новые или рецидивируют ранее отмечавшиеся вторичные заболевания (не ранее чем через 12 нед после начала лечения);

— отсутствует повышение уровня CD4+-лимфоцитов более чем на 0,025 × 10^9/л в течение года лечения;

— снижение уровня CD4+-лимфоцитов более чем на 50 % ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения;

— отсутствие снижения РНК ниже 400 копий в мл (2,6 $\log_{10}$) через 24 нед или 50 копий в мл (1,7 $\log_{10}$) через 48 нед после начала лечения.

Если у пациентов при начале терапии отмечались: вирусная нагрузка более 1 000 000 в мл (6,0 $\log_{10}$) или CD4 менее 0,05 млрд/л или стадия 4В в фазе прогрессирования, допускается снижение к 24-й неделе вирусной нагрузки до уровня не выше 5000 копий в мл (3,7 $\log_{10}$).

Вирусная нагрузка считается наиболее достоверным из показателей эффективности противоретровирусной терапии, при отсутствии возможности ее определения следует ориентироваться на изменение уровня CD4+-лимфоцитов.

Уровень CD4+-лимфоцитов и РНК ВИЧ не учитывается как достоверный, если эти исследования проведены менее чем через 4 нед после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации. Для подтверждения полученных результатов исследование следует повторить с интервалом не менее 4 нед.

Высокая приверженность терапии, отсутствие тяжелых токсических и аллергических осложнений и признаков прогрессирования вторичных заболеваний позволяют проводить ВААР в амбулаторных условиях под динамическим диспансерным наблюдением длительный (десятки лет) период.

Профилактика вторичных заболеваний

Эффективная ВААРТ — основной компонент профилактики вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Основным предиктором их появления является снижение уровня CD4+-лимфоцитов.

Больные ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД нуждаются в проведении химиопрофилактики вторичных инфекционных заболеваний. Выделяют первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика проводится у пациентов, имеющих риск развития острого заболевания на фоне выраженного иммунодефицита (CD4+-лимфоцитов ниже (0,1—0,2) × 10^9/л).

Вторичная профилактика проводится больным, уже перенесшим заболевание, которое успешно лечилось (поддерживающая терапия умеренными дозами эффективных препаратов для профилактики рецидива).

Первичной профилактике подлежат: болезни герпесвирусной группы (простой и опоясывающий герпес, микозы (кандидоз, аспергиллез), криптококкоз, микобактериозы (туберкулез, атипичные микобактериозы), токсоплазмоз, пневмоцистоз. Для этого используют противовирусные (герпесвирусы), сульфаниламиды (токсоплазмоз, пневмоцистоз), противогрибковые и туберкулостатические препараты (соответственно).

При длительном (несколько месяцев) отсутствии клинических проявлений заболевания и значительном увеличении уровня CD4+-лимфоцитов на фоне эффективной ВААРТ профилактический прием препаратов может быть прекращен. При отсутствии иммунологического ответа на ВААРТ профилактика проводится пожизненно.

Прогноз

Несмотря на имеющиеся в печати сообщения о наличии нескольких случаев «функционального выздоровления» (длительное отсутствие маркеров ВИЧ-инфекции после пересадок костного мозга или ранней ВААРТ у новорожденных детей), заболевание продолжает считаться смертельным. В среднем от момента инфицирования до развития стадии СПИД проходит около 10 лет, до терминальной стадии — 10—15 лет. Появление ВААРТ, постоянное расширение числа препаратов для ее проведения, перспектива создания протективной вакцины делают перспективу перевода ВИЧ-инфекции в разряд «управляемых» весьма вероятной. При этом продолжительность жизни с инфекцией может превысить 25—30 лет.

Реабилитация предусматривает охранительный режим в виде исключения вредных химических (токсических), физических, эмоциональных воздействий на организм. Полноценный пищевой рацион, режим труда и отдыха.

Диспансерное наблюдение

Пожизненное, регламентировано стандартом диспансерного наблюдения. Оно включает периодическое (1 раз в 3—6 мес комплексное лабораторное, инструментальное и физикальное обследование несколь-

кими специалистами). Задачами диспансерного наблюдения являются: своевременное выявление признаков прогрессии ВИЧ-инфекции, принятие решения о проведении ВААРТ, оценка ее эффективности и наличия осложнений, принятие решений о необходимости оценки работоспособности и профессиональной пригодности. Организуется специалистами территориальных специализированных учреждений (центры СПИД) и подготовленными врачами-инфекционистами поликлиник.

3.8. Профилактика и противоэпидемические мероприятия в очаге

Профилактические и противоэпидемические мероприятия осуществляются в соответствии с Федеральным законом от 30 матра 1995 г. № 38-ФЗ «О противодействии распространению на территории Российской Федерации заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» и СП 3.1.5.2826—10 «Профилактика ВИЧ-инфекции».

В очаге осуществляется комплекс мероприятий по выявлению источника инфекции, установлению возможных механизмов и путей передачи, определению контактных лиц с риском инфицирования, их лабораторное обследование (добровольное) и постановка на диспансерный учет, проведение профилактической беседы и дотестового консультирования. Основой профилактики ВИЧ-инфекции является гигиеническое воспитание и обучение населения с целью формирования приверженности нормам здорового образа жизни и нравственного поведения. В медицинских учреждениях осуществляется постоянный надзор за соблюдением правил санитарно-противоэпидемического режима, снижение уровня профессионального травматизма, обязательное лабораторное обследование донорских материалов на антитела и антиген р24 ВИЧ.

Перспективы специфической профилактики

Трудности разработки вакцины для профилактики ВИЧ-инфекции обусловлены гипервариабельностью ВИЧ, при которой изменение генетического состава вируса опережает развитие защитной иммунной реакции, а также самой тропностью вируса к иммунокомпетентным клеткам, определяющим развитие специфического иммунитета. Теоретические предпосылки разработки вакцины есть, но несколько образцов, дошедших по результатам международных мультицентровых исследований до стадии клинических испытаний, достоверной эффективности не показали.

Доконтактная профилактика передачи ВИЧ (ДКП) в России не утверждена, но проводится в ряде экономически развитых стран.

Может использоваться при планировании профессионального или сексуального контакта с источником инфекции. По эффективности превосходит постконтактную профилактику. Пока основным рекомендованным методом проведения является применение (постоянное или за 2 дня до и после контакта) комбинированного препарата (тенофовир/эмтрицитабин — «трувада»). Имеются сообщения о достаточно успешном клиническом испытании других методов (вагинальные кольца с 1—2 пролонгированными препаратами и т. д.). Можно ожидать бурное развитии методов ДКП.

Постконтактная профилактика передачи ВИЧ (ПКП). В процессе оказания помощи ВИЧ-инфицированным пациентам медицинский персонал нередко получает микротравмы с повреждением перчаток, кожи и тканей (уколы, порезы). Нередко потенциально опасные биологические жидкости больных (кровь, ликвор, синовиальные жидкости, транссудаты и т. п.) попадают на поврежденные или незащищенные участки кожи, слизистые оболочки глаз, полости рта.

Факторы, влияющие на риск заражения ВИЧ:

— использование средств индивидуальной защиты (СИЗ);

— ВИЧ-статус пациента и стадия заболевания (острая ВИЧ-инфекция и вирусная нагрузка > 1500 копий /мл);

— антиретровирусная терапия пациента (снижает риск передачи);

— наличие у пациента устойчивых к лечению штаммов ВИЧ (в этом случае антиретровирусная терапия и профилактика могут быть неэффективны);

— степень контаминации заразным материалом инструмента. Укол иглой после взятия крови из вены опаснее по сравнению с уколом иглой после внутримышечной инъекции;

— степень нарушения целостности кожных покровов и слизистой при травмировании медработника;

— проведение обработки раневой поверхности (снижают риск заражения);

— своевременное проведение медработнику химиопрофилактики заражения ВИЧ противоретровирусными препаратами.

Показания к началу химиопрофилактики (*ХП*). Если контакт произошел с биологическим материалом, взятым у больного ВИЧ-инфекцией, рекомендуется начать химиопрофилактику заражения ВИЧ.

Если ВИЧ-статус пациента, с кровью которого произошел контакт, неизвестен, рекомендуется провести его обследование на антитела к ВИЧ с помощью разрешенных к применению экспресс-тестов.

При получении положительного результата рекомендуется назначение химиопрофилактики заражения ВИЧ. Дальнейшее обследование пациента с целью подтверждения или исключения диагноза ВИЧ-инфекции проводится в установленном порядке.

Если ВИЧ-статус потенциального источника заражения неизвестен и его невозможно установить, химиопрофилактика может быть назначена по эпидемиологическим показаниям решением ответственного врача.

Оформление аварийной ситуации проводится в соответствии с законами и нормативными актами, принятыми на уровне федерального

правительства и субъектов РФ. Законодательно предусмотрена материальная компенсация работнику, инфицированному при исполнении служебных обязанностей (в случае правильного документирования и реализации ПКП).

Высокая эффективность ПКП отмечена в первые 2 часа после получения травмы (снижение риска инфицирования в среднем на 70 %). После 72 часов с момента травмы проведение ХП не показано, но может осуществляться по настоянию пострадавшего.

Рекомендованы к применению для ХП зидовудин/ламивудин (300/150 мг (комбивир) × 2 р/сут) — при среднем риске, добавление лопиравира/ритонавира (400/100 мг (калетра) × 2 р/сут) — при высоком. Эффективной может быть любая схема ВААРТ, рекомендованная к применению. В плане диспансерного наблюдения сотрудник осматривается врачом через 3, 6 и 12 мес. При назначении ХП через 7—10 дней рекомендовано контрольное исследование формулы крови и определение АлАТ.

Возможно проведения ПКП полового инфицирования. Имеются сообщения о ее использовании в случаях сексуального насилия и др.

Внедрение методов доконтактной профилактики может существенно изменить тактику проведения данных мероприятий.

Глава 4
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

4.1. Общая характеристика

Вирусный гепатит (ВГ) — заболевание, включающее группу различных по этиологии, эпидемиологии, клинической картине нозологических форм патологий, вызванных гепатотропными вирусами и протекающее с преимущественным поражением печени.

В группу вирусов, вызывающих гепатит как нозологическую форму, входят вирусы гепатита A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV) и E (HEV). Рассматривают также как этиологические факторы гепатита вирусы F (HFV), G (HGV), TTV и SEN, хотя их роль не считается доказанной.

Помимо гепатотропных вирусов, как этиологических факторов самостоятельных нозологических форм заболеваний, патологический процесс в печени могут вызывать вирусы желтой лихорадки, Эпстайна — Барр, простого герпеса 1-го типа, цитомегаловируса и др., многие соматические, паразитарные, токсические, иммунные и другие заболевания человека. Поражение печени в этих случаях рассматривается как гепатит-синдром.

По данным ВОЗ, в мире около 2 млрд переболевают ежегодно острыми формами вирусного гепатита, ежегодно около 50 млн человек заболевают гепатитом B, умирают — до 2 млн человек, 400—500 млн страдают хроническим гепатитом C. Только в 2011 г. в мире из-за внутривенного применения наркотических веществ вновь заразилось:

— вирусом гепатита B — от 8 до 12 млн человек,
— вирусом гепатита C — около 35 млн человек.

По прогнозам, опубликованном ВОЗ в 2015 г., в ближайшие 10—20 лет на 60 % может увеличиться число больных циррозом печени, на 68 % — гепатокарциномой, и в 2 раза возрастет смертность от других заболеваниях печени. Ежегодный экономический ущерб от гепатитов B и C превышает 2 млрд руб. [ВОЗ, 2015].

По своим медицинским и социально-экономическим характеристикам вирусный гепатит входит в десятку наиболее распространенных инфекционных болезней населения современной России. Кроме того, среди всей инфекционной патологии в России вирусные гепатиты наносят наибольший экономический ущерб на 1 случай заболевания, а по суммарному экономическому ущербу уступают только гриппу и ОРЗ.

Постановлением от 1 декабря 2004 г. № 715 правительство России утвердило перечень социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих.

А. *Социально значимые заболевания*

1. Туберкулез
2. Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
3. Гепатит В
4. Гепатит С
5. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
6. Злокачественные новообразования
7. Сахарный диабет
8. Психические расстройства и расстройства поведения
9. Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

Б. *Представляющие опасность для окружающих*

1. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
2. Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки
3. Гельминтозы
4. Гепатит В
5. Гепатит С
6. Дифтерия
7. Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
8. Лепра
9. Малярия
10. Сап и мелиоидоз
11. Сибирская язва
12. Туберкулез
13. Холера
14. Чума

Как видно из списка, в обе группы входят вирусный гепатит В и вирусный гепатит С.

В России в настоящее время согласно приказу Росстата от 29 декабря 2018 г. № 792 официальной регистрации в соответствии с МКБ-10 подлежат:

— острые формы гепатита А, В, С, и Е;

— хронический вирусный гепатит (впервые установленный), в том числе ХГВ, ХГС;

— носительство HBV.

Характеристика гепатотропных вирусов представлена в табл. 3.46 и 3.47.

Среди известных гепатотропных вирусов шесть с парентеральным путем передачи: B, C, D, F, G и TTV. В последние годы в мире отмечается явная тенденция к снижению заболеваемости острым вирусным гепатитом В, обусловленная вакцинопрофилактикой, хотя сравнительно недавно, за 3 года с 1994 по 1997 г. в Москве доля острого гепатита В с половым путем передачи возбудителя выросла с 28,6 до 42,3 %.

Внедрение вакцинопрофилактики дает возможность считать проблему HBV-инфекции научно решенной, хотя, согласно оценочным данным референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора, в стране 7,6 млн инфицировано вирусами гепатитов В и С, в том числе 5,8 млн — вирусом гепатита С и 1,8 — гепатита В. При этом не знают о своем статусе по хроническому вирусному гепатиту 3 млн носителей (и распространителей) этих вирусов. Так как из 5,8 млн инфицированных вирусами гепатитов В и С примерно у половины идет активный инфекционный процесс, ежегодно около 50 тыс. умирают, а из-за того, что противовирусное лечение практически не проводится (по данным того же референс-центра в конце 2016 г. в реестр было внесено менее 800 тыс. пациентов, на диспансерном учете с достаточным для назначения лечения обследованием состояло 6—10 % от учтенных в регистре, терапию из учтенных получили только 2,6 % пациентов), по оценке главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Минздрава России, в ближайшие годы ожидается увеличение в 2 раза числа умерших.

Таблица 3.46

Гепатотропные вирусы человека

Вирус	Классификация	Нуклеиновая кислота	Основной путь передачи
A, 1973 г.	Пикорнавирус	РНК	Энтеральный
B, 1963 г.	Гепарднавирус	ДНК	Парентеральный
C, 1989 г.	Флавивирус	РНК	Парентеральный
D, 1977 г.	Промежуточное место между вирусами растений и животных	РНК	Парентеральный
E, 1980 г.	Кальцивирус	РНК	Энтеральный
G, 1995 г.	Флавивирус	РНК	Парентеральный

Таблица 3.47

Сравнительная характеристика гепатотропных вирусов

Тип вируса	Летальность, %	Хронизация, %, болезни печени
A	< 1	Нет
B	1	10, возможна гепатокарцинома
C	< 1	60, возможна гепатокарцинома
D	20	До 90, цирроз
E	1—2	Нет

Из вирусных гепатитов наибольшую опасность по показателю распространенности для здоровья несет хронический гепатит С. Инфицированность HCV наиболее высока в экономически неразвитых странах (Африка, Азия), где его распространенность в популяции населения до-

ме, гепатит, обусловленный вирусом B и нередко в сочетании с вирусом D, — в острой и хронической. Гепатит С в острой стадии протекает преимущественно субклинически или со стертой клиникой, поэтому больной в основном в поле зрения врача попадает уже в хронической стадии инфекционного процесса.

Важнейшей проблемой хронических вирусных гепатитов является их этиологическая верификации, для чего наиболее широко используются серологические маркеры (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Диагностические маркеры вирусных гепатитов

Нозология	Маркеры
Гепатит В без D-вируса	*HBsAg* — маркер контакта с HBV, возможного наличия вируса при острой или хронической инфекции или носительстве вируса *Анти-HBs* — маркер, свидетельствующий о ранее перенесенной инфекции или о наличии поствакцинальных антител *Анти-HBc IgM* — маркер активной репликации вируса *Анти-HBc IgG* — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с вирусом *HBeAg* — маркер, ассоциированный с высокой инфекционностью сыворотки крови, активной репликацией вируса, высоком риске перинатальной передачи HBV *Анти-HBe* — маркер, свидетельствующий о возможно завершенной репликации вируса (за исключением мутантных форм HBV) *ДНК HBV* — маркер наличия вируса и его активной репликации *ДНК-полимераза* — маркер наличия HBV и его активной репликации
Гепатит В с D-вирусом (ко-инфекция)	*HBsAg, анти-HBc IgM, HBeAg* — см. выше *Анти-HDV IgM* — маркер активной репликации HBD *Анти-HDV IgG* — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с HDV и возможном наличии HDV *HD-Ag* — маркер наличия HDV *РНК HDV* — маркер наличия HDV и его активной репликации
Острая HDV суперинфекция носителя вируса гепатита В	*HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HBe* — см. выше *Анти-HD IgM* — маркер активной репликации HDV *Анти-HD IgG* — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с HDV и возможном наличии HDV *HDAg* — маркер наличия HDV *РНК HDV* — маркер наличия HDV и его активной репликации
Гепатит С	*Анти-HCV IgM* — маркер активной репликации HCV *Анти-HCV IgG* — маркер, свидетельствующий о возможном наличии HCV или о предыдущей встрече с ним *Анти-HCV в ткани печени* — маркер наличия вируса РНК HCV — маркер наличия HCV и его активной репликации
Гепатит G	*Анти-HGV* — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с HGV и иммунитете к нему *РНК HGV* — маркер наличия вируса и его активной репликации

Различают следующие клинико-морфологические варианты хронических гепатитов:

— *1 степень.* Хронические гепатиты минимальной активности;

— *2 степень.* Слабовыраженные хронические гепатиты (активность сывороточной АлАТ увеличена до 3 норм);

— *3 степень.* Умеренные хронические гепатиты (активность сывороточной АлАТ составляет 3—10 норм);

— *4 степень.* Тяжелые хронические гепатиты (активность сывороточной АлАТ превышает 10 норм).

Наиболее характерны клинические синдромы при хронических гепатитах:

— астено-вегетативный синдром;

— диспепсический или абдоминальный (боли в правом подреберье, печеночная диспепсия);

— синдром печеночной желтухи (*rubinicterus*, коричневая моча, осветление кала, гипербилирубинемия за счет конъюгированной и неконъюгированной фракций, билирубинурия);

— синдром холестаза (кожный зуд, *melasicterus*, ксантоматоз, кровоточивость, остеопороз, конъюгированная гипербилирубинемия, билирубинурия);

— синдром гепатомегалии (реже — спленомегалия).

Различают следующие клинико-лабораторные синдромы хронических гепатитов:

Синдром цитолиза

Увеличение активности индикаторных ферментов в сыворотке крови:

- аланинаминотрансферазы (АлАТ);
- аспартатаминотрансферазы (АсАТ);
- γ-глютамилтрансферазы;
- глутаматдегидрогеназы;
- лактатдегидрогеназы 4, 5.

Увеличение в сыворотке крови концентрации:

- железа;
- витамина B_{12};
- конъюгированного билирубина.

Мезенхимально-воспалительный синдром (*синдром иммунного воспаления*)

В крови выявляются:

- увеличение концентрации общего белка;
- увеличение уровней α_2-, β-, γ-фракций глобулинов;
- увеличение уровней IgA, IgM, IgG;
- положительные осадочные пробы — тимоловая, сулемовая;
- положительный С-реактивный протеин;
- антитела к ткани печени;
- LE-клетки;
- лейкоцитоз, ускорение СОЭ.

Синдром холестаза

Увеличение активности экскреторных ферментов в сыворотке крови:

- щелочной фосфатазы;
- γ-глютаматтранспептидазы.

Увеличение сывороточной концентрации:

- желчных кислот;
- холестерина;
- β-липопротеидов;
- конъюгированного билирубина.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности (недостаточности синтетической функции печени)

В сыворотке крови снижена активность секреторных ферментов:

- холинэстеразы;
- псевдохолинэстеразы.

В сыворотке крови снижены концентрации:

- альбуминов;
- холестерина;
- мочевины;
- протромбина;
- фибриногена;
- V, VII, IX, X факторов свертывания крови;
- церулоплазмина.

4.2. Острый гепатит В

Вирусный гепатит В (сывороточный гепатит, HBV-инфекция), несмотря на внедренную вакцинопрофилактику, остается одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мира, так как живет большое число больных с хроническимими формами болезни, продолжается регистрация острых форм с развитием неблагоприятных исходов (хронический гепатит, цирроз печени, гепатокарцинома) и смертностью как от острых, так и от хронических форм инфекции. В мире вирусом гепатита В ежегодно заражается более четверти миллиона человек, около 300 млн инфицировано По данным ВОЗ, более 1/3 населения мира уже были ранее инфицированы гепатитом В, и сейчас 5 % из них являются носителями этой инфекции (носители вируса HBV в 12—300 раз чаще заболевают первичным раком печени, чем остальное население). По данным ВОЗ, в начале XXI в. гепатит В занимал 9-е место среди причин смерти в мире после хронических заболеваний легких и в рейтинге стоял выше СПИДа.

Этиология гепатита В

Вирус гепатита В (HBV) открыт в 1967 г. Первоначально был обнаружен не сам вирус, а его поверхностный антиген (HBsAg). HBV — сложноорганизованный вирус из группы *Hepadnavirus* (*hepar* — печень,

DNA — ДНК, т. е. ДНК-содержащий вирус), поражающий преимущественно клетки печени. Циркулирующие в крови больных частицы HBV морфологически подразделяются на три типа: 1) мелкие полиморфные сферические частицы со средним диаметром 22 нм; 2) тубулярные формы разной длины, но практически того же диаметра; 3) крупные сферические частицы диаметром 42—45 нм (частицы Дейна), имеющие оболочку и ядро. Его полный вирион — частица Дейна — имеет ядро, окруженное оболочкой. Внешняя оболочка состоит из трех белков: главного, среднего и большого. Геном HBV представляет собой кольцевую молекулу ДНК, состоящую примерно из 3200 нуклеотидов, наименьшую из всех известных в настоящее время вирусов. ДНК вируса гепатита В является двуцепочной: короткая «плюс»-цепь составляет 50—80 % «минус»-цепи. Вирус имеет ДНК-полимеразу, которая необходима для достройки внутренней цепи ДНК и 4 антигена — поверхностный (HBsAg), сердцевидный (HBcAg или HBcorAg), антиген инфекционности (HBeAg, входит в состав HBcorAg), а также HBxAg. Первые три антигена (HBsAg, HBcorAg, HBeAg) и антитела к ним изучены довольно хорошо, роль HBxAg и анти-HBx пока полностью не выяснена.

HBsAg неоднороден, он содержит общую детерминанту «а» и четыре различающихся детерминанты: «d», «y», «w», «r». На поверхности HBsAg имеется рецептор, который служит для прикрепления HBsAg к рецептору на поверхности гепатоцита. Именно этим обеспечивается гепатотропность вируса и ограниченный круг хозяев — человек и человекообразные обезьяны. Поверхностный антиген синтезируется в цитоплазме гепатоцитов, часть его используется для сборки вируса, другая часть секретируется в межклеточное пространство и циркулирует в крови.

Капсид (внутренняя оболочка вируса) представлен HBcAg, который окружает вирусную ДНК, взаимодействуя с ней. В ядрах гепатоцитов HBcAg локализуется в свободной форме. В состав HBcAg входит HBeAg. Имеется два антигенных варианта HBeAg: HBeAg-1 и HBeAg-2, отличающихся по степени связи с HBcAg. В сыворотке крови выявляют свободный HBeAg, отражающий степень вирусной репликации.

Вирус гепатита В — самый изменчивый из ДНК-вирусов. В различных регионах мира выделено шесть основных генотипов HBV, обозначенных A, B, C, D, E и F. Установлено, что HBV генотип F чаще выявляется у больных с тяжелым течением заболевания. Интерес представляет мутантная форма вируса, обозначенная как *Pre core* мутант вируса гепатита В. Эта мутация возникает из-за замены одной аминокислоты (гуанин) на другую (аденин) в участке С-гена. Носительство вируса-мутанта приводит к прекращению синтеза HBeAg, а также иммунных клеток на пораженные клетки и прогрессированию болезни. В большинстве случаев эти больные плохо поддаются лечению препаратами интерферона, хотя применяемые вакцины против гепатита В защищают человека от заражения различными генотипами и *Pre Core* мутантом вируса гепатита В.

HBV устойчив во внешней среде. Он теряет способность вызывать заражение при автоклавировании при температуре 120 °С через 45 мин, стерилизации сухим паром при температуре 180 °С в течение 60 мин, кипячении в течение 30 мин, а также при прогревании при температуре 60 °С в течение 10 ч. Он не чувствителен к кислым значениям pH, но разрушается в щелочной среде. Губительно действуют на вирус перекись водорода, УФ-облучение в сочетании с β-пропиолактоном, хлорамин, формалин, фенол.

В патогенезе вирусного гепатита В особая роль принадлежит HBsAg (поверхностному антигену вируса гепатита В — HBV). К настоящему времени идентифицировано 8 подтипов HBsAg: ayw I, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adr. Причем, в Северной Америке, Европе и Африке преобладают подтипы adw и ayw, а в Юго-Восточной Азии и на Дальнем Востоке — adr, adw, ayw, ayr.

Довольно детально расшифрована последовательность нуклеотидов в геноме вирусной частицы и уточнены гены, кодирующие определенные белки вируса. Установлено, что ДНК HBV включает в себя четыре гена (S, C, P и X), перекрывающие друг друга.

Ген S состоит из трех зон, этим геном кодируются белки наружной оболочки вируса — поверхностный антиген (HBsAg), Pre-S1 и Pre-S2. Область пре-SI играет важную роль в проникновении вируса в клетки печени. Ген S экспрессируется на очень высоком уровне только в клетках печени и под влиянием стероидных гормонов. Эти данные объясняют тот факт, что риск развития хронического гепатита, формирования гепатомы для мужчин больше, чем для женщин, у которых уровень стероидных гормонов ниже.

Ген С кодирует белок капсида — HBcAg. Помимо информации о HBcAg в С-гене имеется участок пре-С, отвечающий за синтез белка, который влияет на размножение ДНК-вируса. Ген С (cor) состоит из двух зон (Pre-C1 и собственно С-гена). В С-гене заложена информация и об HBeAg, поэтому он кодирует HBeAg. Инфекционность сывороток крови, содержащей HbeAg, в 1 000 000 раз выше, чем с анти-HBe. Но эта связь не абсолютна, так как имеются мутантные формы вируса гепатита В, при которых блокируется синтез HBeAg. При этом, несмотря на наличие анти-HBe в сыворотке крови, удается выделить вирус. Полагают, что у матерей, больных вирусным гепатитом В, HBeAg проникает через плаценту, индуцируя формирование иммунной толерантности, что приводит к развитию хронического гепатита.

Ген Р кодирует фермент ДНК-полимеразу. Ген Х кодирует белок, активирующий экспрессию генов вируса. Как полагают, Х-ген является как регуляторным, усиливающим синтез вирусных белков, так и, возможно, включенным в структуру вируса гепатита В. HBxAg играет особую роль в развитии первичной гепатоклеточной карциномы.

Известно, что в той или иной зоне генома под действием различных факторов могут происходить точечные мутации. Это отражается на серологическом профиле маркеров, не укладывающемся в обычную трактовку результатов, и на клиническом течении гепатита В. Так, описаны вспышки острого гепатита В, когда в сыворотке крови обнаруживался только HBsAg, а других маркеров, обычных для типичного ВГВ, не было выявлено. Обнаруженные при этом вирусные частицы крупнее, чем классический (дикий) HBV. Этот вирус называли вирусом гепатита В 2-го типа. Установлено также, что мутация в Pre-C-зоне вируса может приводить к тяжелому течению гепатита с высоким уровнем рецидивов после терапии реафероном, к развитию фульминантного гепатита В. Интересно, что при этом HBeAg не выявляется. Стандартная вакцина против ВГВ, приготовленная из дикого штамма вируса, не защищает от инфицирования HBV с мутацией в S-зоне. У человека, зараженного первоначально классическим диким штаммом HBV, могут появиться мутантные штаммы, что отражается на клиническом течении болезни и на серологическом профиле HBV-инфекции.

Эпидемиология

Источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом В и вирусоносители. Механизм передачи инфекции — кровно-контактный, который реализуется искусственными и естественными путями передачи, а именно парентеральным, половым, от матери к плоду. По степени концентрации вируса в биоматериалах их можно расположить по степени убывания следующим образом: кровь, сперма, вагинальные выделения, выделения из шейки матки, слезы, пот, слюна, фекалии.

К естественным путям передачи вируса относятся трансмиссия вируса при сексуальном контакте, вертикальная передача от матери ребенку во второй половине беременности при нарушении плацентарного барьера (непременным условием для такой передачи вируса является болезнь матери), различные виды прямого и непрямого контакта в быту.

Распространению вируса способствует такая особенность болезни, как продолжительная и интенсивная вирусемия у людей, часто не имеющих внешних признаков болезни. Достаточно 10^{-7} мл инфицированной сыворотки крови, чтобы заразиться. Гепатит В в 100 раз более заразен, чем вирус иммунодефицита человека.

Здоровый человек инфицируется при переливании крови и ее препаратов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом. К искусственным путям передачи вируса относятся такие немедицинские манипуляции, как парентеральное введение наркотиков, прокалывание мочки уха, татуировка, маникюр, бритье, косметические манипуляции, если они проводятся инструментарием, не подвергшимся надежной обработке.

В последние годы все возрастающее значение приобретает контактно-бытовой путь передачи гепатита В, практически это тот же парентеральный путь заражения, так как инфицирование происходит в результате попадания вируссодержащего биологического материала

на поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки, а именно при использовании общих мочалок, зубных щеток, бритв, носовых платков и т. п.

Число инфекций, передающихся при половых контактах, превышает 20 нозологических форм. Среди них, кроме «классических» венерических болезней, таких как сифилис, гонорея и прочие бактериальные инфекции, все большую роль начинают играть те, которые давно известны, но по разным причинам ранее не рассматривались как инфекции, передаваемые половым путем. К ним относится и вирусный гепатит В. Половой путь передачи HBV реализуется при гомо-, би-, гетеросексуальных контактах, гомосексуалисты, сексуально активные люди входят в группу высокого риска инфицирования вирусом гепатита В.

К контактам высокого риска относят:

— пассивного партнера при анальном половом акте,
— женщин-партнеров при вагинальном половом акте,
— фелляцию, сопровождающуюся эякуляцией,
— половой контакт при наличии кровяных выделений на фоне гинекологических заболеваний или после акушерско-гинекологических вмешательств,
— половой контакт во время менструации,
— половой контакт, сопровождающийся дефлорацией.

К контактам умеренного риска относят:

— активного партнера при анальном половом акте,
— мужчин-партнеров при вагинальном половом акте,
— мастурбацию гениталий, ануса,
— клизмы или «ректальные души»,
— использование сексуальных приспособлений,
— анилингус,
— фелляцию без контакта с семенной жидкостью.

Контакты низкого риска:

— контакты с мочой,
— мастурбация с эякуляцией на партнера,
— «влажные» (глубокие) поцелуи,
— куннилингус.

Передача вируса от матери ребенку осуществляется во время беременности, в ходе родов и в постнатальном периоде. При реализации всех возможных путей передачи инфекции риск перинатального заражения ребенка от матери, больной гепатитом В или вирусоносительницы, может достигать 40 %. Предполагается, что дополнительно 30 % детей, рожденных от HBsAg-положительных матерей, были инфицированы между 1-м и 5-м годом жизни. При этом у большинства детей развивается хронический гепатит.

На рубеже столетия в связи с колоссальным ростом наркомании большее значение приобрело распространение гепатита В среди потребителей внутривенных наркотических средств (рис. 4.2). Именно в связи с ростом наркомании в конце столетия на территории России произошли существенные структурные изменения в способах заражения вирусами гепатитов В и С: уменьшился вклад медицинских манипуляций в распространение вирусных гепатитов, но при этом резко увеличилось число лиц, заразившихся в результате внутривенного введения наркотиков. На разных территориях доля инфицирования этим путем колеблется от 10 до 90 %. Интенсивность инфицирования зависит от того, используется ли готовый наркотик в шприце, произошел ли забор наркотика из общей емкости и т. п. Но при всем этом рос уровень инфицирования: в 1996 г. среди лиц с диагнозом «вирусный гепатит В» потребители наркотиков составляли 22,8 %, диагнозом «вирусный гепатит С» — 33,8 %, а в 1997 г. — 30,8 % и 56,4 % соответственно.

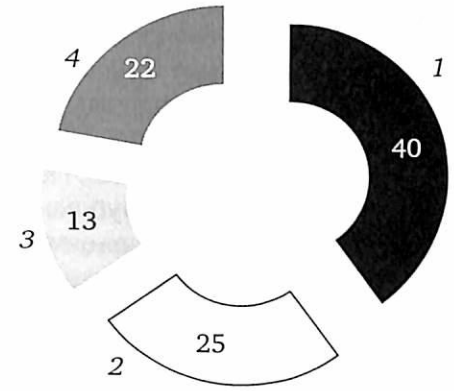


Рис. 4.2. **Пути инфицирования HBV (%):**
1 — наркотический; *2* — половой; *3* — медицинские манипуляции; *4* — не установлен

Как вид HBV сохраняется за счет естественных путей передачи — полового и вертикального (от матери к ребенку).

Естественная восприимчивость людей к вирусу высокая. Так, переливание инфицированной вирусом крови приводит к развитию заболевания у 50—90 % реципиентов. В то же время вирус гепатита В не передается при чихании, кашле, рукопожатии.

Распространенность HBV-инфекции характеризует частота выявления HBsAg (анти-HBcor). По степени распространения выделяют регионы (табл. 4.3) с низкой (менее 1 % населения) частотой носительства HBsAg (Северная, Западная, Центральная Европа, Австралия, Северная Америка), со средней (2—7 % населения) частотой носительства HBsAg (Восточная Европа, Россия и др.) и высокой (8—20 % населения) частотой носительства HBsAg (Юго-Восточная Азия, тропическая Африка и др.). Степень распространения HBV-инфекции связывают с комплексом поведенческих, средовых и биологических факторов. Особенность эпидемического процесса определяется феноменом широко распространенного бессимптомного носительства вируса.

Лица, перенесшие HBV-инфекцию и имеющие анти-HBs, при повторном заражении вирусом гепатита В не заболевают.

Таблица 4.3

Зоны эндемии вирусного гепатита В

Зона эндемичности	География	Частота в %		Передача вируса
		Инфицированности населения	Хроническое носительство	
Низкая	Северная и Западная Европа, Северная Америка, Южная Америка с умеренным климатом	4—6	0,1—0,5	Кровь Гомосексуалисты Наркоманы
Средняя	Южная и Восточная Европа, Средний Восток, Средняя, Юго-Западная Азия, Япония	20—40	1—7	Горизонтальный
Высокая	Юго-Восточная Азия, Тропическая Африка	70—95	8—20	Перинатальный Горизонтальный

В группу высокого риска заражения вирусом гепатита В входят пациенты отделения гемодиализа, мужчины, имеющие сексуальную связь с другими мужчинамим, потребители инъекционных наркотиков, работницы коммерческого секса.

Группу повышенного риска составляют медицинские работники, имеющие контакт с кровью и ее компонентами. Исследование крови 1546 сотрудников 66 отделений госпиталя им. Н. Н. Бурденко [Акимкин В. Г., 1999] выявили неравномерность инфицирования вирусом гепатита В медицинского персонала различных по профилю отделений стационара (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Частота выявления маркеров инфицирования вирусом гепатита В медицинского персонала и пациентов

Группа	HBsAg, %	antiHBs, %	antiHBc, %
Медицинский персонал			
В целом	15,0	29,6	42,8
Гемодиализное и гематологическое отделения	35,0	59,5—65,0	78,8—83,8
Лабораторное, реанимационные и хирургические отделения	19,0—21,4	31,8—50,1	45,6—70,2
Терапевтические отделения	5,1—7,2	18,2—21,1	27,7—32,3
Пациенты			
Отделение гемодиализа	49,6	74,0	87,8
Гематологические отделения	36,1—45,3	66,9—77,5	68,6—89,8
Хирургические отделения	16,4—28,1	30,1—47,6	37,4—63,8
Терапевтические отделения	7,6—11,3	15,7—20,3	23,2—27,1

Медицинский персонал по частоте выявления маркеров инфицирования HBV распределен на три группы: а) наивысшие показатели — сотрудники гемодиализного и гематологических отделений, б) работники лабораторного, реанимационных и хирургических отделений и в) наименьшие показатели — сотрудники терапевтических отделений. Высокий уровень инфицирования позволяет считать вирусный гепатит В профессиональным заболеванием медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений.

Кровь сохраняет заразность в течение всего острого периода болезни, а также при формировании хронического носительства или хронического вирусного гепатита.

Для острого гепатита В характерны весенний и осенний подъемы заболеваемости, возможны семейные очаги болезни.

Высок риск вертикальной передачи вируса гепатита В: 80 до 90 % детей, родившихся у матерей с наличием положительной реакции на антигены HBsAg и HBeAg (маркер активной репликации), становятся хроническими носителями HBsAg.

Вирусный гепатит В имеет много общего с ВИЧ-инфекцией и не только в эпидемиологическом плане. Прослеживается много общего между вирусом гепатита В и вирусом иммунодефицита человека. Наличие у вируса специфического фермента — ДНК-полимеразы, обладающей функцией обратной транскриптазы, позволяет называть вирус гепатита В как скрытый ретровирус. Оба вируса имеют единые механизмы передачи: половой контакт, контаминированные вирусами инструменты при парентеральных манипуляциях, контаминированная кровь и ее продукты; передача от матери плоду или новорожденному. У них общие группы риска. Развитие гепатита В как суперинфекции у больных ВИЧ/СПИД является ко-фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Патогенез и патологоанатомическая картина острого гепатита В

Патогенетически выделяют следующие варианты возможного отношения человека к HBV: а) восприимчивый — никогда не болел гепатитом В, у него нет иммунитета и он восприимчив к болезни; необходима вакцинация; б) иммунный — переболел гепатитом В и не восприимчив к инфекции при повторном заражении; в) носитель вируса гепатита В — человек заражен, но клинических проявлений болезни нет, самочувствие хорошее; существует опасность заражения окружающих; со временем может развиться клиника хронического гепатита, гепатита, цирроза и гепатокарциномы.

Вирус гепатита В в основном поражает печень, но имеет сродство и к другим тканям, вирус также обнаруживается в почках, селезенке, поджелудочной железе, коже, костном мозге и мононуклеарах периферической крови. Вирус начинает циркулировать в крови за 1 месяц и даже ранее до развития клиники болезни и при остром ее течении перестает обнаруживаться в крови через 3—4 нед после начала заболевания.

В механизме развития гепатита выделяют несколько последовательных фаз: а) заражение; б) фиксация вируса на гепатоците и проникновение внутрь клетки; в) размножение вируса, выделение его на поверхность гепатоцита и в кровь; г) включение иммунологических реакций, направленных на элиминацию вируса; д) поражение других органов и систем; е) формирование иммунитета, элиминация вируса, выздоровление или недостаточность иммунных механизмов для освобождения от вируса с трансформацией процесса в хронический.

У большинства ДНК-содержащих вирусов копирование генома осуществляется с помощью ферментов, в частности полимеразы, при этом исходные цепи ДНК являются матрицами для синтеза комплементарных цепей. Иным путем происходит репродукция гепаднавирусов: репликация идет через промежуточное звено — синтез РНК. Механизм активной репликации вируса гепатита В в настоящее время представляется следующим: вирус проникает в гепатоцит, где более короткая по сравнению с наружной внутренняя цепь ДНК HBV достраивается с помощью фермента ДНК-полимеразы. Затем вирус проникает в ядро, ДНК вируса встраивается в ДНК гепатоцита и с нее начинают синтезироваться новые вирусные частицы. Сначала образуется РНК вируса (так называемый pre-геном). С этой РНК синтезируется затем ДНК HBV. Преген и вирусная ДНК-полимераза упаковываются во вновь сформированный капсид и переносятся в цитоплазму, где происходит обратная транскрипция прегенома, после чего преген разрушается соответствующими ферментами и начинается синтез ДНК. Капсид и вирусная ДНК заключаются в новую внешнюю оболочку и готовая вирусная частица покидает клетку. Вирусная частица выходит из клетки, достройка внутренней цепи ДНК прекращается, вирус поступает из гепатоцита в кровь. При остром ВГВ этот процесс обычно самолимицируется и ДНК вируса выходит из генома гепатоцита. Если ДНК HBV остается в геноме гепатоцита, то развивается хронический гепатит В. Предполагают, что небольшие дозы HBsAg вызывают слабое антигенное раздражение, поэтому легкие и среднетяжелые формы острого ВГВ чаще хронизируются, чем тяжелые.

Все элементы патогенеза недостаточно изучены, но считается установленным, что генетические факторы хозяина обусловливают тот или иной ответ на инфекцию, определяя возможность ее персистенции, репликации, продукцию антигенов и характер иммунного ответа.

Иммунный ответ включает реакции клеточного и гуморального типа на HBsAg, HBcAg, HBeAg и печеночноспецифический липопротеин. Формирующаяся реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) определяет появление в печени, других органах и тканях лимфомакрофагальных инфильтратов, гранулематоза. Одновременно развивается иммунокомплексная реакция, с которой связывают развитие васкулитов.

При HBV-инфекции наблюдаются как печеночные, так и внепеченочные поражения. При этом выделяют две группы механизмов поражения органов в ответ на HBV: а) патология, обусловленная реакциями ГЗТ, сочетающимися с иммунокомплексными реакциями (острый гепатит, хронический гепатит, патология суставов, поражение скелетных мышц, миокардит, перикардит, поражение легких (фиброзирующий альвеолит, васкулиты, гранулематоз), панкреатит, гастрит, синдром и болезнь Шегрена, тубулоинтерстициальный нефрит; б) патология преимущественно иммунокомплексного генеза, которая чрезвычайно полиморфна. Она проявляется главным образом васкулитами, развивающимися вследствие повреждающего воздействия иммунных комплексов, содержащих антигены HBV. В эту категорию входят синдром сывороточной болезни, кожные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, болезнь и синдром Рейно, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, полинейропатия, синдром Гийена — Барре, папулезный акродерматит детей, хронический гломерулонефрит.

Особую группу при HBV-инфекции составляет патология системы крови: иммунные цитопении, периферическая панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная клеточная аплазия, моноклональная иммуноглобулинопатия, некоторые авторы включают даже острые и хронические лейкозы, лимфосаркома. Эти заболевания связывают не только с инфицированном HBV органов кроветворения, но и с репликацией этого вируса в клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки, мононуклеарных клетках крови.

Поражение печени при вирусном гепатите В обусловлено не самим вирусом, так как он не является цитотоксическим, лизис инфицированных гепатоцитов, элиминация вируса и исход острого вирусного гепатита В зависят от иммунного ответа человека. Наиболее важная роль в определении течения и исходов патологического процесса принадлежит системе эндогенного интерферона. Основным вирусным антигеном-мишенью для иммунной системы является HBcAg, который в процессе репликации концентрируется на поверхности гепатоцитов, стимулирует повышенную продукцию эндогенного интерферона, что ведет к скоплению цитотоксических Т-клеток, естественных киллеров и К-киллеров. Немаловажная роль в элиминации вируса принадлежит провоспалительным цитокинам ФНО-а и ИЛ-1в, продуцируемым макрофагами.

Значительную роль в развитии патологического процесса при гепатите В играют аутоиммунные реакции, т. е. реакции на собственные компоненты гепатоцитов (полиальбумин, липополипротеид, фрагменты мембран митохондрий и др.). В результате происходит разрушение не только зараженных, но и незараженных гепатоцитов. В данном случае HBV играет пусковую роль в развитии аутоиммунного компонента гепатита В. Определенную роль имеют и циркулирующие иммунные комплексы HBsAg с антителами к нему. Как полагают, эти комплексы определяют внепеченочные поражения при гепатите В, такие как гломерулонефрит, узелковый периартериит и др.

Очищение печени от вируса происходит путем гибели инфицированных гепатоцитов за счет реакции клеточного цитолиза. Освобождающиеся при этом антигены вируса (HBcorAg, HBeAg, HBsAg) и вырабатывающийся к ним специфические антитела приводят к образованию иммунных комплексов, которые фагоцитируются макрофагами и выводятся почками. Но иммунные комплексы могут при определенных условиях вызвать развитие при HBV-инфекции иммунокомплексной патологии в виде гломерулонефрита, артралгий, артериита, кожных высыпаний и т. п.

В результате иммунного ответа на антигены вируса развивается острый гепатит, выраженность которого варьирует от безжелтушного до фульминантного. В большинстве случаев при остром гепатите В иммунная система обеспечивает элиминацию инфицированных клеток еще до того, как произошла окончательная интеграция вирусного генома в клеточный, что обеспечивает благоприятное течение и выздоровление. При этом виремия и присутствие в печени вирусных антигенов HBeAg, pre-S, HBcAg кратковременны. Неспецифические факторы защиты и иммунные реакции определяют разрешение острого вирусного гепатита В, через 4—6 нед после появления первых симптомов заболевания из сыворотки крови исчезает HBsAg и лишь у 5—10 % имеет место хронизация процесса, которая сопровождается HBs-антигенемией. Отсутствие адекватного иммунного ответа на активную репликацию вируса, что может быть обусловлено низкой продукцией интерферона или ингибицией клеточного ответа на интерферон терминальным протеином, определяет переход болезни в хроническую форму. В этих случаях цитотоксические Т-клетки неэффективны, репликация вируса гепатита В продолжается. Неблагоприятное течение острого вирусного гепатита с исходом в хронический может быть связано с нарушением иммунологической функции лимфоцитов и моноцитов, инфицированных вирусом гепатита В. Наконец, неэффективность иммунной защиты может быть связана с возникновением мутантных форм вируса в результате иммунного воздействия на его геном, что обеспечивает вирусу возможность избежать иммунный надзор и не элиминироваться.

Лишь у 30—40 % больных хроническим гепатитом В имеется в анамнезе указание на перенесенную желтушную форму острого вирусного гепатита В, что и подтверждает большую склонность к хронизация легких и субклинических форм гепатита.

Морфологические изменения в печени при остром гепатите В характеризуются выраженными некробиотическими процессами, локализованными преимущественно в центролобулярной и перипортальной зонах печеночной дольки. Наблюдается гидропическая («баллонная») дистрофия гепатоцитов, фокальные, ступенчатые, а при тяжелом течении болезни — субмассивные и массивные некрозы. Характерны активация и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов (клеток Купфера), перемещающихся к зонам некроза, где вместе с лимфоцитами, плазмоцитами, гистиоцитами и фибробластами они образуют мононуклеарно-гистиоцитарные инфильтраты.

Возможны два механизма гибели печеночных клеток. Прежде всего, это некроз, для которого характерны цитоплазматическая складчатость, набухание органелл, пикноз хроматина, клеточные органеллы концентрируются вокруг ядра, происходит лизис цитоплазматической оболочки и гибель клеточных органелл. Вокруг гибнущих клеток обычно возникает воспаление, которое затем трансформируется в фиброзный процесс. Второй механизм гибели клеток — апоптоз. В его развитии принимают участие интерлейкины, трансформирующий фактор роста (TGF). Под действием последнего клетка вступает на путь апоптоза. При сохраненной целостности плазматической мембраны и внутриклеточных органелл клетка гибнет. Сначала клетка сжимается, конденсируя цитоплазму, округляется, теряя микроворсинки, рецепторы и структуры, обеспечивающие межклеточные контакты, ядерный хроматин подвергается агрегации и расщепляется активированными эндонуклеазами на нуклеосомальные фрагменты. В мембране образуются выпячивания, отпочковывающиеся от клетки в виде апоптозных тел, которые могут содержать органеллы и фрагменты ядра. Затем апоптозные тела поглощаются фагоцитами или соседними клетками, а также сбрасываются в окружающую среду. Весь поглощенный материал переваривается лизосомальными ферментами. Примером апоптотических телец являются тельца Каунсильмена.

В целом для циклически протекающего острого гепатита В характерны гидропическая дистрофия гепатоцитов, очаговые некрозы и круглоклеточная инфильтрация портальных полей.

Для холестатических форм гепатита В характерно вовлечение в патологический процесс внутрипеченочных желчных ходов с образованием в них «желчных тромбов», накоплением билирубина в гепатоцитах. При молниеносном гепатите преобладают распространенные «мостовидные» и мультилобулярные некрозы, приобретающие субмассивный или массивный характер распространения.

Диагностика острого гепатита В

Диагноз острой формы вирусного гепатита базируется на данных клинической картины и лабораторных исследованиях (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Диагностика ОВГ по клинико-лабораторным данным

Форма гепатита	Клинические признаки		Лабораторные показатели	
	Желтуха	Другие симптомы	Биохимические нарушения	Специфические маркеры инфекции
Желтушная	+	+	+	+
Безжелтушная	–	+	+	+
Бессимптомная	–	–	+	+
Инапарантная	–	–	–	+

Лабораторная диагностика. В целях оценки функционального состояния печени у больных с подозрением на вирусный гепатит проводят исследования крови (лейкопения, лимфоцитоз), мочи (уробилин, желчные пигменты), биохимические исследования (увеличение уровня связанного билирубина, активности трансфераз, показателя тимоловой пробы).

Основой лабораторной диагностики вирусного гепатита В является определение методом ИФА серологических маркеров инфицирования вирусом, выявление ДНК-HBV, ДНК-полимеразы. При этом важнейшее значение имеет правильная интерпретация выявленного маркера.

Характеристика маркеров вирусного гепатита В:

— *HBs Ag* обнаруживается у больных острым гепатитом В в последние 1—2 нед инкубации и в первые 4—6 нед клинического периода; в более поздние сроки антиген связывается с анти-HBs с образованием циркулирующих иммунных комплексов и в свободном виде может не обнаруживаться;

— *анти-HBs* появляются у больных острым гепатитом В в крови лишь спустя время после исчезновения HBsAg (так называемое «окно», когда у инфицированного человека ни антиген, ни антитела не выявляются), фаза «окна» чаще длится 3—4 мес с колебаниями от месяца до года; сроки появления анти-HBs зависят от особенностей иммунологического статуса больного, активности его ответной реакции. Обнаружение анти-HBs может служить лишь критерием подтверждения ранее перенесенного гепатита В, когда при первичном обследовании больного с клиникой острого гепатита HBsAg в крови отсутствует, но имеются анти-HBs, это исключает диагноз острого гепатита В, что требует продолжения поиска другого возбудителя гепатита; у больных хроническим гепатитом В иногда анти-HBs обнаруживаются при продолжающейся HBs-антигенемии; анти-HBs, особенно в сочетании с анти-HBe являются надежным критерием развития постинфекционного протективного иммунитета, выздоровления после острого гепатита В; наконец, накопление анти-HBs в крови является тест-контролем, подтверждающим эффективность вакцинации против HBV инфекции;

— *HBc*-Ag не выявляются в свободном виде в крови, они обнаруживается только в биоптатах печени в ядрах гепатоцитов;

— *анти-HBc класса IgM* рано появляются в сыворотке крови больных острым гепатите В, наличие их подтверждает активную репликацию вируса, в связи с чем анти-HBc IgM является важным критерием диагностики гепатита В, особенно в более поздние сроки, при уже отрицательных результатах выявления HBsAg; в фазу «окна», после исчезновения HBsAg и до появления анти-HBs, анти-HBc являются единственными серологическим тестом;

— *анти-HBc IgG* длительно циркулируют в крови и после исчезновения антител класса М;

— *HBeAg* обнаруживаются в крови больных острым гепатитом В на ранних стадиях болезни, они характеризуют высокую репликативную активность HBV; высокие титры HBeAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности; HBeAg также являются маркером высокой инфекционности крови;

— *анти-HBe* при остром гепатите появляются в крови на 2—3 нед желтушного периода, т. е. в сравнительно ранние сроки и сохраняются обычно на протяжении 2—5 лет, хотя иногда лишь в течение нескольких месяцев. Сероконверсия, т. е. смена HBeAg на анти-HBe свидетельствует о резком снижении активности инфекционного процесса.

Сочетанный контроль за всем комплексом маркеров HBV позволяет наиболее полно и надежно охарактеризовать фазу течения инфекционного процесса (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Схема обследования больных вирусными гепатитами на маркеры вирусов

Диагноз	При поступлении	При выписке	Дополнительные обследования по показаниям
Вирусный гепатит	С целью верификации: HBsAg, HAV, IgM анти-HBc, анти-HBc IgM, HBeAg, анти-HCV		
Вирусный гепатит неверифицированный: а) при несложном течении и нормализации клинико-биохимических показателей; б) при осложненном течении и сохранении клинико-биохимических признаков активной инфекции		HBsAg, анти-HBe, анти-HBc, анти-HAV	HBsAg, анти-HBe, анти-HBc, анти-HAV
Вирусный гепатит В верифицированный: а) при неосложненном течении, нормализации клинико-биохимических показателей; б) при осложненном течении, отсутствии положительной динамики клинико-биохимических показателей на 2—3 мес болезни		HBsAg	HBsAg, анти-HBe, HBeAg, анти-HBc
Вирусный гепатит В верифицированный у беременных (в том числе носительство HBAg)	HBeAg, анти-HBc IgM	HBsAg, HBeAg, анти-HBc	

Окончание табл. 4.6

Диагноз	При поступлении	При выписке	Дополнительные обследования по показаниям
Хронический вирусный гепатит В (верифицированный) — при прогрессирующем течении (в период клинико-биохимического обострения и 1 раз в 2—3 мес)	HBeAg, анти-HBc IgM	HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBe	HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBe, анти-HAV

При остром гепатите В в 80—90 % случаев HBsAg удается выявить в инкубационном периоде, начиная с 3—5-й недели заражения. В среднем антиген циркулирует в крови 70—80 дней. Исчезновение HBsAg в первые дни желтухи с появлением антиHBs — плохой прогностический признак. При хроническом гепатите В HBsAg может циркулировать в крови больного на протяжении многих лет. Для дифференциальной диагностики острой и хронической инфекции используют тест на IgM-антитела к нуклеоидному антигену (IgM анти-HBc), которые обнаруживаются лишь при острой инфекции.

Правильный анализ результатов выявления маркеров HBV позволяет дифференцировать фазы течения HBV-инфекции (табл. 4.7). Например, титр анти-HBc и/или класс иммуноглобулинов анти-HBc позволяет дифференцировать стадию выздоровления, персистирующее носительство и хроническую инфекцию.

Таблица 4.7

Трактовка результатов выявления маркеров вирусного гепатита В (Мукомолов С. Л., 1998)

Клиническая форма, период инфекции	Серологические маркеры					
	HBeAg	анти-HBs	анти-HBc общие	IgM анти-HBc	HBeAg	анти-HBe
Острый ВГВ, ранняя форма	+	–	+	+	+	–
Острый ВГВ, поздняя форма	+/–	–/+	+	+ (высокий титр)	–	+
Острый ВГВ, период реконвалесценции	–	+	+	+/– (низкий титр	–	+
Состояние после перенесенного острого ВГВ	–	+	+	–	–	+/–

Окончание табл. 4.7

Клиническая форма, период инфекции	Серологические маркеры					
	HBeAg	анти-HBs	анти-HBc общие	IgM анти-HBc	HBeAg	анти-HBe
Хронический вирусный гепатит В	+/–	–/+	+	+ (низкий титр	+/–	+/–
Состояние после вакцинации против ВГВ	–	+	–	–	–	–

Так как современные методы определения HBsAg, в том числе ИФА, имеют порог чувствительности, при наличии клинических признаков гепатита и отрицательном результате на HBsAg необходимо исследовать другие маркеры HBV. Наличие HBsAg в крови свидетельствует о присутствии вируса гепатита В в печени и с большой вероятностью в крови. Но не всегда сыворотка с HBsAg может содержать вирус гепатита В. В ряде случаев ДНК вируса встраивается в ДНК гепатоцита не полностью, а частично, только тем участком, который кодирует синтез HBsAg. В этих случаях синтезируются HBsAg без других компонентов вириона (т. е. без других антигенов). Считают, что такая ситуация возникает при здоровом носительстве HBsAg.

Наличие антител к HBc класса IgM (анти-HBV IgM) является свидетельством активной репликации вируса и острой инфекции. Выявляются они через 1—2 нед после обнаружения HBsAg и сохраняются на протяжении 2—18 мес. В 5—20 % у больных острым гепатитом В анти-HBc IgM являются единственным серологическим маркером инфекции. При хроническом вирусном гепатите В анти-HBc IgM могут быть выявлены у некоторых больных в меньших титрах, чем при острой инфекции, однако титр антител не коррелирует с тяжестью болезни.

Обнаружение антител к HBsAg (анти-HBs) свидетельствует о ранее перенесенной инфекции или о наличии поствакцинальных антител. Они появляются в период реконвалесценции, через 4 нед после исчезновения HBsAg, достигая максимальной концентрации через 1—2 года, с последующем постепенным снижением уровня, недоступного выявлению современными методами. В некоторых случаях антитела к поверхностному антигену могут циркулировать пожизненно. Появление анти-HBs на фоне клинического улучшения у больного гепатитом В является хорошим прогностическим признаком.

Антитела к HBcAg класса IgG (анти-HBc IgG) появляются практически одновременно с анти HBc IgM, они сохраняются пожизненно у всех переболевших гепатитом В. Примерно у 95 % HbsAg-носителей наряду с HBsAg циркулируют и анти-HBc IgG. HBe-Ag ассоциируется с высокой инфекционностью крови, свидетельствуя об активной репликации HBV. Выявление HBeAg в течение двух и более месяцев служит прогно-

стическим признаком развития хронического гепатита. У большинства больных хроническим гепатитов с высокой активностью процесса HBeAg сохраняется в течении нескольких лет. Анти-HBe появляются в крови после элиминации HBeAg и завершения репликации вируса. К концу 9-й недели острого периода гепатита В более 90 % больных имеют анти-HBe. В период реконвалесценции анти-HBe могут исчезать.

Считается, что у больных хроническим вирусным гепатитом В наличие HBeAg является маркером активности процесса, а при наличии анти-HBe активности поражения печени нет. Появление анти-HBe может иметь неблагоприятное прогностическое значение в остром периоде ВГВ при тяжелых формах.

Обнаружение методом ПЦР ДНК вируса гепатита В свидетельствует о наличии вируса гепатита В. В первую неделю острого гепатита В она регистрируется практически у всех больных. ДНК-полимераза вируса гепатита В в сыворотке крови указывает на активную репликацию вируса в гепатоцитах больного.

Клиническая картина острого гепатита В

В зависимости от характера течения, выраженности проявлений болезни, фазы вирусной инфекции, глубины морфофункциональных нарушений, осложнений и исходов заболевания различают несколько клинико-морфологических вариантов и форм гепатита В.

I. По цикличности течения:

А — циклические (самолимитирующиеся), острые формы:

— острый вирусный гепатит с преобладанием цитолитического компонента,

— острый вирусный гепатит с преобладанием холестатического синдрома,

— затяжная форма вирусного гепатита В,

— холестатический вирусный гепатит В;

Б — ациклические формы:

— молниеносный (фульминантный) гепатит В,

— хронический гепатит В.

По степени активности процесса:

— с минимальной активностью (так называемое хроническое вирусоносительство и хронический персистирующий гепатит В);

— со слабо выраженной активностью;

— с умеренно выраженной активностью;

— с высокой активностью процесса фазы вирусной инфекции:

- репликативная,
- интегративная.

Ведущие синдромы:

- цитолитический,
- холестатический.

II. По степени выраженности симптомов:

— субклиническая,

— стертая, безжелтушная, желтушная.

III. По степени тяжести заболевания: легкая, средней тяжести, тяжелая.

IV. По осложнениям:

— специфические осложнения:

- острая печеночная недостаточность,
- геморрагический синдром,
- портальная гипертензия,
- отечно-асцитический синдром,
- обострения и рецидивы гепатита В;

— неспецифические осложнения:

- суперинфекция (вирусная, бактериальная) активизация эндогенной инфекции (вирусно-бактериально-грибковая ассоциация),
- обострение сопутствующих заболеваний.

V. По исходам:

— выздоровление:

- полное,
- с остаточными явлениями;

— смерть, как следствие:

- острой печеночной недостаточности,
- цирроза печени,
- гепатоцеллюлярного рака.

Острый гепатит В может протекать как с клиническими проявлениями (желтушный и безжелтушный варианты), так и без них (инаппарантный вариант). Характерной особенностью HBV-инфекции является наличие хронического (иногда пожизненного) вирусоносительства и HBsAg-носительства.

У новорожденных и детей вирусный гепатит преимущественно (в 90—95 %) протекает бессимптомно, без классической желтухи, но в 70—90 % случаев приводит к хроническому носительству вируса, в 35—50 % к хроническому гепатиту. У взрослых в 1/3 случаев имеют место желтушные формы острого гепатита В, риск хронизации инфекции у взрослых ниже (6—10 %). По всей видимости, это связано с совершенством и зрелостью иммунной системы, ибо на настоящий момент доказано, что при нормально функционирующей иммунной системе ярче выражена клиника гепатита, но ниже риск перехода инфекции в хроническую форму.

По мнению ряда исследователей, число носителей в 100—200 раз превышает число больных с диагностированной манифестной формой HBV-инфекции.

Острая (циклическая) форма

Наиболее частая среди манифестных форм болезни. В ее течении выделяют четыре периода: инкубационный, продромальный (преджелтушный), разгара (желтушный) и реконвалесценции.

Инкубационный период при гепатите В колеблется от 6 нед до 6 мес, в среднем 60—120 дней.

Продромальный период длится в среднем 4—10 дней, иногда укорачивается или удлиняется до 1 мес. Для него характерны астеновегетативный, диспепсический, артралгический и смешанные синдромы. В последние дни этого периода увеличиваются размеры печени и часто селезенки, появляются первые признаки нарушения пигментного обмена в виде холурии, обесцвечивания кала и иногда кожного зуда. У некоторых больных отмечаются уртикарный дерматит, васкулит, у детей описан папулезный акродерматит.

При лабораторном обследовании больных в моче обнаруживаются уробилиноген, а иногда и билирубиновые тела. В крови повышается активность АлАТ, обнаруживается HBsAg, нередко HBeAg и IgM-анти-HBc.

Желтушная форма

Продолжительность *периода разгара* составляет 2—6 нед с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев при затяжном течении болезни. Клинические проявления безжелтушной формы совпадают с таковыми в продромальном периоде. В желтушном периоде различают фазы нарастания, максимального развития и угасания симптомов.

Желтушность вначале выявляется на слизистых оболочках полости рта (небо, уздечка языка) и склерах, а затем быстро распространяется на лицо, туловище и конечности. Интенсивность желтухи нередко соответствует степени тяжести болезни, при тяжелых формах она может приобретать «шафранный» оттенок. Желтуха также проявляется потемнением мочи (до цвета относительно темного пива) и обесцвечиванием (до белого цвета) кала. Как правило, первыми желтуху обнаруживают знакомые пациента по изменению цвета белков глаз с белого на лимонно-желтый. В некоторых случаях желтуха начинается с потемнения мочи и обесцвечивания кала.

В этот период наблюдаются и обычно прогрессируют симптомы интоксикации в виде слабости, раздражительности, нарушения глубины сна и его продолжительности, снижения аппетита, тошноты и рвоты.

Больных беспокоят чувство тяжести или распирания в эпигастральной области и в правом подреберье, особенно после еды, обусловленные растяжением капсулы печени. Реже наблюдаются острые приступообразные боли, возникновение которых связано с поражением желчных путей, перигепатитом, иногда кровоизлияниями в капсулу или развивающейся гепатодистрофией.

У 1/3 больных отмечается зуд кожи, интенсивность которого не всегда коррелирует с интенсивностью гипербилирубинемии. Язык длительное время обложен серым или желтоватым налетом, суховат. Пальпация живота чувствительна или болезненна в области печени и селезенки.

У большинства больных отмечается гепатомегалия, степень выраженности которой обычно соответствует тяжести болезни. Поверхность печени гладкая, консистенция плотноэластическая. Нередко значительнее увеличивается левая доля печени.

Уменьшение размеров печени при одновременном нарастании желтухи и интоксикации (рвота, слабость, сонливость) может указывать на развитие острой печеночной недостаточности и является прогностически неблагоприятным симптомом.

Плотная консистенция печени, сохраняющаяся после угасания основных симптомов болезни, может свидетельствовать о хроническом течении заболевания.

Увеличение селезенки наблюдается в первой декаде желтушного периода у 25—30 % больных.

В этот период выявляются артериальная гипотензия, наклонность к брадикардии, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке, обусловленные ваготоническим эффектом желчных кислот.

Поражение нервной системы характеризуется головной болью, сонливостью в дневное время и бессонницей по ночам, раздражительностью или эйфорией.

Период угасания желтухи сопровождается уменьшением проявлений интоксикации при сохранении астеновегетативного синдрома.

В *период реконвалесценции*, продолжающийся 2—12 мес, иногда и более, симптомы болезни постепенно угасают, но довольно долго могут сохраняться незначительные отклонения функциональных печеночных тестов, астения, вегетативные расстройства, ощущение дискомфорта в правом подреберье.

Степень выраженности клинико-функциональных нарушений обычно соответствует форме тяжести болезни. Течение вирусного гепатита В утяжеляют такие заболевания, как сахарный диабет, язвенная болезнь, системные заболевания крови, прием наркотиков, тяжелые физические нагрузки и др. Среди госпитализированных в стационар больных острым вирусным гепатитом В (госпитализируются в основном больные желтушной формой гепатита) преобладает средне-тяжелая форма болезни:

— легкая форма — 13 %;
— средне-тяжелая — 72 %;
— тяжелая форма — 15 %.

При легкой форме гепатита В явления интоксикации непродолжительны и минимальны, желтуха кратковременна (1—2 нед) и мало выражена (билирубинемия до 80—100 мкмоль/л), активность АлАТ умеренно повышена, диспротеинемия незначительна.

Для формы средней тяжести характерны умеренная выраженность признаков интоксикации, яркая и более продолжительная желтуха (билирубинемия до 200—250 мкмоль/л), иногда геморрагии в виде петехий и кровоизлияний в местах инъекций, более значительное отклонение других функциональных проб печени, но зависимость активности АлАТ от тяжести болезни выявляется непостоянно.

Тяжелая форма болезни характеризуется резко выраженными симптомами интоксикации в виде недомогания, адинамии и вялости

больных, отсутствия аппетита или полного отвращения к пище и даже к ее запаху. У многих больных отмечаются постоянная тошнота и повторная рвота, наблюдается инсомния, иногда эйфория. Частым проявлением тяжелой формы гепатита является геморрагический синдром в виде носового кровотечения, петехий на коже и геморрагий в местах инъекций, может наблюдаться желудочно-кишечное кровотечение, у женщин — метрорагии.

Функциональные пробы печени значительно изменены (высокая степень билирубинемии, диспротеинемии и ферментемии), нередко снижается уровень факторов свертывания крови.

Стертые и безжелтушные формы гепатита обычно выявляются в ходе эпидемиологического и лабораторного обследования.

Безжелтушная форма

При безжелтушной форме гепатита изменения печени по сравнению с острой циклической формой выражены меньше. Печень несколько увеличена, с закругленным краем и гладкой поверхностью, слегка дряблована, обычного цвета. Макроскопически при лапароскопии иногда находят картину *большой красной печени*. Гистологически выявляется: баллонная дистрофия гепатоцитов, изредка встречаются тельца Каунсильмена, некроз отдельных гепатоцитов. Довольно выражена пролиферация купферовских клеток, в меньше степени проявляются воспалительные лимфо-макрофагальные и нейтрофильные инфильтраты, холестаз отсутствует.

Фульминантная форма

При фульминантном (некротическом, молниеносном) течении гепатита макроскопически печень, особенно ее левая доля, уменьшается в размерах, становится дряблой, с морщинистой капсулой и острым краем. Морфологически выявляется мультилобулярный некроз паренхимы печени. При микроскопическом исследовании гепатоциты определяются лишь в сохранившейся паренхиме по периферии долек, они в состоянии гидропической или баллонной дистрофии. Обнаруживаются *мостовидные* (от центральной вены до портального тракта) или *массивные некрозы печени.* Среди некротических масс встречаются тельца Каунсильмена, скопления звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Весьма выражен стаз желчи в капиллярах. При рассасывания некротизированной ткани печени на желтом фоне возникает крапчатость ярко-красного цвета, обусловленная расширением кровеносных сосудов, позднее определяются обширные поля темно-красного цвета. На месте некротизированной ткани печени выявляются разрастания соединительной ткани, среди которой могут образовываться ложные желчные протоки. Если больные не погибают в остром периоде от печеночной комы, у них формируется хронический гепатит, цирроз (постнекротический крупноузловой цирроз печени).

Холестатическая форма

Холестатическая форма гепатита В встречается у 5—15 % больных, преимущественно у лиц пожилого возраста. Она характеризуется развитием стойкого синдрома внутрипеченочного холестаза при слабой выраженности синдрома цитолиза. Клинически эта форма проявляется интенсивной и продолжительной желтухой, нередко приобретающей застойный, зеленоватый оттенок, кожным зудом, длительной ахолией стула и холурией, значительным увеличением печени, при этом у части больных обнаруживается увеличенный желчный пузырь (как при симптоме Курвуазье). Общетоксический синдром выражен умеренно, чаще не соответствует степени гипербилирубинемии. Развитию этой формы может способствовать прием алкоголя, особенно в продромальном периоде, ряда лекарственных средств (противотуберкулезные препараты, «большие транквилизаторы», тетрациклиновые производные, гестагены и т. д.), сопутствующие хронические заболевания (например, сахарный диабет и др.).

У части больных (15—20 %) гепатит В приобретает затяжное течение. Несмотря на длительную желтушную фазу болезни (в течение нескольких месяцев), по клинико-лабораторным и морфологическим параметрам затяжной гепатит мало отличается от типичной острой, циклической формы болезни (морфологически нередко выявляется «лобулярный гепатит»).

Гепатит В у беременных нередко протекает более тяжело, особенно во второй половине беременности, осложняясь острой печеночной недостаточностью или нарушением беременности (отслойка плаценты, гибель плода и др.).

Осложнениями острого вирусного гепатита В могут быть острая печеночная недостаточность (ОПН в 0,8—1 % случаев), массивный геморрагический синдром, обострения и рецидивы болезни (в 1—1,5 % случаев), поражение желчных путей, вторичная бактериальная инфекция (пневмония, холангит, холецистит и др.). Смерть редко наступает после острого заболевания и наблюдается при редкой, крайне тяжелой молниеносной форме инфекции. С большей вероятностью смерть может наступить через 35—40 лет, в результате первичного рака печени, 60—70 % случаев которого является следствием хронического гепатита В.

Печеночная кома

Основной причиной смерти при острых формах гепатита является печеночная кома, наблюдаемая в основном при гепатите В.

Проведенный нами анализ клинической картины острого гепатита В показал, что у 86,6 % больных заболеваний носит циклическое течение, а у 13,4 % приобретает затяжное течение. Легкие формы принимают затяжное течение в 2,2 %, средне-тяжелое — в 4,1 % и тяжелое в 12,4 %. Холестатический вариант встречается не так уж часто, из госпитализированных по поводу острого вирусного гепатита больных в стационар этот вариант диагностировали в 7,65 % случаев. Чаще

холестатический вариант болезни развивается у больных вирусным гепатитом В.

Комплекс морфо-функциональных и клинических проявлений патологического процесса печени французской школой гепатологов обобщен в виде синдромов: синдром цитолиза, экскреторно-билиарный синдром, мезенхимально-воспалительный синдром. Ведущее место в развитии морфологических изменений занимает синдром цитолиза. Синдром цитолиза определяет морфологическую характеристику вирусного гепатита — белковую дистрофию гепатоцитов. С ним связаны характерные для болезни биохимические сдвиги, например, гиперферментемия. В определенных условиях синдром цитолиза обусловливает прогрессирование дистрофического процесса с развитием острого или подострого некроза печени с клиникой печеночной комы.

Гибель более 60 % печеночных клеток всегда завершается летальным исходом, а при сохранении 40—50 % клеток еще можно рассчитывать на выздоровление [Огай Е. А., Белозеров Е. С., 1995].

Первенствующим и наиболее ярким симптомом развития печеночно-клеточной комы является нарушение деятельности нервной системы, что в первую очередь связано с токсическим влиянием продуктов измененного метаболизма. Развивается печеночная кома обычно при тяжелом течении вирусного гепатита, однако, известны случаи ее развития в преджелтушном периоде заболевания и при безжелтушных формах.

Мы изучили влияние возраста на тяжесть течения острого гепатита В. Сопоставление выявило отчетливое нарастание тяжелых форм с возрастом больного. Поэтому и летальность от вирусного гепатита В в значительной степени зависит от возраста больных (рис. 4.3). При этом, как показал анализ, в 92,5 % случаев причиной смерти явилась печеночная кома (для анализа мы взяли только эту группу больных), в 2,1 % непосредственной причиной смерти послужил геморрагический синдром, когда на фоне тяжелого течения вирусного гепатита развилось профузное желудочно-кишечной кровотечение без картины печеночной комы. У остальных погибших причиной послужили присоединившиеся патологии: острый панкреатит, хирургические осложнения.

Острый некроз печени в одних случаях развивается еще до появления желтухи или нарастает одновременно с ней. Иногда у больного в прекоме желтушное окрашиванием кожи и слизистых едва видно на глаз, но по мере нарастания гепатаргии растет желтуха. Однако чаще признаки острого некроза печени появляются на высоте клинических проявлений вирусного гепатита. В отдельных случаях кома развилась в периоде обострения болезни. Как правило, в подобных ситуациях можно обнаружить провоцирующий фактор.

Как показал анализ, течение печеночной комы может быть: а) медленным, когда продромальный период длится несколько дней или даже 1—2 нед, период прекомы — несколько часов, иногда 1—2 дня с выраженными мозговыми явлениями (резкая головная боль, бред, психомоторное возбуждение) и сопорозным состоянием, чередующимся с возбуждением. Период глубокой комы характеризуется патологическими пирамидными и экстрапирамидными симптомами, развитием менингеальных явлений, непроизвольным мочеиспусканием, расстройством дыхания и сердечно-сосудистой деятельности и отсутствием реакций зрачков на свет; б) острым — в этих случаях продромальный период продолжается 1—3 ч, острое начало коматозного состояния с бредом, возбуждением и рвотой продолжается несколько часов, глубокая кома приводит к летальному исходу через 1—3 дня.

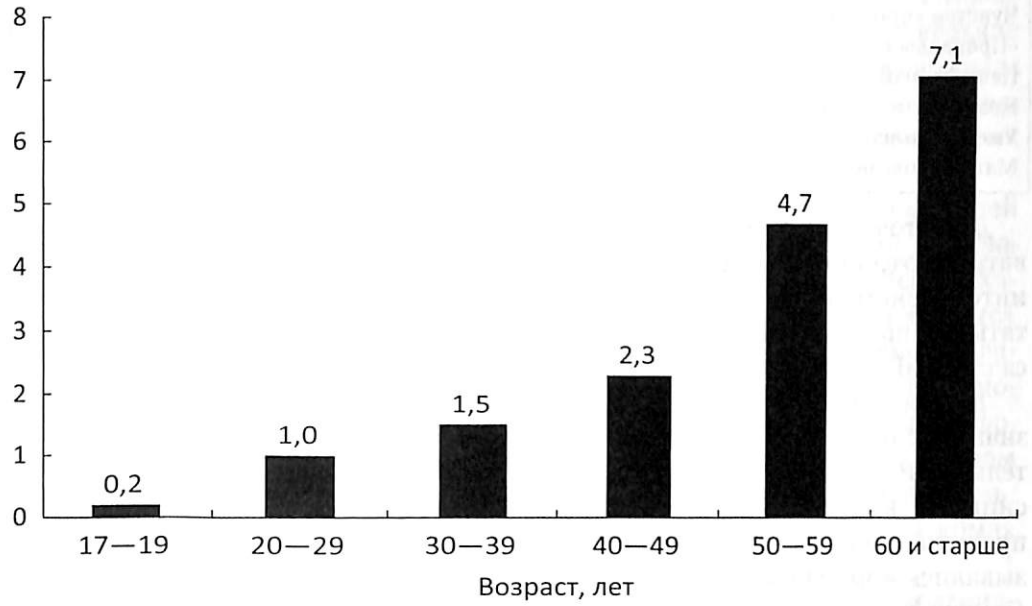


Рис. 4.3. **Летальность (%) при остром гепатите В в различных возрастных группах**

У всех больных тяжелой формой вирусного гепатита В с признаками острого некроза печени прослеживались три стадии: первая стадия — прекомы, при которой больные еще в сознании, но отмечалась адинамия, сонливость, нередко временами появлялась неадекватная реакция на окружающее. Уже в этот период отмечалось несоответствие тяжести болезни размерами увеличения печени. Чаще печень была мягкая при пальпации, тестоватой консистенции, незначительно выступала из-под реберья. У части больных ее не удавалось пропальпировать. Примерно в половине случаев больных вирусным гепатитом в 1-й стадии прекомы удалось вылечить при своевременном и полноценном лечении.

Как правило, диагноз массивного некроза печени ставился уже в фазе прекомы, наиболее характерные симптомы которой представлены в табл. 4.8. Вторая стадия — надвигающейся комы, по сути дела это продолжающаяся прекома на грани перехода в кому. На фоне прогрессивно нарастающей интоксикации больной теряет пространственную

и временную ориентацию. У больных нарастала сонливость, или наоборот больные были возбуждены, эйфоричны. Прогрессивно уменьшалась в размерах печень. У большинства больных именно во второй фазе отмечался печеночный запах изо рта.

Таблица 4.8

Симптомы прекомы

Симптомы	Частота, %
Головокружение	92,8
Сонливость днем	47,2
Резкая адинамия	93,8
Чувство «провалов»	51,6
«Провалы» в памяти	34,8
Печеночный запах при дыхании	99,2
Неадекватное поведение	100
Уменьшение размеров печени	100
Мягкая болезненная печень при пальпации	99,2

Достаточно интенсивное лечение позволило часть больных вылечивать и в этой стадии острого некроза печени. Опыт работы отделения интенсивной терапии по лечению подобных больных позволяет считать, что шансы на выздоровление остаются до тех пор, пока не появится стойкий геморрагический синдром.

Третья стадия — кома с характерной для нее полной потерей сознания, с постепенным исчезновением рефлексов и болевой чувствительности. У больных появлялся или прогрессировал геморрагический синдром, в виде профузного желудочного кровотечения. Зрачки, как правило, расширены, отсутствовала реакция зрачков на свет, не вызывались корнеальные рефлексы, дыхание становилось прерывистым (дыхание «Куссмауля»).

Печеночно-клеточная кома при вирусном гепатите в отдельных случаях может сочетаться с возникновением отечно-асцитического синдрома.

Поражения сердца и сосудов проявляются закономерно наблюдаемыми при коме тахикардией и гипотонией. При печеночно-клеточной коме описан гепато-кардиальный синдром, проявляющийся так называемой энергетически-динамической сердечной недостаточностью, вызываемой нарушением обмена веществ в миокарде, или, иными словами, нарушением сокращения сердечной мышцы. Признаком этого синдрома служит появление феномена «стук дятла» (сейчас же после первого тона следует второй тон), на ЭКГ находят удлинение интервала Q—T с широким зубцом T, на фонокардиограмме — преждевременное появление второго сердечного тона (ускоренное опорожнение сердца).

Поражение легких в стадии комы проявляется присоединением пневмонии, а иногда и развитием отека легких.

В прекоме примерно в половине случаев пациенты жалуются на боли в правом подреберье, иногда на ощущение распирания в правом подреберье, иногда на тупые, ноющие боли, редко — на резкие боли, напоминающие желчную колику, что иногда служит поводом к ненужной лапаротомии. Причиной болей может явиться аутолиз печени, а на ранних стадиях — отек, полнокровие, вызывающее растяжение глиссоновой капсулы.

Четкую динамику претерпевают размеры печени. При остром массивном некрозе обращает на себя внимание темп уменьшения размеров печени: иногда вечером находят еще характерное для вирусного гепатита увеличение размеров органа, а уже на следующее утро не удается прощупать его нижнюю границу. Поскольку развивающийся метеоризм оттесняет печень кверху, чтобы иметь правильное представление о размерах печени, очень важно перкуторно определить ее верхние и нижние границы. Еще до уменьшения размеров печени тревожным симптомом служит появление тестовидной консистенции органа, а также усиление чувствительности или появление болезненности печени при ее пальпации.

Максимальной выраженности достигают изменения показателей функциональных проб печени. В крови выявляется высокий уровень билирубина главным образом за счет связанной фракции. Весьма характерным симптомом острого массивного некроза печени является билирубино-ферментная диссоциация: при нарастании в крови содержания билирубина уровень активности индикаторных и печеночно-специфических ферментов снижается, иногда до нормальных цифр. Вероятно, снижение активности ферментов в сыворотке при остром массивном некрозе — следствие уменьшения синтеза белков в результате разрушения печеночной паренхимы. При молниеносных комах может сохраняться повышенная активность ферментов.

Существенных сдвигов достигают изменения показателей коллоидных реакций — тимоловой и сулемовой. Из других нарушений белкового обмена необходимо отметить повышение содержания в сыворотке крови аммиака, остаточного азота, причем в далеко зашедших случаях снижается уровень мочевины.

У всех больных при лабораторном обследовании выявляется нарушение кислотно-щелочного равновесия, в основном развивается суб- или декомпенсированный метаболический алколоз. Во всех случаях выявлена гипонатриемия, у всех больных — снижение уровня калия в эритроцитах, а также повышение содержания молочной и пировиноградной кислот в крови. У большинства больных наблюдалась гипераммониемия.

Исход острого гепатита В

У 90—95 % больных острым гепатитом В наступает выздоровление с элиминацией HBV. У остальных больных имеет место хронизация процесса в виде хронического вирусного гепатита В в фазе интеграции или репликации, прогрессирующих фиброзных изменений ткани пече-

ни, переходящих нередко в цирроз или к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Хронизация процесса имеет место у 5 % случаев и, в основном, у мужчин.

Лечение острого гепатита В

Лечение при остром гепатите В осуществляется только в условиях инфекционного стационара. Учитывая высокий показатель выздоровления (90—95 %), противовирусное лечение не показано за исключением больных с тяжелой формой, осложненной печеночной комой, которым назначают аналоги нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир) длительностью курса терапии не менее 3 мес после сероконверсии к анти-HBs и 12 мес после HBe-сероконверсии в отсутствие потери HBsAg. Больным противопоказаны препараты интерферона.

Пациентам с выраженным диспептическим синдромом, нарастанием интоксикации, развитием холестатического синдрома проводится дезинтоксикация путем введения растворов глюкозы и солевых растворов.

В целях профилактики или угрозы развития бактериальных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта показана терапия антибиотиками широкого спектра действия. Пациентам с клиникой холестатического синдрома в целях уменьшения кожного зуда назначают урсодезоксихолевую кислоту, адеметионин внутривенно или внутримышечно.

Лечение больных с тяжелой формой гепатита, осложненного печеночной комой, осуществляется в отделении интенсивной терапии. В случае появлении симптомов отека мозга больного переводят в режим искусственной вентиляции легких. Для лечения печеночной энцефалопатии показан L-орнитин-L-аспартат. Поддержание адекватного внутрисосудистого объема больным с острой печеночной недостаточностью показаны инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20 % раствора альбумина.

В отличие от прошлых лет, в настоящее время кортикостероиды не рекомендуются, так как они не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Диспансерное наблюдение за переболевшими

Переболевшие гепатитом В подлежат диспансерному наблюдению не менее 12 мес.

Обследование на наличие антигена проводится сразу по выявлении, через 3 мес, а затем 2 раза в год до снятия с учета. Параллельно с исследованием крови на наличие австралийского антигена определяют активность АлАТ, АсАТ, содержание билирубина, проводят сулемовую и тимоловую пробы. Снятие с учета возможно после пятикратного отрицательного анализа в течение наблюдения.

Если антиген обнаруживается более 3 мес, то такие носители расцениваются как хронические с наличием у них в большинстве случаев хронического инфекционного процесса в печени. В этом случае требуют они требуют наблюдения, как больные хроническим гепатитом. Больных хроническим персистирующим гепатитом обследуют 1 раз в 6 мес, хроническим активным гепатитом — первые 3 мес 1 раз в нед, затем 1 раз в месяц. Проводят клиническое обследование, определяют содержание билирубина в крови, активность АлАТ, проводят сулемовую и тимоловую пробы, определяют протеинограмму.

В медицинской документации делается отметка о носительстве антигена, которая в обязательном порядке выносится в качестве сопутствующего диагноза при направлении данного лица на стационарное лечение, в санатории и дома отдыха, санацию зубов, на лабораторное обследование и др.

Снятие носителя с учета допускается только после пятикратного отрицательного результата исследования на наличие HB-антигена на протяжении года с интервалом 2—3 мес.

Профилактика гепатита В

Предупреждение распространения HBV-инфекции включает меры специфической и неспецифической профилактики. Для снижения заболеваемости посттрансфузионным гепатитом В вся кровь подлежит обязательному тестированию на наличие HBsAg. Доноры, у которых обнаружена HBsAg, отстраняются от донорства. А взятая у них кровь подлежит обязательному уничтожению.

Вакцинация населения является эффективным средством профилактики гепатита В и снижения частоты возникновения первичного рака печени.

В России вакцинация против гепатита В введена в календарь профилактических прививок в 1996 г. С помощью вакцинации удается снизить заболеваемость гепатитом В в 30 раз, а риск у новорожденных заболеть гепатитом В от матерей-носителей вируса уменьшается в 20 раз. Тем не менее, предложение ВОЗ ликвидировать гепатита В к 2010 г. не увенчалось успехом. Цель может быть достигнута лишь при массовой вакцинации и интенсивной терапии больных хроническими формами гепатита В.

4.3. Острый гепатит С

Вирусный гепатит С (синоним — гепатит вирусный ни А ни В с парентеральным механизмом передачи возбудителя, HCV-инфекция) — антропонозная вирусная инфекционная болезнь с преимущественным поражением печени. В странах с хорошей противоэпидемической службой и внедренной вакцинопрофилактикой гепатита В на гепатит С приходится более 90 % всех случаев гепатита, развивающихся после

переливаний крови. Более чем у половины из заболевших гепатитом С в острой форме заболевание переходит в хронический гепатит, который при прогрессировании патологического процесса приводит к циррозу или раку печени: среди лиц, у которых не менее 20 лет выявляются маркеры вируса гепатита С, каждый пятый имеет хронический гепатит, цирроз, а каждый 20-й — рак печени. Природный резервуар вируса не известен, но установлено, что кроме человека гепатитом С болеют только шимпанзе. Предполагается, что вирус проник в человеческую популяцию около 300 лет назад, но резкий подъем заболеваемости приходится на конец XX столетия. Число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) по разным источникам в мире составляет 200—500 млн человек. Большинство из них до определенного времени являются скрытыми носителями HCV. В разных регионах мира инфицированность населения вирусом, по данным обследования, составляет от 0,5—3 % общей численности населения (США, Западная Европа) до 4—20 % (Африка, Азия, Восточная Европа), что связано как с различной доступностью диагностических систем последнего поколения, так и чрезвычайной неоднородностью HCV.

У 65—85 % заболевших остром гепатитом С развивается хроническая инфекция, при которой вирус сохраняется в организме в течение десятков лет.

Об актуальности проблемы свидетельствует тот факт, что по оценкам экспертов на начало XXI столетия число людей, умерших вследствие заболевания гепатитом С, превосходит число умерших от ВИЧ-инфекции.

В нашей стране актуальность вирусного гепатита С резко возросла в связи с эпидемией инъекционной наркомании, начавшейся на рубеже веков среди молодежи. На конец столетия в Москве 95 % больных гепатитом С — лица в возрасте до 30 лет, 98 % больных хроническим гепатитом С (ХГС) в эпидемиологическом анамнезе имели злоупотребление инъекционными наркотиками.

О существовании вирусного гепатита С, как этиологически самостоятельного заболевания, впервые было предположено А. Принцем (1974). При обследовании 204 больных, получивших гемотрансфузии в связи с кардиохирургическими вмешательствами, автор выявил, что в течение 6 мес после гемотрансфузии у 51 больного развился посттрансфузионный гепатит, причем в 71 % случаев, отсутствовали серологические маркеры гепатита В. Серологические исследования и эпидемиологический анамнез позволили исключить у них гепатит А и цитомегаловирусную инфекцию. Выявленное заболевание получило название посттрансфузионного вирусного гепатита «ни А ни В» с парентеральным путем передачи.

Вирус гепатита С за счет появления мутантов обусловливает многосистемность поражения, клинику внепеченочных проявлений, в связи с чем гепатит С нельзя рассматривать только как болезнь печени, а следует — как системную генерализованную инфекцию.

Этиология

В 1989 г. Майкл Хаутон (Michael Houghton) и соавторы идентифицировали вирус гепатита С, который в группе вирусных гепатитов ни А ни В с парентеральным механизмом передачи имеет наибольший удельный вес. Благодаря многолетним исследованиям группе M. Houghton удалось сконструировать искусственный рекомбинантный антиген вируса и на этой основе разработать первую тест-систему для прямой индикации специфических антител методом ИФА.

Вирус гепатита С (HCV) представляет собой сферическую частицу, состоящую из нуклеокапсида, окруженного белковолипидной оболочкой. HCV находится в сыворотке крови низкой концентрации; это затрудняет его выделение и изучение. По сравнению с HBV HCV менее устойчив к физико-химическим воздействиям.

Еще в первые годы изучения HCV-инфекции появилась информация о том, что существует выраженная гетерогенность геномов штаммов HCV, выделенных в разных странах, от разных людей и даже от одного и того же человека.

У вируса гепатита С очень маленький геном, в нем всего один ген, в котором зашифрована структура девяти белков. Между 5' и 3' терминальными участками генома вируса располагаются структурные и неструктурные гены, кодируемые геномом вируса. Эти белки участвуют в проникновении вируса в клетку, в создании и сборке вирусных частиц и в переключении на себя некоторых функции клетки. Три белка вируса, участвующие в формировании вирусной частицы, называются структурными, остальные шесть белков выполняют разные ферментативные функции и называются неструктурными. К структурным наряду с белками сердцевины (cor-антиген) относят и гликопротеины оболочки. Неструктурную область представляет комплекс белков с ферментативной активностью. К каждому из этих структурных и неструктурных белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Вариабельность их соотношения определяет существование разных серотипов. Таксономический анализ выявил принадлежность HCV к семейству *Flaviviridae*.

Основной структурный белок — С (cor), входящий в состав нуклеокапсида имеет молекулярную массу p21 — 33 kDa, играет важнейшую роль в сборке вируса, регуляции синтеза вирусной РНК, он может нарушать иммунный ответ инфицированного человека. Два других структурных белка являются белками оболочки вируса и представляют собой гликопротеиды Е1 (оболочечный белок 1 — 31 kDa) и Е2 (оболочечный белок 2 — 70 kDa). Белки Е1 и Е2 образуют комплекс, главными функциями которого являются обеспечение связывания вируса с клеткой и проникновения в нее. Остальные белки являются неструктурными полипротеинами: NS2 (23 kDa), NS3 (70 kDa), NS4A (8 kDa), NS4B (27 kDa), NS5A (58 kDa), NS5B (68 kDa). Неструктурные белки (NS2, NS3, NS4, NS5) — ферменты, участвующие в репликации вируса.

Особенностью характеристики HCV является его генетическая неоднородность, соответствующая особенно быстрой замещаемости нуклеатидов. В результате образуется большое число разных генотипов и субтипов. Они отличаются друг от друга иной последовательностью нуклеотидов. Наиболее консервативны С-протеин, а в неструктурной области NS5-протеин и РНК-зависимая РНК-полимераза. С другой стороны, белки внешней оболочки E2/NS1 и E1 особенно вариабельны. Из шести изученных генотипов HCV (свыше 100 субтипов) свыше 90 % составляют генотипы 1а, 1в, 2а, 2в, 2с и 3а.

В последующих классификациях разграничивают 11 генотипов и субтипов HCV. В высокоспециализированных лабораториях удается выделить 30 разных субтипов HCV. Особенно много субтипов HCV регистрируется в Африке и Юго-Восточной Азии. Это косвенно подтверждает существование HCV в этих регионах уже в течение нескольких столетий. Допускают, что в Европе и Северной Америке HCV появился позже, чему и соответствует существенно меньшее число субтипов. Для клинической практики достаточно разграничивать пять субтипов HCV: 1a, 1b, 2a, 2b, 2c и 3a. Установлены существенные географические различия в распространении разных генотипов. Так, в Японии, на Тайване, частично в Китае, регистрируются преимущественно генотипы 1b, 2a, 2b. Тип 1b даже называет «японским». В США преобладает 1a — «американский» генотип. В Европейских странах преобладает генотип HCV 1a, в Южной Европе заметно возрастает доля генотипа 1b. В России чаще регистрируется генотип HCV 1b (более 70 % от общего числа случаев), считающийся наиболее опасным и плохо поддающимся лечению интерфероном, далее с убывающей частотой — 3а, 1а, 2а. Генотип 1b сочетается с более высоким уровнем виремии.

Изучение и определение генотипа HCV у больного имеет практическое и прогностическое значение.

Эпидемиология

Единственным источником инфицирования человека HCV является больной человек. Кровь и продукты крови инфицированного человека — наиболее распространенный источник HCV. Сыворотка и плазма крови заразительны начиная с нескольких нед от начала заражения человека до появления клинических признаков болезни и затем в течение ряда лет. Естественная восприимчивость людей высокая. Именно поэтому среди больных, подверженных частыми гемотрансфузиями, парентеральным введением лекарственных средств, высок удельный вес инфицированности HCV: больные гемофилией в России в прежние годы были серопозитивны в 77,6 %, антитела к вирусу выявлялись у трети больных из центра гемодиализа, у 8 % больных сифилисом, у 4 % больных сахарным диабетом. И сегодня примерно 1/4 инфицированных HCV в анамнезе указывают на переливания крови, высок процент инфицирования у лиц у групп высокого риска инфицирования вирусом (табл. 4.9). Группой высокого риска инфицирования HCV являются

больные наркоманией, которые вводят наркотики внутривенно, среди них анти-HCV обнаруживаются почти в половине случаев. Доля инфицированных вирусом среди лиц, страдающих наркоманией, колеблется значительно в разных странах и доходит до 50 % в некоторых регионах России.

Таблица 4.9

Возможные пути передачи HCV и группы высокого риска

Пути заражения	Группы высокого риска
Инъекции нестерильными иглами	Потребители внутривенных наркотических средств
Гемодиализ	Заключенные
Татуировки	Пациенты отделения гемодиализа
Повреждения кожных покровов иглами и острыми краями инструментов	Медицинские работники, работающие в контакте с иглами, острыми инструментами
Передача со слюной	Реципиенты донорской крови (если не проводится скрининг)
Перинатальный (редко)	Реципиенты донорской крови, получающие множественные трансфузии
Половые контакты (сравнительно редко)	Больные гемофилией, получавшие трансфузии факторов свертывания (если не проводился скрининг и обеззараживание)
Переливания крови (минимальный риск при скрининге донорской крови) и ее препаратов	

Считается, что риск инфицирования HCV составляет при переливании крови 55 %, при введении наркотиков внутривенно — 20 %, при гемодиализе — 12 %, при сексуальных контактах со многими партнерами — около 7 %, у медицинских работников — около 6 %. У больных в центрах гемодиализа HCV-инфекция обнаруживается не только с высокой частотой, частота выявления зависит от длительности гемодиализа: при продолжительности гемодиализа менее 1 года антитела к HCV выявляются у 10 % больных, от 1 года до 4 лет — у 14 %, от 5 до 9 лет — у 28 %, более 10 лет — у 48 %.

К группе повышенного риска инфицирования HCV относятся также лица с соматическими заболеваниями, находящиеся на лечении в стационарах в течение продолжительного времени

Показателем широты распространения вируса гепатита С служит выявление антител к нему. У доноров России и стран СНГ анти-HCV выявлялись в 2—5 % случаев, в прибалтийских странах — в 1—3 %, в Средней Азии — в 5—7 %, в Молдове — до 8—12 %. Но наиболее часто анти-HCV регистрировались у доноров с повышенным уровнем АлАТ — почти у каждого пятого.

Как традиционная, так и нетрадиционная медицина может обусловить инфицирование HCV. Например, в Японии HCV-инфекция является гиперэндемичной (выявление антител достигает 20 % населения), основной причиной столь высокой распространенности является использование нестерильных иголок в практике народной медицины (включая акупунктуру и подобные методики).

В сыворотке крови больного и вирусоносителя концентрация вируса гепатита С, как правило, невысока, значительно меньше показателей при гепатите В, и это определяет более высокую инфицирующую дозу HCV по сравнению с вирусом гепатита В. Поэтому у медицинских работников при случайных уколах использованными иглами инфицирование HCV наблюдается весьма редко (по сравнению с профессиональным заражением медработников вирусом гепатита В): сероконверсия происходит от 0 до 10 %.

В структуре посттрансфузионных гепатитов вирусный гепатит С составляет 75—90 % в развитых странах, около 50 % в России.

Помимо крови у больных вирус обнаруживается также в сперме, слюне, грудном молоке кормящих матерей. Но вертикальная передача HCV наблюдается намного реже, чем при гепатите В. Степень риска инфицирования ребенка резко возрастает при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции. Грудное вскармливание не рассматривается как фактор риска инфицирования грудных детей ввиду отсутствия РНК HCV в молоке по данным ПЦР-анализа. Зато интенсивная передача вируса выявляется среди членов семьи хронического HCV-носителя, риск инфицирования при внутрисемейных контактах в 9 раз выше, чем среди доноров. В семье HCV-носителя передача HCV может происходить сексуальным путем и чрезкожно. Возможна передача и другими путями, так у 50—60 % больных с хроническим гепатитом С выявляется РНК HCV в слюне. Клинически выраженная инфекция в семейных очагах встречается относительно редко.

Высока передача вируса в гомосексуальной популяции населения, среди мужчин, имеющих сексуальную связь с другими мужчинами: HCV обнаруживается у каждого третьего. Антитела к HCV среди пациентов венерологических клиник выявляются в 2—4 раза чаще, чем в целом в популяции.

Одинаковые пути передачи инфекций HBV, HBV/HDV и HCV могут приводить к одновременной или последовательной инфекции в различных сочетаниях. Тройная инфекция чаще имеет место у внутривенных потребителей наркотиков, но не только у них. Микст-инфекция HBV/HCV, как при остром, так и при хроническом течении не является редкой и среди других популяций, а взаимодействие этих вирусов может играть важную роль в развитии фульминантного гепатита, а также гепатокарциномы у больных хроническим гепатитом, циррозом.

Таким образом, единственным источником инфицирования человека HCV является человек. Кровь и продукты крови инфицированного человека — наиболее распространенный источник HCV. Вирус обнаруживается в сперме, слюне, грудном молоке кормящих матерей. Один из наиболее важных путей передачи вируса HCV — чрезкожные манипуляции и контакт между кровью и слизистыми оболочками. Инокуляция вируса может осуществляться при введении препаратов крови, гемодиализе, татуировке, прокалывании ушей, акупунктуре, использовании общих игл.

Патогенез и патологическая анатомия

Инфицирование HCV приводит к развитию острого гепатита С (ОГС), протекающего в желтушной или чаще безжелтушной форме, развивающихся в соотношении не менее чем 1 : 6. Примерно 15—25 % больных острым гепатитом выздоравливают спонтанно, у остальных 75—85 % развивается хронический гепатит С. У 25—35 % больных хроническим гепатитом С в течение 10—40 лет развивается фиброз печени и может наступить смерть от осложнений цирроза печени. В 30—40 % случаев у больных хроническим гепатитом, циррозом развивается первичная гепатокарцинома.

Схематично жизненный цикл HCV представлен на рис. 4.4.

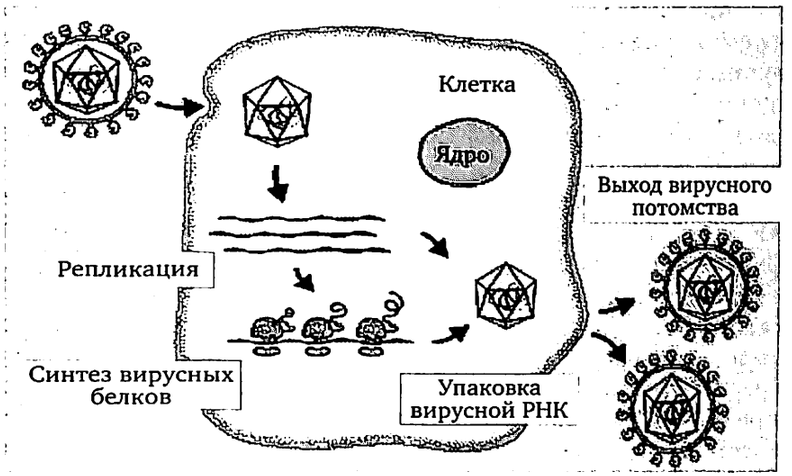


Рис. 4.4. **Жизненный цикл вируса гепатита С. https://ppt-online.org/129206**

В патогенезе поражения органов при HCV-инфекции имеет место прямой цитопатический эффект вируса и вызванные им иммунологические реакции, обусловливающие повреждение печени и других органов и тканей.

Как и при других гепатотропных вирусах, центральным звеном патогенеза HBV-инфекции является поражение печеночной клетки. В отличие от вируса гепатита В, HCV не содержит обратной транскриптазы и не интегрирует с геномом гепатоцитов, он локализуется только в цитоплазме гепатоцитов и отсутствует в ядрах.

Размножение возбудителя идет в гепатоцитах, иммунные дефекты человека способствуют формированию хронического гепатита С. Возможна медленная мутация вируса в организме с появлением новых штаммов, при этом сформировавшийся иммунитет к одному из штаммов вируса не защищает от заражения другими.

Наряду с поражением паренхимы печени наблюдается репликации HCV вне печени, в частности, в тканях лимфоидного и нелимфоидно-

го происхождения: в мононуклеарных клетках (лимфоциты, макрофаги) крови, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки. Это ведет к нарушению иммунологической функции инфицированных иммунокомпетентных клеток и дает возможность вирусу избегать иммунологический надзор.

Как установлено при использовании ПЦР, размножение вируса в печеночных клетках находится на низком уровне. Поэтому можно полагать, что прямое цитопатическое действие HCV на клетки хозяина не играет ведущей роли в механизме развития хронического патологического процесса.

Низкий уровень виремии, свойственный HCV инфекции, способствует недостаточной стимуляции иммунного ответа. Течение инфекционного процесса определяется репликативной активностью HCV, регулируемой соотношением антигенных вариантов с разной скоростью мутаций. Генетические факторы хозяина могут влиять на презентацию HCV-белков на поверхности инфицированных гепатоцитов и способствовать низкому иммунному ответу на вирус. Это определяет замедленный и неинтенсивный Т-клеточный ответ, появление антител в поздние сроки и в низких титрах. В сочетании со слабой иммуногенностью HCV его прямое цитопатическое действие способствует преимущественному развитию хронической патологии печени.

При гепатите С прослеживаются два направления иммунологических реакций. С одной стороны, активация иммунной системы по организации защиты против HCV, с другой — возникают иммунопатологические реакции, способствующие воспалительному процессу в печени. Как и при гепатите В, значительную роль играет иммунный цитолиз, индуцируемый Т-клеточной цитотоксичностью, направленной против HCV и инфицированных им гепатоцитов. Причем, иммунологически опосредованное повреждение печени при гепатите С выражено больше, чем при гепатите В. Повреждение гепатоцитов вероятнее всего обусловлено не только цитотоксическим действием лимфоцитов на вируспродуцирующие гепатоциты, но дополнительно весьма вероятно развитие перекрестной аутоиммунной реакции из-за большого сходства HCV-протеинов и белков печеночных клеток.

Специфический гуморальный иммунный ответ при гепатите С возникает на эпитопы вируса. Неспецифический гуморальный иммунный ответ проявляется нарастанием уровня сывороточных иммуноглобулинов, появлением антиядерных антител и антител к гладкомышечным клеткам, ревматоидного фактора, антител к микросомам печени и почек. Антитела к структурному нуклеокапсидному полипептиду p22 появляются первыми и одновременно с подъемом активности трансаминаз в крови. Антитела к неструктурному белку С100—3 появляются в среднем на 20—22-й неделе после инфицирования.

При некоторых вирусных заболеваниях наличие в крови больного антител против возбудителя не ведет к элиминации вируса, а, следовательно, — к выздоровлению. К числу таких заболеваний относится вирусный гепатит С, при котором несмотря на появление антител к вирусу в сроки от 4 от 26 нед после инфицирования, процесс в большинстве случаев переходит в хроническую фазу (рис. 4.5). Более того, при сохраняющейся циркуляции анти-HCV, инфекционный процесс в 1/3 случаев активно продолжается и приводит к развитию цирроза и первичной гепатокарциномы. Следовательно, у больных с хронической инфекцией, когда уровень антител в крови в среднем даже выше, чем при остром гепатите, гуморальное звена иммунитета не играет протективной роли. Очевидно, поэтому клиническая симптоматика вирусного гепатита С и выраженность биохимических изменений не зависят от наличия или отсутствия антител к HCV в любой фазе заболевания.

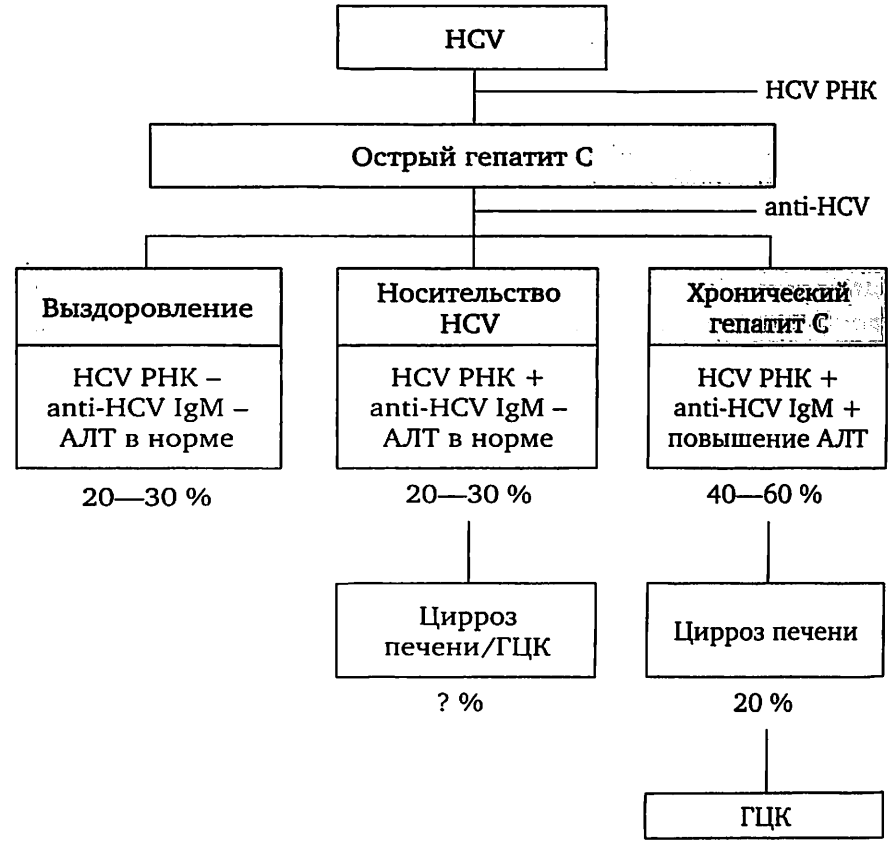


Рис. 4.5. **Динамика течения и исходов гепатита С**

К характерным особенностям HCV относится наличие в его геноме участков, где очень часто происходят мутации, т. е. замена компонентов гена, а это ведет к изменению белков вируса, особенно оболочечных. Именно с его способностью реплицироваться с высоким уровнем мутаций, в результате чего возникает несколько иммунологически различающихся вариантов или квази-видов, связана устойчивость HCV — благодаря мутациям вирус избегает иммунного надзора. В белках Е1 и Е2 меняются поверхностные участки, а именно по ним иммунная

система организма человека распознает вирус, в том числе с этими участками идет формирование комплекса антиген-антитело. В результате мутантный вирус ускользает из-под иммунного надзора, годами сохраняясь в организме. Устойчивость вируса не связана с его интеграцией в геном хозяина, поскольку в жизненном цикле вируса отсутствует стадия ДНК-взаимодействий.

Высокий уровень хронизации HCV-инфекции помимо способности вируса к мутации обеспечивается также способностью вируса существовать в человеке в виде набора близкородственных, но не совсем идентичных вирусных частиц, получивших название квазивиды. Подобная способность среди вирусов встречается редко, но для HCV она является отличительной особенностью. Квазиразновидности HCV имеют важное значение, так их гетерогенность может определять тяжесть течения гепатита, формирование интерферонорезистентных квазиразновидностей обусловливает неэффективность интерферонотерапии.

В каждом квазивидовом наборе есть главный, преобладающий вариант, который чаще инфицирует клетки, но одновременно имеются редкие вирусные варианты. Если иммунная система уничтожает преобладающий вирус, один из редких занимает его место, как правило, это недоступный для существующих антител вариант. Высокая изменчивость некоторых белков HCV и его квазивидовая природа играют важную роль в развитии хронического гепатита С. Образующиеся вируснейтрализующие антитела являются высокоспецифичными и не способны нейтрализовать вновь появляющиеся вирусные варианты, что также позволяет вирусу избегать иммунного надзора.

В популяции населения лишь 15—30 % людей справляются с инфекционным HCV-процессом с элиминацией вируса и выздоровлением.

Многолетнее присутствие вируса в печени приводит к гибели ее клеток и даже к их перерождению в злокачественные клетки.

Клиническое течение хронического гепатита С определяется не только уровнем виремии, генотипом вируса, но и такими дополнительными факторами, повреждающими печень, как двойная, тройная вирусная инфекция (HBV, HDV, вирусы герпесгруппы), злоупотребление алкоголем, побочные эффекты лекарственной терапии, вызывающие повреждение печени.

Для патогистологической картины острого гепатита С характерны те же проявления, что и при острых вирусных гепатитах иной этиологии. Морфологические изменения зависят от стадии болезни. При *циклической* (*желтушной*) *форме* в первые 2 нед при лапароскопическом исследовании печень увеличена, плотная, красная, капсула ее напряжена. Микроскопическая картина определяется альтернативными, экссудативными и пролиферативными процессами. В первую очередь развивается мезенхимальная реакция в виде пролиферации звездчатых ретикулоэндотелиоцитов с последующим превращением их в макрофаги. В строме местами формируются небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты, главным образом в виде перифлебитов печеночных вен.

В последующем наблюдаются явления преимущественно баллонной дистрофии гепатоцитов, в которых одновременно появляются крупные внутриядерные включения.

Постепенно дистрофические изменения гепатоцитов усиливаются, местами развивается их некроз. При прогрессировании болезни изменения в печени нарастают, захватывая практически всю печень, развивается дискомплексация печеночных балок, гепатоциты разъединяются и располагаются поодиночке или небольшими группами. Весьма характерен коагуляционный некроз гепатоцитов, он захватывает всю цитоплазму (тельца Каунсильмена) или ее часть — парциальный некроз цитоплазмы. В перипортальных прослойках образуются инфильтраты из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, единичных плаэмоцитов и зернистых лейкоцитов. В гепатоцитах и макрофагах накапливается липофусцин. Часто выявляются стазы желчи с образованием желчных тромбов. Дистрофический процесс распространен по всей печени, некротический в большинстве случаев в виде очагов, но у части больных приобретает субмассивный или массивный характер с развитием печеночной комы.

У большинства больных на 2—3-й неделе болезни появляются признаки регенерации: появляются гепатоциты с разными по величине ядрами, часто гиперхромными, иногда в них видны митозы, некоторые гепатоциты двуядерные.

На 4—5-й неделе заболевания, клинически совпадающей со стадией выздоровления, печень приобретает нормальные размеры, ее гиперемия уменьшается; капсула несколько утолщена, тусклая, возможны спайки между капсулой и брюшиной. Гистологически выявляется восстановление балочного строения долек, уменьшается степень некротических и дистрофических изменений, выявляется много двуядерных клеток во всех отделах долек. Инфильтрат в портальных трактах и внутри долек становится очаговым. Участки некротизированных гепатоцитов замещаются ретикулярной стромой и разрастающимися коллагеновыми волокнами.

Исходом острого гепатита С, как латентной, так и клинически манифестной формы, может быть выздоровление с нормализацией АлАТ и элиминацией вируса.

Но нередко гиперферментемия сохраняется и после исчезновения вируса из крови (по данным HCV РНК в ПЦР) и, наоборот, нормальный уровень АлАТ не всегда свидетельствует о прекращении вирусемии. Поэтому только по показателям АлАТ без контроля за HCV РНК нельзя судить об окончании инфекционного процесса. Точно также динамика анти-HCV малоинформативна для оценки исхода болезни. Например, в хронической стадии болезни нормальные показатели активности АлАТ не исключают проведение противовирусной терапии.

При хроническом гепатите С имеется ряд отличительных гистологических признаков, таких как сочетание жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов с преобладанием первой, гетерогенность гепато-

цитов, тельца Каунсильмена, преимущественно ступенчатые некрозы гепатоцитов, лимфоидные фолликулы, портальные и интралобулярные, поражение желчных протоков в виде их деструкции, пролиферации и склероза дуктул.

Степень выраженности морфологических изменений в печени зависит от генотипа и вирусной нагрузки, особенностей иммунного ответа хозяина. Но чаще хронический гепатит С характеризуют отличительные признаки: а) мягкий хронический гепатит, б) лимфоидные фолликулы, в) лобулярные некрозы и лимфоидные инфильтраты, жировая дистрофия, ацидофильные тельца, г) HCV-антиген в ткани печени.

В ранее существовавшей классификации хронический вирусный гепатит морфологически подразделяли на хронический персистирующий, хронический активный и хронический лобулярный гепатит, что отражало скорее степень тяжести заболевания, чем самостоятельные формы болезни. В настоящее время хронический гепатит подразделяют: на «мягкий», «умеренный» или «тяжелый». Одновременно проводится оценка степени активности, отражающей тяжесть процесса, и стадии, характеризующей прогрессирование заболевания. Тяжесть хронического гепатита оценивается по индексу гистологической активности Кноделя, имеющему четыре компонента, каждый из которых оценивается по балльной системе. Именно по данным суммарного индекса, полученного при оценке трех первых компонентов («мягкий», «умеренный» или «тяжелый» хронический гепатит), четвертый компонент — отсутствие или наличие фиброза, цирроз.

При морфологическом исследовании печени у больных хроническим гепатитом С выявляются ацидофильная (100 %) или жировая (85 %) дегенерацию гепатоцитов, многоядерные гигантские гепатоциты (25 %), наличие в портальных трактах лимфоидных инфильтратов или фолликулов (в половине случаев), повреждение желчных ходов (у 1/3 больных), в половине случаев обнаруживаются атипичные гепатоциты (дисплазия печеночных клеток). Такие морфологические признаки, как сочетание жировой и гидропической дистрофии, ацидофильные тельца (Каунсильмена), очаги некроза гепатоцитов, лимфоидные фолликулы в портальных трактах и интралобулярно, активация синусоидальных клеток, «цепочки» лимфоцитов в синусоидах; поражение желчных протоков, пролиферация дуктул, расцениваются как неспецифические маркеры хронического гепатита С. Активность хронического гепатита С характеризуют значительный объем некротических изменений гепатоцитов, адекватная этому воспалительная инфильтрация портальных трактов с прорывом пограничных пластинок. Определяется ступенчатый некроз (80 %), лобулярный некроз и воспаление (2/3 случаев).

В дальнейшем ступенчатый некроз погибших гепатоцитов замещается соединительной тканью с исходом в перипортальный склероз. На месте мостовидных некрозов появляются соединительнотканные септы между соседними дольками или центральными венами.

Эпидемия наркомании определила высокую степень развития гепатита В+С, который имеет ряд особенностей. Обычно ВГС, как и HDV, рассматривают как кофактор в развитии фульминантного гепатита В и ставится под сомнение возможность моногепатита С протекать по фульминантному варианту. Обычно при хроническом течении микст-гепатита В+С, как правило, доминирует один из вирусов, но при этом наблюдается феномен интерференции между ними.

Диагностика

Клиническая диагностика острого гепатита С основывается на комплексе клинических (увеличение печени и селезенки), биохимических (повышение уровня активности АлАТ и АсАТ) и вирусологических (наличие в крови РНК ВГС и/или анти-ВГС) данных. Острая стадия диагностируется лишь у части больных при наличии клиники и эпидемиологического анамнеза (переливание крови, потребление инъекционных наркотиков, хирургические операции за 1—4 мес до заболевания).

Клиническая диагностика хронического гепатита С в соответствии с международной классификацией 1994 г. базируется на основных проявлениях болезни: увеличение печени и селезенки, гиперферментемия и анти-ВГС в крови сроком не менее 6 мес, при исключении других хронических заболеваний печени. Характер поражения печени и, прежде всего, степень некрозо-воспалительных изменений и стадию фиброза позволяет определить биопсия печени.

Anti-HCV и HCV РНК. Скрининговым тестом выявления антител к вирусу (анти-HCV) является иммуноферментный анализ. Положительные результаты контролируются более чувствительными методами рекомбинантного иммуноблоттинга. В некоторых случаях в качестве подтверждающего метода можно использовать ПЦР с целью выявления РНК вируса гепатита С.

Появляются анти-HCV в разные сроки, так анти-С22 и анти-С33 обнаруживаются через 2—4 нед после начала гепатита, но появление специфических антител по сравнению со сроками повышения активности АлАТ, как правило, запаздывает на 1—2 мес. Сначала появляются анти-HCV к сердцевинным антигенам классов М и G.

Для острой фазы гепатита С не характерно обнаружение антител к неструктурным белкам (анти-NS4). И вообще антитела к белкам, кодируемым зоной РНК вируса NS3 и NS5, не являются абсолютными маркерами как острого, так и хронического гепатита С.

Для выявления антител к вирусу используются постоянно совершенствующиеся тест-системы (табл. 4.10).

Первые тест-системы для выявления анти-HCV основывались на обнаружении антител к вирусному антигену с 100 (анти-С100) с помощью ИФА первого поколения. Но искусственный рекомбинантный антиген С100—3 не полностью совпадает с натуральными вирусными белками, что предопределяет его слабую иммуногенность. Анти-С100 могут появляться через много лет после инфицирования HCV. Антитела

к С-протеину (core Ag) с помощью антигена С100—3 вообще не улавливаются. При использовании тес-системы первого поколения наблюдается высокая частота ложноположительных результатов в популяциях низкого риска, в частности, у доноров при исследовании длительно хранившихся образцов крови и у больных с гипергаммаглобулинемией.

Таблица 4.10

Тест-системы для выявления анти-ВГС

Поколение	Пептиды, зоны РНК HCV, в которых они кодированы	% выявления носителей HCV	Время первого выявления анти-HCV от начала желтухи
Первое	5—1—1 NS3 С100—3 NS4	70—80 %	30—90 дней
Второе	С22—3 Core С200 NS3 и NS4 С33с NS3 С 100—3 NS4	92—95 %	20—25 дней
Третье	С22—3 Core С200 NS3 и NS4 С33с NS3 Пептид NS5	97 %	7—10 дней
Четвертое	С100—3, С22, С33с, NS5	99,7 %	7—10 дней
RIBA-3	С100—3, С22, С33с, NS5, е1, е2	99,6	До 7 дней

Тест-системы 2-го поколения уже позволяют улавливать антитела к белкам в разных зонах генома, причем не только неструктурной, но и структурной области, они обладают высокой специфичностью, а также дают возможность более полного представительства антигенного спектра HCV. Эта тест-система позволяет обнаруживать антитела к с22 (С) и с33 (NS3), анти-5—1—1 (NS3/NS4). Антитела к данным антигенам обнаруживаются чаще, чем анти-С100 (NS4), и появляются в более ранние сроки. Они могут использоваться в диагностике как острой, так и хронической HCV-инфекции. Но эти тест-системы не исключали ложноотрицательных результатов, в частности, у больных с необычными для данного региона генотипами HCV.

Более совершенны тест-системы 3-го поколения. Уже это поколение тест-систем ИФА дает почти 100 % гарантию предотвращения заражения реципиентов донорской крови. Но, к сожалению, антитела могут быть не обнаружены у больных, инфицированных менее 6 мес назад, и у больных с иммуносупрессией. Возможны ложноположительные результаты, особенно среди доноров. В связи с этим положительные результаты ИФА должны подтверждаться дополнительными тестами.

Тест-системы 4-го поколения содержат синтетические и рекомбинантные вирусные антигены, размеры которых могут отличаться от фрагментов 3-го поколения. Хотя тест система 4-го поколения дает в 99,7 % гарантию выявления антител к вирусу гепатита С, в некоторых случаях антитела к вирусу могут не обнаруживаться, например, при запаздывании иммунного ответа и при применении иммуносупрессивной терапии. Очень редко, но возможны ложноположительные результаты.

Для исключения сомнительных результатов были разработаны и подтверждающие тесты на основе иммуноблотта с рекомбинантными белками (RIBA).

РНК HCV выявляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке/плазме крови, лейкоцитах и пункционных биоптатах печени. Обнаружение в сыворотке крови РНК HCV является золотым стандартом диагностики, характеризующим виремию, свидетельствующую о продолжающейся активной репликации HCV в гепатоцитах.

Наличие РНК HCV в крови возможно в трех ситуациях:

— транзиторная вирусемия при остром гепатите С с последующим выздоровлением, сопровождающимся элиминацией вируса;

— персистирующая вирусемия у больных хроническим гепатитом С, вирус выявляется регулярно на протяжении нескольких лет;

— периодическая — после выявления вируса в начале заболевания и последующего его исчезновения через несколько месяцев регистрируется повторное выявление РНК HCV.

Обобщенные данные по лабораторной диагностике гепатита С представлены в табл. 4.11.

Таблица 4.11

Диагностика гепатита С

Тест	Объект исследования	Показано применение
ИФА	Выявление антител С22—3 (core) объединенных с С100/С33 и NS5 в сыворотке крови	Пациенты с высоким риском: чувствительность и специфичность метода; дополнительное исследование может быть использовано или нет. Пациенты низкого риска: субоптимальная специфичность и чувствительность. Иммуносупрессированные пациенты
Рекомбинантный иммуноблот	Подтверждение наличия или отсутствия анти-HCV эпитопов С-100—3, С33-С, С22—3 и NS5	Подтверждение или исключение ИФА-результатов, особенно в группе низкого риска, в частности, у доноров и пациентов с нормальными показателями АлАТ
HCV-генотипирование	Выявление генетической природы вируса, позволяет генотипировать субтипы шести основных типов HCV	Дифференсация типов и субтипов HCV позволяет определить вид терапии и прогноз болезни

Окончание табл. 4.11

Тест	Объект исследования	Показано применение
HCV серотипирование	Определение генотипспецифических антител	Возможность генотипирование и серотипирования
HCV РНК		
Качественный анализ	Определение наличия вируса	Больные с положительным тестом на HCV РНК расцениваются как находящиеся в активной фазе болезни с высоким риском неблагоприятного исхода
Количественный анализ	Определение вирусной нагрузки на плазму. Высокая специфичность	Может быть использовано для оценки эффективности противовирусной терапии
bDNA	Количественное определение HCV РНК в крови.	Помогает там, где отрицательные результаты иммунного блоттинга или слабо положительная ИФА у больных с клиническими проявлениями гепатита

Диагностическими критериями *острой* фазы, которая длится до 6 мес, являются:

— синдром острого гепатита (не всегда клинически выражен);
— значительное повышение активности трансаминаз;
— появление анти-HCV класса IgM;
— появление анти-HCV класса IgG к структурным белкам;
— отсутствие анти-HCV класса IgG к неструктурным белкам;
— обнаружение РНК вируса в крови.

В случаях положительных результатов на анти-HCV IgG, а также больным с отрицательным результатом на анти-HCV IgG после первичного скрининга, но с подозрением на гепатит С по клинико-эпидемиологическим данным необходимо проведение второго этапа серологической диагностики путем определения анти-HCV IgM в сыворотке крови. Положительный результат на анти-HCV IgM позволяет думать об активной репликации HCV, т. е. об остром (при отсутствии анти-HCV IgG) или хроническим гепатите С (при анти-HCV IgG) в фазе репликации.

При отрицательном результате на анти-HCV IgM и положительном на анти-HCV IgG можно думать о перенесенной HCV-инфекции, для окончательного решения вопроса рекомендуется обследование больного на наличие HCV РНК, HGV РНК методом ПЦР.

В случаях обнаружения маркеров микст-гепатита после первичного скрининга необходимо проведение второго этапа серологической диагностики для установления фазы развития инфекционного процесса и исключения присоединения инфекций, вызванных другими гепатотропными вирусами. План обследования соответствует диагностике HBV- и HCV-моноинфекций.

При отсутствии у больного серологических маркеров, но при наличии клинических признаков вирусного гепатита необходимо проведение исследований методом ПЦР для определения HCV РНК, HGV РНК в плазме крови.

Клиника острого гепатита С

По симптоматике манифестная острая форма гепатита С практически ничем не отличается от таковой при гепатите В. Однако в целом по частоте для гепатита С более характерно стертое или асимптоматическое течение с высоким процентом хронизации инфекции. Регистрируется острый гепатит в 10—20 %, относительно чаще при посттрансфузионном заражении, чем при спорадическом.

Инкубационный период длится в среднем около 2 нед, но может достигать и 26 нед. Продолжительность инкубационного периода зависит от ряда факторов: массивности инфицирующей дозы, пути передачи вируса, преморбидного фона человека.

Острая фаза большей частью остается нераспознанной, так как самочувствие больных удовлетворительное, жалобы отсутствуют, сохраняется трудоспособность, желтуха отсутствует. Вместе с тем при целенаправленном обследовании уже в эту фазу можно выявить нерезко выраженное увеличение печени. Через 7—8 нед от начала инфицирования выявляется первый пик повышения АлАТ, свидетельствующий об окончании инкубационного периода. Однако антитела в этот период могут отсутствовать, их появление варьирует в пределах от 5 до 50 нед после заражения, в среднем — 15—20 нед. Именно этим объясняется у части больных отсутствие анти-HCV (до 10 %) с подтверждением диагноза обнаружением HCV РНК в ПЦР.

Протекает клинически выраженная острая фаза чаще по безжелтушному варианту, реже (30 %) с желтухой, преджелтушный период у многих больных отсутствует. Даже при наличии желтушной формы болезни клиническая симптоматика довольно скудная. Чаще больные отмечают слабость, вялость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, снижение толерантности к пищевым нагрузкам, иногда ощущение тяжести в правом подреберье. Желтуха малой интенсивности в виде субиктеричности склер, слизистой неба, легкого окрашивания кожных покровов, транзиторной холурии и ахолии. После появления желтухи при гепатите С самочувствие больных не улучшается, сохраняются симптомы умеренно выраженной интоксикации. Выявляется гепатомегалия при отсутствии болей в правом подреберье, нередко не сопровождающаяся спленомегалией. От гепатита А, желтушная форма гепатита С отличается постепенным началом болезни и отсутствием улучшения самочувствия после появления желтухи, от гепатита В — клинические менее выраженными симптомами интоксикации. Обычно заболевание протекает в легкой форме.

При обследовании больных выявляется повышение активности АлАТ, чаще с повторными пиками, реже постоянно с превышением

нормы в 5—10 раз и больше. Гипертрансаминаземия сочетается с незначительным увеличением общего содержания билирубина и его прямой фракции.

В большинстве случаев острая фаза HCV-инфекции сменяется латентной с многолетним персистированием инфекционного процесса.

Латентная фаза при сохраненной вирусемии протекает в субклинической форме, т. е. при полном отсутствии клинических проявлений. Морфологически, как правило, имеет место «мягкий» гепатит. Латентная фаза длится многие годы (до 20 лет), она соответствует прогредиентному течению инфекционного процесса. Как правило, в течение этого периода больной чувствует себя хорошо и считается здоровыми. Но при объективном обследовании может быть выявлено нерезко выраженное увеличение печени с уплотнением ее консистенции, при динамическом проведении функциональных проб печени можно выявить периодическое повышение АлАТ, хотя степень повышения активности ферментов относительно меньшая, чем в острую фазу. Также ниже, чем в острой фазе вирусная нагрузка на плазму при определении HCV РНК в ПЦР. Анти-HCV обычно выявляются, но могут периодически исчезать. Состояние динамического равновесия в виде латентной фазы может быть нарушено или продолжительность этой фазы сокращена при наличии предшествовавшей или дополнительно развивающейся патологии печени, как то алкогольные, токсические, в том числе наркотические, лекарственные поражения печени, наличие интеркуррентных заболеваний. На скорость патологического процесса влияет возраст в котором, произошло заражение. Так, эволюция хронического гепатита С в цирроз в 18 раз наблюдается быстрее у лиц старше 50 лет по сравнению с молодыми. При наличии всех этих ко-факторах усиливается процесс репликации вируса, растет концентрация его в крови, заболевание переходит в фазу реактивации, что соответствует началу клинически манифестной стадии хронического гепатита С с последующим развитием цирроза печени, гепатокарциномы.

Лечение острого гепатита С

Терапия острой формы включает базовое и противовирусное лечение, направленное на профилактику перехода гепатита в хроническую форму.

В тактике терапии острого гепатита пока среди ученых нет единого мнения по вопросу когда начинать противовирусное лечение, стоит ли ждать самостоятельного выздоровления и, в случае назначения лечения ППП, как долго проводить лечение.

Базовая терапия включает: постельный режим при тяжелом течении острого гепатита, полупостельный — при легком, диета (стол 5), исключение употребления спиртных напитков; не допускать чрезмерной лекарственной нагрузки,

Среди новейших лекарственных средств, использующихся для лечения острой формы гепатита С, подтвердили свою эффективность препараты прямого противовирусного действия ППП), списочный состав которых ежегодно значительно расширяется (см. лечение хронического гепатита С), поэтому лечение должен контролировать высоко квалифицированный специалист.

Прием ППП позволяет сократить курс лечения до 8—12 нед (в каждом случае длительность терапии индивидуальна).

Исходы

Вирусный гепатит С характеризуется высоким потенциалом хронизации: в мире в среднем в 60—80 % случаев заболевание переходит в хроническую форму (рис. 4.6) с риском формирования цирроза печени и гепатокарциномы.

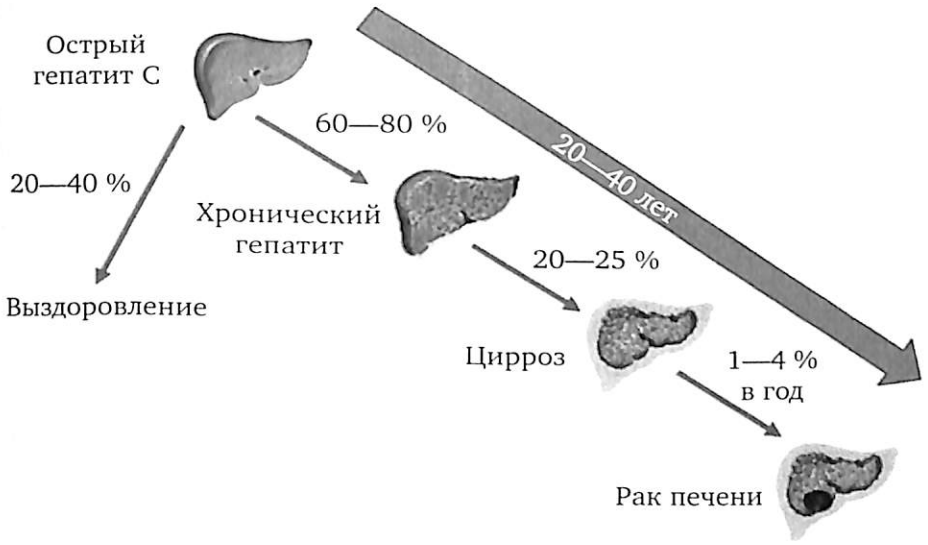


Рис. 4.6. **Естественное течение HCV-инфекции.**
https://proektgn.com/info-preparations/rekomendacii-easl-po-lecheniju-gepatita-s

4.4. Хронические формы вирусного гепатита

Хронический гепатит (ХГ) — это заболевание, обусловленное различными этиологическими факторами, длящееся шесть и более месяцев, характеризующееся персистирующими некрозами, инфильтрацией и фиброзом ткани печени при сохранении ее архитектоники. Хронические гепатиты относятся к группе диффузных хронических воспалительных заболеваний печени.

В эпидемиологическом плане больные хроническим гепатитом В и С являются значительно большим резервуаром инфекции, нежели больные острым гепатитом. Этому способствуют: длительность заболевания; возможность микст-инфекций; нередкое отсутствие яркой клинической картины; большое количество инвазивных диагностических

и лечебных процедур, выполняемых при оказании медицинской помощи этим пациентам (нарушения дезинфекции, очистки и стерилизации эндоскопических приборов); недостаточный контроль в службе донорства и т. д.

Этиологические факторы, согласно принятой классификации, подразделяются на вирусные, аутоиммунные, лекарственные, криптогенные, генетические. Отечественные ученые предлагают расширить их, добавив алкогольные и смешанные факторы.

Среди *гепатогенных вирусов* на сегодня изучены вирусы A, B, C, Д, E, G, F, помимо того, *вторичный гепатит* могут вызвать герпетические вирусы: вирус инфекционного мононуклеоз Эпштейн — Бар, цитомегаловирус (ЦМВ). Хронический гепатит чаще вызывают вирусы B, C и D, они определяют ведущую проблему современной трансфузиологии.

Аутоиммунный гепатит расценивается как «персистирующее (неразрешившееся) воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественно перипортальным гепатитом или более обширным воспалительным процессом, сопровождающееся гипергаммаглобулинемией, присутствием тканевых аутоантител в сыворотке и в большинстве случаев отвечающее на иммуносупрессивную терапию», т. е. так называемый синдром хронического гепатита, в основе которого лежит гепатоцеллюлярное воспаление сроком свыше 6 мес и подъемом трансаминаз более чем в 1,5 раза выше верхнего предела нормы. В существующей МКБ-10 он включен в рубрику «Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках». В отношении оценки его значимости в трансфузиологии единого мнения нет, но рассматривается роль гепатотропных вирусов, в том числе HBV и HCV, что определяет его актуальность для трансфузиологии.

Лекарственные гепатотоксические вещества, которых насчитывается свыше 200, не представляют актуальности для трансфузиологии.

Значение *криптогенных гепатитов* в трансфузиологии не определено, хотя этиологические факторы имеют место при аутоиммунном гепатите и хроническом гепатите, не классифицируемых как вирусный или как аутоиммунный.

Генетические и алкогольные гепатиты для трансфузиологии не актуальны. Но к донорству крови не могут быть привлечены больны туберкулезом, сифилисом, малярией, описторхозом, лямблиозом и рядом других патологий, при которых может развиться инфекционный гепатит, а сифилис и малярия по причине этих нозологических форм как гемоконтактных инфекций.

Возбудители хронического гепатита вызывают в печени формирование ряда патофизиологических синдромов: гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного, цитолитического, холестатического и желтушного.

Гепатодепрессивный синдром обусловлен нарушением структурной целостности гепатоцитов, обусловливающим нарушение метаболизма и дезактивации продуктов обмена в печени.

Цитолитический синдром является неспецифическим и обусловлен деструкцией гепатоцитов с выходом из гепатоцитов их составляющих, в том числе трансаминаз.

Мезенхимальное воспаление обусловлено иммунными механизмами и активацией ретикулоэндотелиальной системы.

Развитие холестаза возникает как результат увеличения объема гепатоцитов и сдавления внутрипеченочных желчных ходов, приводящих к нарушению оттока желчи.

Для гепатита характерна истинная паренхиматозная желтуха, она в основном обусловлена нарушением транспорта и конъюгации билирубина.

В зависимости от активности инфекционного процесса и состояния иммунного статуса клинически хронический гепатит протекает с длительными ремиссиями, или в виде прогрессирующего процесса с развитием циррозов печени и/или гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной гепатомы.

Внепеченочная репликация HBV и HCV связана с иммунной и фагоцитарной системой (мононуклеарными клетками, моноцитами, лимфоцитами), репликацией вирусов в костном мозгу, лимфатических узлах, селезенке с нарушением иммунологической функции инфицированных клеток, вовлечением гуморального и клеточного иммунитета с нарушением генетического надзора со стороны иммунной системы.

Сегодня в клинике используется классификация хронических гепатитов, принятая в 1994 г. в Лос-Анджелесе:

— аутоиммунный гепатит,
— хронический гепатит B,
— хронический гепатит D,
— хронический гепатит C,
— хронический вирусный гепатит (не характеризуемый иным образом),
— хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный,
— хронический лекарственный гепатит,
— первичный билиарный цирроз,
— первичный склерозирующий холангит,
— заболевание печени Вильсона — Коновалова,
— болезнь недостаточности альфа-антитрипсина печени.

Третьим Российским национальным конгрессом «Человек и лекарство» принят «Протокол» по хроническому гепатиту, согласно которому к вышеуказанной классификации добавлены степень активности (I, II, III) с учетом индекса гистологической активности Кноделла, степени фиброза по Десмету, фаза заболевания — обострение, ремиссия. Также выделяются III типа аутоиммунных гепатитов. Не утратила значение классификация хронического гепатита B, принятая Римским конгрессом гастроэнтерологов.

Степени активности патологического процесса в печени [по Аруину Л. И., 1995] подразделяются:

— I степень (минимальная) — перипортальные ступенчатые некрозы, ограниченные небольшими сегментами перипортальной зоны и части портальных трактов;

— II степень (умеренная) — ступенчатые некрозы ограничены перипортальными зонами с вовлечением в процесс почти всех портальных трактов;

— III степень (выраженная) — характеризуется глубоко проникающими в глубь долек некрозами, наличием сливающихся перисептальных мостовидных некрозов.

Компоненты индекса гистологической активности (ИГА) при хроническом гепатите по R. G. Knodell et al. (1981) включают:

— I — перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные — от 0 до 10 баллов;

— II — внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов — от 0 до 4 баллов;

— III — воспалительный инфильтрат в портальных трактах — от 0 до 4 баллов;

— IV — фиброз — от 0 до 4 баллов.

ИГА от 1 до 3 баллов характерен для «минимального» хронического гепатита, ИГА от 4 до 8 баллов свидетельствует о «мягком» хроническом гепатите, ИГА от 9 до 12 баллов отражает «умеренный» хронический гепатит, от 13 до 18 баллов — «тяжелый» хронический гепатит.

Степень фиброза оценивается по баллам (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Полуколичественные системы учета степени фиброза печени при определении стадии хронического гепатита (по V. J. Desmet et al., 1994)

Балл	Степень	Характер фиброза		
		по R. G. Knodell et al, 1981	по J. Sciot et F. Desmet (не опубликовано)	по P. J. Scheuer, 1981
1	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	—	—
2	Слабый	Фиброз и расширение портальных трактов	Портальный и перипортальный фиброз	Фиброз и расширение портальных трактов
3	Умеренный		Портопортальные септы (>1)	Перипортальный фиброз, портопортальные септы
4	Тяжелый	Портопортальные и (или) портоцентральные септы	Портоцентральные септы (>1)	Фиброз с нарушением строения печени (но не цирроз)
5	Цирроз	Цирроз	Цирроз	Цирроз

Для клиники хронического гепатита характерно несколько синдромов.

Гепатомегалия — частый и постоянный признак при диффузных хронических заболеваниях печени. Обусловлена лимфо-макрофагальной инфильтрацией. При перкуссии определяется левая граница печеночной тупости (в норме она не выходит за левую окологрудинную линию), увеличиваются размеры органа по Курлову (9 × 8 × 7 см в норме). Пальпаторно — печень умеренно плотная, болезненная, край ее заострен. Однако, следует отметить, что болезненность печени, определяемая пальпаторно обусловлена растяжением Глиссоновой капсулы (на фоне недостаточности кровообращения), либо при повышении давления в желчных ходах — при присоединении холангита, гнойных осложнений.

Гепаталгия — при хроническом гепатите болезненность в области печени, больше неприятное чувство тяжести в области печени беспокоят в периоды активности процесса, появляются или усиливаются после физической нагрузки, обильного приема пищи. Отмечается почти в 100 % случаев.

Мезенхимально-воспалительный синдром — клиническими его признаками являются лихорадка (вследствие нарушения инактивации пирогенов в печени и интоксикации), артралгии и миалгии, лимфоаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия, васкулиты (кожи, легких, почек). Лихорадка не выражена, без ознобов, температура тела не превышает 38 °С.

Гепатодепрессивный синдром представлен широким диапазоном — от астеновегетативных и психоэмоциональных расстройств и лабильности до печеночной энцефалопатии. Для гепатодепрессивного синдрома характерны клинические проявления вовлечения центральной нервной системы — депрессия, преходящие нервно-психические нарушения, чувство беспокойства, возбудимость, дизартрия, сонливость, периодически сменяющаяся бессонницей (сонливость днем и бессонница ночью), «хлопающий» тремор, а также снижение массы тела, геморрагические проявления — кровоточивость десен, кожи, носовые кровотечения (геморрагический диатез), печеночный запах изо рта, желтуха. Печеночная энцефалопатия и кома обусловлены массивными некрозами гепатоцитов, метаболическими нарушениями в мозге, вызывающими нейропсихические сдвиги, обратимые в начальных стадиях и необратимые в конечных. Патогенез печеночной энцефалопатии обусловлен резким снижением обезвреживающей функции печени и воздействием недоокисленных токсических продуктов метаболизма азотистых соединений на мозг.

Холестатический синдром — в зависимости от уровня поражения выделяют внутри- и внепеченочный холестаз. При некоторых диффузных хронических заболеваниях печени наблюдается внутрипеченочный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (инфекция, токсические воздействия, аллергия, нарушения обмена веществ) и внутрипеченочных желчных ходов (механическое препятствие оттоку желчи

и нарушение ее формирования), на фоне которых нарушается захват, коньюгация и выведение билирубина. Клиническими проявлениями холестаза являются кожный зуд, расчесы, желтуха, оссалгии, ксантематоз, ксантелазмы, гепатомегалия, расстройства зрения в темноте. Пальцы приобретают вид «барабанных палочек», ногти — «часовых стекол» (при длительном холестазе).

Желтуха паренхиматозная имеет место в активной фазе хронического гепатита, она обусловлена нарушениями пигментного обмена. Повреждение печеночных клеток ведет к нарушению пигментулавливающей функции, способности связывать (конъюгировать) билирубин с глюкуроновой кислотой. Истинная желтуха характеризуется прямой (связанной, коньюгированной) гипербилирубинемией (более 50 % от общего билирубина). Клиническими проявлениями паренхиматозной желтухи являются иктеричность склер, желтушность слизистых оболочек и кожи, потемнение мочи, обесцвечивание кала.

Астеновегетативный синдром обусловлен печеночно-клеточной недостаточностью, снижением дезинтоксикационной функции печени. Характерны снижение работоспособности, быстрая утомляемость, вялость, общая слабость, особенно в первую половину суток.

Диспепсический синдром, также как и астеновегетативный, при хроническом гепатите связан с печеночно-клеточной недостаточностью и транзиторной портальной гипертензией. Но кроме того, у всех больных диффузными заболеваниями печени имеют место дуоденальная дисморика, дуоденостаз, изменение в биохимическом составе желчи со снижением концентрации желчных кислот. Все это приводит к застою желчи в подпеченочной билиарной системе и панкреатического секрета в протоках поджелудочной железы, к забросу инфицированного дуоденального содержимого в билиарные и панкреатические протоки с развитием воспалительных процессов и дискинезий данных органов. Дуоденальная гипертензия также приводит к формированию дуоденогастрального и гастроэзофагального рефлюксов с развитием хронических гастритов, эзофагитов и язв. Формируются воспалительные процессы в органах и нарушения процессов пищеварения, обусловленные моторно-секреторными расстройствами, бактериальной суперинфекцией и развитием дисбактериоза. Клинически диспепсический синдром проявляется плохим аппетитом, тошнотой и рвотой, отрыжкой, непереносимостью жирной пищи и алкоголя, тяжестью в эпигастрии, упорным вздутием живота, чувством распирания в животе, запорами, дегтеобразным стулом.

Кожные проявления хронического гепатита разнообразны. Характерны: а) пальмарная эритема ладоней и подошв, особенно в области тенара и гипотенара, б) ксантоматомы на кистях рук, локтей, коленей, стоп, ягодиц, в) ксантелазмы на веках, обусловленные гиперлипидемией сыворотки крови или длительным холестазом, г) малиновый язык с гладкой лакированной поверхностью, обусловленный дефицитом витаминов и микроэлементов. При длительном холестазе возможны изменения цвета кожи — гиперпигментация с дымчато-серой окраской естественных складок (ладоней, подмышечных впадин и т. д.), но данные изменения патогномоничны для гемохроматоза. Иногда появляется бледность, сопровождаемая анемию при аутоиммунном гепатите. Уже на стадии хронического гепатита возможно на коже появление «печеночных стигмат» — телеангиоэктазий (звездчатые ангиомы, сосудистые звездочки), состоящих из пульсирующей центральной части и разветвлений сосудов, напоминающих ножки паука и расположенных преимущественно на верхней части тела, обусловленных гиперэстрогенемией, изменением чувствительности сосудистых рецепторов и, возможно, атриовенозным шунтированием.

Эндокринные расстройства развиваются вследствие гиперэстрогенемии. Кроме телеангиоэктазий и пальмарной эритемы, для диффузных хронических заболеваний печени патогномоничны выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке, снижение либидо и потенции, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции у женщин, их «мускуляризация», гинекомастия, атрофия яичек и женский тип оволосения у мужчин («феминизация»), возможно развитие плотных отеков по типу микседематозных, гиперпигментация открытых частей тела, гипотония, брадикардия.

Трофические расстройства при хроническом гепатите представлены изменениями ногтей по типу «часовых стекол», пальцев по типу «барабанных палочек», ногти у больных становятся белыми.

Неврологические расстройства. При хроническом гепатите у больных нередко развиваются полирадикулоневриты, «атрофия» мышц плечевого пояса. *Геморрагический диатез* при хроническом гепатите обусловлен нарушениями белковосинтетической функции печени, нарушениями свертывающей системы крови и транзиторной портальной гипертензией. Клиническими проявлениями являются геморрагии от петехий до экхимозов, носовые и десневые кровотечения.

Спленомегалия наиболее характерна для аутоиммунного гепатита, хотя возможна и при хроническом вирусном гепатите еще до фазы цирроза.

Гепато-ренальный синдром при хронических заболеваниях печени вторичен и обусловлен вирусным поражением почек (HBV, HCV) и другими гепатотропными вирусами, а также возможно поражение по типу иммунокомплексной болезни и повреждение почек аутоантителами. Клинически проявляется развитием вторичного гломерулонефрита и азотемией.

Гепато-панкреатический синдром объясняется развитием вторичного панкреатита на фоне гипертензии двенадцатиперстной кишки с развитием дуодено-панкреатического рефлюкса с забросом инфицированного содержимого кишки и нарушением оттока панкреатических ферментов. Проявляется внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (стеатореей, креатореей, амилореей), похуданием, снижением толерантности к глюкозе и гипергликемией.

Гепато-кардиальный синдром проявляется самыми разнообразными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы — изменениями сократительной способности миокарда, повышением давления в правых камерах сердца с развитием правожелудочковой недостаточности, гемодинамическими нарушениями без четких признаков сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости вследствие дистрофических изменений миокарда.

Стадию инфекционного процесса (обострение, ремиссия), активность воспалительного процесса у больных хроническим вирусным гепатитом оценивают по лабораторным маркерам. При невозможности проведения пункционной биопсии печени с оценкой морфологической активности поражения печени фазу активности устанавливают по наличию и выраженности цитолитического и/или мезенхимально-воспалительного синдромов.

Классифицируют три степени активности хронического гепатита:

— I степень активности (высокая) — увеличение более чем в 5 раз ферментов (АлАТ, ААТ, ЛДГ и др.), прямого билирубина; более чем в 2 раза γ-глобулинов, выраженные изменения осадочных проб печени;

— II степень активности (умеренная) — увеличение вышеперечисленных показателей в 1,5—2 раза;

— III степень активности (минимальная) — увеличение вышеперечисленных показателей менее чем в 1,5 раза.

При этом *маркеры цитолиза* — повышение аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), альдолазы, глутаматдегидрогеназы, сорбитдегидрогеназы, орнитин-карбомилтрансферазы, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, монофосфорфруктоальдолазы, малатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, алкогольдегидрогеназы, аргиназы, β-глюкуронидазы, гуанидиндезаминазы, аргининосукцинат-лиазы, катепсина D.

Маркерами гепатодепрессивного синдрома являются снижение в сыворотке крови — холинэстеразы, альбумина, факторов свертывания крови (протромбина, проконвертина, проакцелерина, фибриногена), фибронектина, уровня общего комплемента и его фракций C_3, C_4, α_1-антитрипсина, крайне редко — церулоплазмина (характерный признак болезни Вильсона — Коновалова), холестерина и холинэстеров; повышение — уровня аммиака, фибринолитической активности плазмы.

Маркеры мезенхимально-воспалительного синдрома — увеличение в сыворотке крови α_2- и γ-глобулина, изменения осадочных проб печени: увеличение тимоловой (тимол-вероналовой) и снижение сулемовой проб, ускорение СОЭ, увеличение титров иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgD), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), наличие антител к тканевым и клеточным антигенам (антинуклеарные, гладкомышечные, митохондриальные антител, LE-клетки, ревматический фактор) и др.

Маркеры холестатического синдрома — увеличение в сыворотке крови щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, лейцинаминопептидазы, γ-глутаматтранспептидазы, холестерина и β-липопротеидов сыворотки

крови, меди, общего и липидного фосфора в крови, общего и коньюгированного билирубина, появление желчных пигментов (билирубина) в моче и уменьшение или исчезновение стеркобилина в кале.

Маркеры синдрома желтухи — гипербилирубинемия за счет прямой (коньюгированной, связанной) фракции более 50 %, отсутствие стеркобилина в кале, появление уробилина в моче.

Маркеры аутоиммунных поражений печени (V типа аллергических реакций) — антиядерные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела и подтипы, антитела к печеночно-специфическому липопротеину и к антигенам мембраны печени, аутоантитела к микросомальным антигенам почек, поджелудочной железы.

Для оценки стадии заболевания (репликация, сероконверсия) необходимо определение маркеров вирусных гепатитов, осуществляемых различными методиками. Но наиболее информативны и чувствительны иммуноферментный (ИФА) и радиоиммунный анализы. Серологическими методиками определяют антигены вируса гепатита B (HBV) — HBsAg (поверхностный), HBc(cor)Ag (сердцевинный, ядерный) и HBeAg (ядерный) и антитела — HBsAb, HBc(cor)Ab классов IgM, IgG, HBeAb. К вирусам гепатитов C — маркерами репликации являются обнаружение HCVAb класса IgM, обнаружение NS_4 и C_4-фрагментов структуры HCV, D — HDVAb класса IgM. Методиками молекулярной гибридизации (генетические методики) и ПЦР верифицируют наличие вирусов в организме. Для диагностики гепатита B определяют ДНК-полимеразу (DNA-P) и ДНК HBV (HBV-DNA). Также определяются инфицированность HCV наличием РНК HCV (RNA-HCV), а гепатита D — РНК HDV (RNA-HDV); внедрена методика диагностики гепатита G.

Наиболее важным является оценка фаз течения хронических форм вирусного гепатита — репликации, или заразности инфекции и сероконверсии, или наработки антител и интенсивного выведения вируса из организма. Фазы репликации и сероконверсии соответствуют эписомальной и интегрированной формам вируса.

Маркеры репликации HBV — наличие высоких титров HBsAg, HBc(cor)Ag класса IgM, HBeAg, а также ДНК-полимеразы (DNA-P) и ДНК HBV (HBV-DNA). Показанием к назначению противовирусных препаратов является наличие в сыворотке крови HBeAg и ДНК вируса гепатита B (HBV-DNA). ДНК-полимераза и ДНК вируса гепатита B являются показателями высокой инфекционности больных. Антиген e гепатита B (HBeAg): стабильно высокие цифры (1 : 1000) в первые недели заболевания или обнаружение HBeAg на протяжении 8 нед делают обоснованным подозрение на хроническую HBV инфекцию.

Маркерами репликации HCV являются наличие антитела (Ab) класса IgM к HCV Ag в сыворотке крови, обнаружение моноклональных антител (нуклеокапсидов) к C_4 и к NS_4 структурам генома вируса в гепатоцитах и GOR-эпитопу, РНК-полимеразы (RNA-P) к HCV в сыворотке крови (HCV RNA).

Маркерами репликации HDV являются наличие антител класса IgM и РНК-полимеразы (RNA-P) к HDV (HDV RNA).

Маркеры сероконверсии — наличие антител к структурам вируса: HBs антител, HBc(cor) антител класса IgG, HBe антител и исчезновение HBV-DNA в сыворотке крови при ХГВ, исчезновение RNA-HCV и RNA-HDV при этих инфекциях. Данные параметры также отражают эффективность противовирусной терапии.

Инструментальная диагностика

Для подтверждения физикальных данных применяют методики УЗИ и КТ, позволяющие определить размеры и структуру печени и селезенки. Реже используются сканирование печени, допплеровская сонография, реография сосудов печени. Но ведущим в диагностике и дифференциальной диагностике хронического гепатита является проведение пункционной биопсии печени с гистологической оценкой, ультразвуковая эластография, магнитно-резонансная эластография (позволяющая диагностировать фиброз со степенью чувствительности 98 % и специфичности — более 99 %).

Из лабораторных методов диагностики фиброза широкое распространение приобретает фибротест — метод неинвазивной диагностики стадии фиброза печени и активности воспаления, в основе которого лежат шесть непрямых маркеров: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, общий билирубин и АлАТ. Фибротест стал альтернативой биопсии печени у больных хроническим гепатитом.

Хронический гепатит В

Оценочное число больных ХГВ в России — около 650 тыс., а число инфицированных HBV, по разным оценкам 2,8—3,0 млн человек. При этом соотношение регистрации ОГВ и ХГВ в пользу последнего с тенденцией нарастания доли ХГВ до настоящего времени: показатели на 100 000 населения в 2012 г.: ОГВ — 1,89; ХГВ — 7,58; так называемые носители HBsAg — 28,7.

Патогенез и патологоанатомическая картина

Заболевание носит фазовое течение (рис. 4.7). Патогенез HBV-инфекции определяют как состояние иммунной системы, так и биологические свойства вируса, их сложное взаимодействие. В случаях неполноценного иммунного ответа в острой фазе болезни цитолиз вируссодержащих гепатоцитов происходит недостаточно активно, что препятствует полному очищению печени от HBV.

Помимо обычного («дикого») штамма HBV у больных выявляют и мутантные варианты, которые могут приводить к более частой хронизации и поддерживать деструкцию гепатоцитов. Возникновение мутаций HBV приводят к нарушению продукции HBeAg, при этом репликация HBV и продукция HBcAg продолжаются и, соответственно, меняется серологическая картина гепатита. Поэтому чаще мутантные

штаммы возбудителя выявляют в случаях HBeAg-негативного хронического гепатита В.

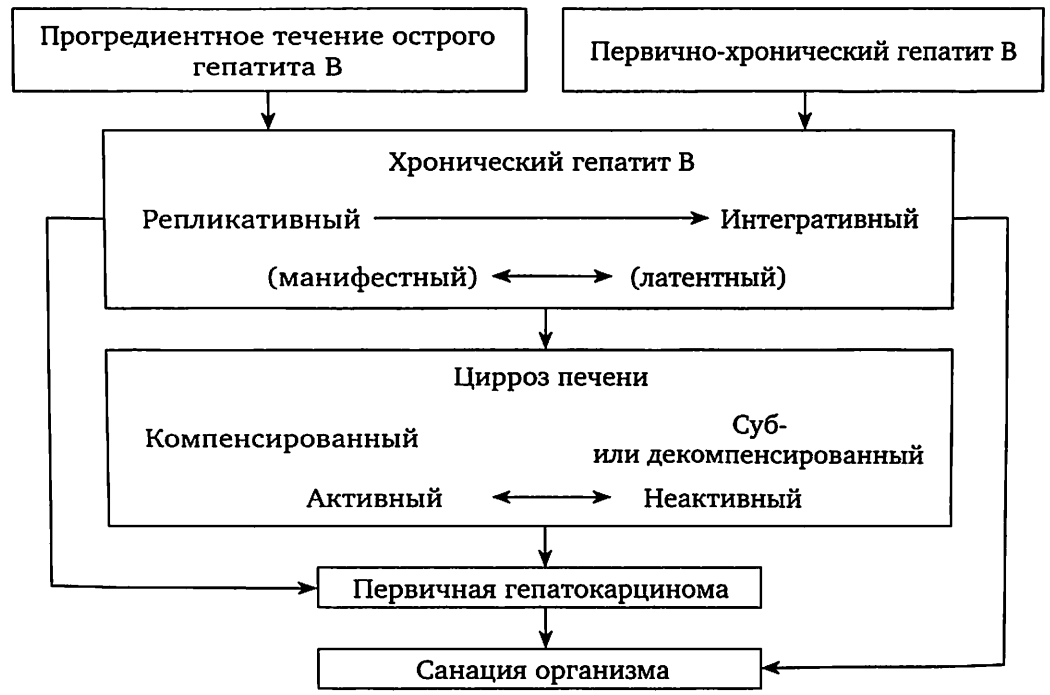


Рис. 4.7. **Фазы течения гепатита В**

Схематично HBV-инфекция имеет фазовое течение. Вирус в организме может существовать в свободной (эписомальной) и в интегрированной (хромосомальной) формах. Эти формы соответствуют фазам репликации и сероконверсии — в первую из них в сыворотке крови выявляются антигены (HBsAg, HBeAg), во вторую вырабатываются антитела, особенно к HBeAg.

Для иммунопатогенеза ХГВ действительны те же механизмы, что и при циклическом течении острого гепатита, только с меньшей интенсивностью. Ведущими факторами, способствующими хронизации у взрослых лиц, являются высокая вирусная нагрузка, экспрессия HBeAg и мутации генов HBV. Также играют роль снижение продукции α-интерферона, ограничивающего распространение вируса из инфицированных клеток и защищающего интактные гепатоциты, наличие репликации HBV в периферических мононуклеарах, циркуляция иммунных комплексов, прямое угнетающее влияние возбудителя на функцию некоторых систем, предрасполагая к поражению других органов с развитием внепеченочных проявлений.

К *внепеченочным проявлениям* при ХГВ относятся: сывороточная болезнь, нодозный периартериит, гломерулонефрит, эссенциальная криоглобулинемия, болезнь Джанотти (папулезный акродерматит), апластическая анемия.

При определении характера течения хронического гепатита учитывается стадия хронизации процесса, о которой судят по степени фиброза в морфологических пунктатах печени, используя индекс гистиоцитарной активности (ИГА) по Knodell, степень активности и стадия патологического процесса в печени при хроническом ГВ коррелируют с выраженностью репликации возбудителя.

В целом ХГВ имеет много общих патоморфологических особенностей, характерных для других хронических вирусных гепатитов, проявляясь сочетанием дистрофических процессов в гепатоцитах и воспалительно-пролиферативных изменений в соединительной ткани печени.

Инфекционный процесс при ХГВ протекает в легкой желтушной, безжелтушной и бессимптомной формах. При высокой репликативной активности он приобретает прогредиентное течение с длительным персистированием и репликацией вируса, что в свою очередь еще больше угнетает иммунную систему, предопределяя хронизацию, а также прогрессирование хронического гепатита.

При длительном воздействии HBV в печени развиваются следующие процессы: а) гибель (некроз) гепатоцитов и воспалительные реакции в органе, б) активизируются тромбоцитарные факторы, нарушаются процессы микроциркуляции, развиваются микротромбозы, в) активизируются соединительно-тканные процессы и формируется фиброзирование печени. Активизация тромбоцитарных факторов, соединительной ткани и фиброзирование способствуют воздействию на интактные гепатоциты с их последующим повреждением и развитием некрозов.

Наблюдается угнетение всех функций печени с формированием (прогрессированием) основных клинических и патофизиологических синдромов ее поражения.

К особенностям течения ХГВ относится явление *сероконверсии* HBeAg: исчезновение HBeAg и появление anti-HBe в крови у ранее HBeAg-позитивных и anti-HBe-негативных пациентов, сопровождающееся снижением уровня HBV ДНК $< 10^5$ копий/мл. Поэтому в зависимости от наличия или отсутствия в крови HBeAg различают *хронический HBeAg-позитивный* и *хронический HBeAg-негативный гепатит*. В динамике болезни возможна *реверсия HBeAg* — повторное появление в крови HBeAg у ранее HBeAg-негативных и anti-HBe-позитивных пациентов. HBe-сероконверсия отражает переход инфекционного процесса в фазу *неактивного* (*интегрального*) *носительства*, диагностическими критериями которого являются:

— наличие HBsAg более 6 мес;
— отсутствие HBeAg, наличие antiHBe;
— ДНК HBV в сыворотке < 20000 МЕ/мл (10^4 копий/мл);
— нормальный уровень сывороточных трансаминаз;
— явления хронического гепатита в биоптатах печени не выражены (ИГА < 4).

Фаза неактивного носительства протекает чаще бессимптомно при нормальных биохимических показателях крови и диагностируется на основании идентификации специфических вирусных маркеров, соответствующих данной фазе, и морфологических изменений. Последние в большинстве случаев характеризуются дистрофическими процессами паренхимы, незначительными проявлениями вирусной инфекции (отдельные внутридольковые лимфоидные инфильтраты и единичные лимфоциты в портальных трактах) или признаками гепатита с минимальной активностью патологического процесса в печени (ИГА Knodell < 4) с сохранением целостности внутренней пограничной пластинки и отсутствием или слабо выраженным перипортальным фиброзом. В некоторых случаях могут наблюдаться определенная клиническая симптоматика, повышенная активность трансаминаз, более выраженные гистологические изменения в печени на фоне отсутствия маркеров активной вирусной репликации. Углубленное обследование таких больных нередко выявляет иные возможные причины (помимо ВГВ), способствующие поражению печени: аутоиммунные процессы, различные токсические воздействия, сопутствующие хронические заболевания гепато-билиарной системы и др.

HBeAg-негативному хроническому гепатиту свойствен высокий уровень HBV ДНК в сыворотке крови и более высокая активность воспалительно-некротических процессов в печени. При этом большинство пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В инфицированы мутантным штаммами HBV (мутации в core promoter или precore участках генома). Мутации обычно характерны для генотипа D HBV. У больных HBeAg-позитивным вариантом ХГВ наряду с персистенцией HBsAg и HBcAg в гепатоцитах обнаруживают дистрофию и некроз нескольких групп печеночных клеток, умеренную активацию ретикуло-эндогелиальной системы, незначительный фиброз и гистио-лимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов. Эти изменения характеризуют хронический минимальный гепатит с активной репликацией вируса.

При микроскопическом исследовании биоптатов печени при репликативном ХГВ обнаруживаются: гидропическая («баллонная»), а также зернистая и вакуольная дистрофии; изменения ядер гепатоцитов от вакуолизации до состояния некробиоза с кариолизом и кариопикнозом; регенераторные процессы (крупные гепатоциты с большими ядрами, многоядерные гепатоциты); внутридольковая лимфоидная инфильтрация. Ярко выражены изменения в портальных трактах и перипортальной зоне, проявляющиеся лимфомакрофагальной инфильтрацией, которая в зависимости от активности патологического процесса находится либо в пределах портальных трактов (минимальная активность), либо разрушает внутреннюю пограничную пластинку и распространяется внутрь долек, образуя ступенчатые некрозы. Портальные тракты заметно расширены и склерозированы.

Клиническая картина

В большинстве типичных случаев клинические проявления хронического гепатита слабо выражены, малоспецифичны и вследствие этого

нередко остаются незамеченными клиницистами. Поэтому часто имеет место прогрессирование гепатита вплоть до цирроза.

Характерными и наиболее частыми симптомами ХВГ оказываются недомогание и повышенная утомляемость, которые носят интермиттирующий характер и, как правило, усиливаются к концу дня. Отмечается увеличение печени. Реже встречаются такие симптомы, как тошнота, боли в животе, мышцах или суставах. Другие типичные симптомы заболевания печени, такие как желтуха, потемнение мочи, зуд, плохой аппетит, уменьшение массы тела, телеангиэктазия и спленомегалия встречаются значительно реже, за исключением тяжелого варианта течения хронического вирусного гепатита или цирроза печени.

В зависимости от репликативной способности вируса классифицируют хронический гепатит интергративный и репликативный. Хронический *интегративный* гепатит В обычно имеет доброкачественное течение, протекает бессимптомно при нормальных биохимических показателях крови и диагностируется на основании наличия специфических вирусных маркеров, соответствующих данной фазе, и морфологических изменений. Почти у четверти больных отмечаются гистологические признаки гепатита с минимальной активностью патологического процесса в печени с сохранением целостности внутренней пограничной пластинки и слабо выраженного перипортального фиброза.

При *хроническом репликативном* гепатите В у подавляющего числа больных заболевание протекает без желтухи. Субъективные и объективные проявления болезни выражены незначительно и могут в течение длительного времени не привлекать к себе внимания. Со временем появляются жалобы больных на быструю утомляемость, ухудшение общего самочувствия, слабость, головную боль, снижение работоспособности, усталость уже в утренние часы. Затем появляется потливость, нарушается сон, утрачивается ощущение свежести после ночного сна, возможна эмоциональная неустойчивость. Иногда появляются диспепсические расстройства в виде ухудшения аппетита, непереносимости жирной пищи, горечи во рту, поташнивания, тяжести в эпигастральной области. Возможны повторяющиеся тупые боли в верхней части живота, в области правого подреберья.

Для клинической картины хронического гепатита В характерно несколько симптомов и синдромов, описанных выше: астеновегетативный синдром, диспепсический синдром, кожные проявления, гепатомегалия, гепаталгия, мезенхимально-воспалительный синдром, гепатодепрессивный синдром, возможна желтуха и др.

Аналогично любому хроническому процессу, при хроническом гепатите В периодически наблюдаются *обострения* и *рецидивы*, лабораторным маркером которых служит периодическое повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

«Носительство HBsAg» — это персистирующая HBV-инфекция без выраженного воспалительно-некротического процесса в печени. Но при этом возможна *реактивация гепатита В*, т. е. развитие воспалительно-некротического процесса у лиц, находившихся в фазе «носительства HBsAg». Реактивация возможна и у лиц, перенесших в прошлом гепатит В.

Элиминация HBsAg из крови ежегодно регистрируется приблизительно у 0,5 % «носителей HBsAg». Но у 50 % этих пациентов после исчезновения HBsAg в крови могут обнаруживаться низкие уровни HBV ДНК, определяемые методом ПЦР.

Скринингу на хронический гепатит В подлежат беременные, пациенты (поступающие на плановое хирургическое лечение) и сотрудники медицинских учреждений, больные «на хроническом гемодиализе», реципиенты препаратов крови, лица, находящиеся в бытовых и сексуальных контактах с инфицированными HBV, больные наркоманией, лица, длительно находившиеся в заключении, лица с измененными функциональными печеночными тестами, причина которых не установлена, лица, инфицированные HCV, ВИЧ, лица, поступающие на военную службу, и т. д.

В основе диагностики хронического гепатита В лежат клиническая картина и показатели лабораторных и инструментальных исследований:

— скрининг-тестов: ИФА (HBsAg и HBcorAb);

— маркеров репликации HBV (наличие высоких титров HBsAg, HBcorAg класса IgM, HBeAg, а также ДНК HBV);

— маркеров сероконверсии (наличие антител к структурам вируса: HBs антител, Hbcor- антител класса IgG, Hbe-антител и исчезновение HBV-DNA в сыворотке крови);

— маркеров цитолиза (АлАТ);

— гистологического исследования биоптата печени.

Лабораторными критериями уточнения стадии и активности гепатита являются:

— характеристика гепатодепрессивного синдрома (снижение в сыворотке крови холинэстеразы, альбумина, протромбина, фибриногена) и мезенхимально-воспалительного синдрома (увеличение содержания в сыворотке крови альфа$_2$ и гамма-глобулина);

— маркеров изменения осадочных проб печени (увеличение тимоловой и снижение сулемовой проб);

— ускорение СОЭ;

— увеличение титров IgA, IgM, IgG, IgD, ЦИК, наличие антител к тканевым и клеточным антигенам (антинуклеарные, гладкомышечные, митохондриальные антитела, LE-клетки, ревматоидный фактор);

— характеристики холестатического синдрома (увеличение в сыворотке крови щелочной фосфатазы, гамма-глутаматтранспептидазы, холестерина и бета-липопротеидов, появление билирубина в моче и уменьшение или исчезновение стеркобилина в кале), синдрома желтухи (гипербилирубинемия за счет прямой коньюгированной фракции

более 50 %, отсутствие стеркобилина в кале, появление уробилина в моче);

— маркеров аутоиммунных поражений печени (антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антимитохондриальные антитела, антитела к печеночно-специфическому липопротеину и к антигенам мембраны печени, аутоантитела к микросомальным антигенам почек, поджелудочной железы).

Ведущим в диагностике и дифференциальной диагностике ХГВ являются общепринятые принципы в гепатологии.

Хронический вирусный гепатит чаще всего приходится дифференцировать: от так называемых остаточных явлений острого гепатита; с наследственными пигментными гепатозами; с болезнью Вильсона — Коновалова и другими наследственно обусловленными болезнями обмена веществ (гликогеноз, тирозиноз, амилоидоз и др.); с фиброхолангиокистозом, или врожденным фиброзом; с аутоиммунным гепатитом; с гепатитами-синдромами; с алкогольным гепатитом; с жировым гепатозом (стеатозом печени).

Необходимо дифференцировать хронический гепатит В и «носительство HBsAg», и разрешающимся гепатитом, т. е. перенесенным острым или хроническим гепатитом в анамнезе.

О «носительстве HBsAg» свидетельствуют наличие в крови HBsAg более чем 6 мес, уровень HBV ДНК в сыворотке крови менее 10^5 копий/мл, нормальные показатели активности АлАТ в сыворотке крови, отсутствие гистологической картины гепатита по данным исследования биоптатов печени.

Основное отличие разрешающего гепатита от ХГВ — отсутствие в крови HBsAg, отсутствие в сыворотке крови HBV ДНК и нормальный уровень АлАТ.

В диагностике для подтверждения физикальных данных применяют методики УЗИ, компьютерная томография, позволяющие определить размеры и структуру печени и селезенки, состояние сосудов пищевода. Реже используются допплеровская сонография, реография сосудов печени.

О выздоровлении от гепатита В можно говорить в случае полного прекращения репликации вируса, когда в сыворотке крови определяются анти-HBs, анти-HBe и анти-HBc IgG, а в ткани печени отсутствуют ДНК HBV и антигены вируса.

Лечение

Манифестные формы острого гепатита подлежат лечению в условиях стационара. Больным создаются условия, обеспечивающие минимальную нагрузку на функции печени и способствующие самоизлечению. Комплекс лечебных мероприятий включает щадящий режим и рациональную диету — стол 5. Больным назначают постельный режим на период разгара заболевания. Физическая нагрузка под контролем клинико-биохимических показателей разрешается реконвалесцентам спустя

3—6 мес. После выписки из стационара. Пища должна быть достаточно калорийной, содержать полноценные белки, углеводы и жиры (исключая лишь трудноперевариваемые жиры — говяжий, бараний, свиной). Показан частый (5—6 раз в сутки) прием пищи. Объем жидкости составляет 2—3 л в сутки. Рацион максимально обогащается естественными витаминами за счет включения в него фруктов, овощей, соков (кроме цитрусовых, виноградного).

В случаях отсутствия пигментного криза в течение недели от начала периода разгара заболевания (максимального значения билирубинемии) применяются энтеросорбенты, которые назначают на ночь через 2—3 ч после последнего приема пищи или лекарств во избежание так называемого синдрома обкрадывания. В случаях среднетяжелых форм заболевания дополнительно к вышеуказанным средствам назначают ферментные препараты для усиления пищеварительной функции желудка и поджелудочной железы, которые принимают во время или непосредственно после приема пищи. По показаниям проводится инфузионно-дезинтоксикационная терапия, основой которой является внутривенное введение 800—1200 мл 5 % раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 4 г глюкозы). При тяжелом течении острого гепатита необходимо усиление неспецифической дезинтоксикации путем трехкратного в течение суток приема энтеросорбентов и 5 % раствора альбумина, плазмы или протеина (по 250—500 мл). В случаях анорексии используют концентрированные полиионные энергетические растворы, аминокислотные смеси (гепастерил, гепасол и т. п.), предназначенные для лечения больных с печеночной недостаточностью. Назначают гипербарическую оксигенацию 1—2 раза в сутки в течение 10 дней. При отсутствии эффекта (ухудшение состояния больного на фоне проводимой комплексной патогенетической терапии) показаны глюкокортикостероиды в эквивалентных преднизолону дозах — не менее 60 мг/сут внутрь или 120 мг/сут парентерально. Применение преднизолона предполагает обязательное дробное питание, при необходимости использование антацидных препаратов для предупреждения образования стероидных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Если глюкокортикостероиды не приводят к улучшению состояния больного в течение 2—3 сут, или в случаях воздержания от их использования, показана экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез с частичным плазмообменом, плазмосорбция, ультрафильтрация).

Противовирусная терапия хронического гепатита В базируется на сочетанном применении двух групп препаратов: интерферонов и синтетических аналогов. Так как на эффективность лечения интерферонами препаратами влияет генотип вируса, перед началом лечения генотипирование желательно всем больным. Длительность курса интерферонотерапии составляет 48—96 недель.

Вторая группа включает зарегистрированные в нашей стране синтетические аналоги нуклеозидов/нуклеотидов: тенофовир, ламивудин,

телбивудин и аналог деоксигуанозина энтекавир. Из них тенофовир является сравнительно новым противовирусным препаратом, лицензированным для лечения больных хроническим гепатитом В. На сегодня применение энтекавира и тенофовира рассматривается в качестве оптимальных препаратов у лиц, которые ранее не получали противовирусную терапию. Так как наиболее часто применяемый из группы интерферонов PEG-IFN не имеет побочных эффектов, включая возможность вызвать печеночную недостаточность, как препарат первой линии при угрозе осложнений рекомендуется его заменять энтекавиром.

Назначение гепатопротекторов себя не оправдало, так как доказано, что они никак не влияют на степень активности и исход болезни, а в ряде случаев способствуют усилению активности и развитию холестаза. Однако эти препараты способны защитить, а в ряде случаев даже стабилизировать мембраны гепатоцитов.

При наличии холестатического синдрома в целях стимуляции желчеотделения в диету включают дополнительное количество овощей, особенно салатов с растительными маслами. Необходимо назначение жирорастворимых витаминов А и Е, адсорбентов желчных кислот (холестирамин 10—16 г/сут в 3 приема, билигнин по 5—10 г 3 раза в сутки), производных желчных кислот. Следует воздерживаться от применения глюкокортикостероидов, несмотря на высокую степень билирубинемии. Особое внимание уделяют неспецифической дезинтоксикации, в частности, энтеросорбции.

Желчегонные средства показаны при появлении признаков отхождения желчи, на что указывает фрагментарная окраска кала. При затяжном течении вирусного гепатита обязательны выявление и санация возможных очагов хронической инфекции.

Вирусный гепатит D

Гепатит D (HDV-инфекция, Hepatitis D, синоним дельта-инфекция) — антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя.

Этиология

Вирус гепатита D (HDV) впервые был обнаружен в 1977 г. M. Rizetto и получил название вируса гепатита-дельта. Это единственный патогенный для человека представитель семейства сателлитов-вироидов.

HDV — высокопатогенный дефектный вирусный агент, способный реплицироваться только при наличии вируса гепатита В. Вирионы HDV сферические, диаметром 28—39 нм, без поверхностных выступов. Оболочка приобретается от вируса-помощника (в случае HBV это HBsAg). Внутри располагается стабильный рибонуклеопротеиновый комплекс, образующий сферическую сердцевину диаметром 18 нм. Геном состоит из единственной молекулы кольцевой негативной одноцепочечной молекулы РНК размером около 1700 нуклеотидов. В структуре HDV нет

собственной РНК-полимеразы. Предполагают, что ее функции выполняет РНК-полимераза клетки-хозяина.

Выделено три генотипа вируса гепатита D. Генотип I распространен в Северной Америке, Европе, Южно-Тихоокеанском регионе, на Ближнем Востоке и включает два субтипа: 1а (азиатский) и 1b (европейский и североамериканский); генотип II характерен для Японии и северной части Тайваня; генотип III распространен на территории стран Южной Америки.

HDAg — единственный идентифицированный вирусспецифический белок, имеет выраженную РНК-связывающую активность. Он устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз, но разрушается в присутствии щелочей и протеаз.

Эпидемиология

Гепатит D, как и гепатит В, считается строго антропонозной инфекцией, распространяющейся с кровью больных. Исследованиями показано, что значительная часть заболеваний печени является следствием одновременного инфицирования вирусами гепатитов В и D.

В России обязательная раздельная регистрация HDV-инфекции не предусмотрена. Как полагают, в мире число HDV-инфицированных достигает 17 млн, что составляет, примерно, 5 % от общего числа носителей HBsAg. Но эти данные весьма ориентировочны, так как не учтено распространение HDV-инфекции среди больных с клинически выраженными формами гепатита В. К примеру, только в одной Италии к концу минувшего века насчитывали более 2 млн инфицированных HDV. В мире к гиперэндемичными по гепатитам D и В относятся Южная Америка, Экваториальная Африка, где в некоторых районах гепатит D приобретает эпидемическое распространение.

При острых гепатитах антитела к HDV выделяются в различных регионах у 2—7 % больных, а при хронических гепатитах — у 10—50 % больных, например, в Кыргызстане.

За последние годы после внедрения вакцинации против HBV в развитых странах наблюдается резкое снижение активной HDV-инфекции, но регистрируется широкое распространение HDV в среде потребителей инъекционных наркотиков.

В странах СНГ среди «здоровых» носителей HBsAg с частотой 10—20 % обнаружены антитела к HDV в Молдове, Казахстане, Средней Азии, Туве, т. е. в районах, гиперэндемичных по гепатиту В. В европейской части России частота выявления антител к HDV составляет 1,2—5,5 %, а среди госпитализированных в гепатологические отделения взрослых дельта-инфекция выявлена у половины больных хроническим гепатитом В.

Резервуаром и источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом D, вирусоносители. Кровь больного особенно заразна перед началом клинических проявлений болезни, после начала манифестации болезни вирусемия резко снижается, хотя заразны

и больные хроническим гепатитом. К вирусу гепатита-дельта восприимчивы все лица, больные вирусным гепатитом В или являющиеся носителями HBsAg. Механизм передачи возбудителя парентеральный, с теми же особенностями, которые свойственны вирусному гепатиту В, передается вирус также половым путем и вертикально от матери плоду, хотя перинатальная передача не играет большой роли.

Патогенез и патологоанатомическая картина

В связи со своеобразием строения вируса HDV-инфекция протекает всегда вместе с HBV-инфекцией. Патогенетической особенностью HDV-инфекции следует считать тот факт, что при микст-гепатите HDV-инфекция является ведущей, а активная репликация HDV ведет к подавлению репликации HBV (конкуренция за HBsAg).

HBsAg, покрывающий вирусную частицу, способствует гепатотропности и клеточному захвату HDV. Инфекционный процесс, обусловленный HDV, проявляется появлением HD-Ag в крови. Дельта-антигенемия может быть кратковременной или продолжительной в зависимости от того, как происходило инфицирование и имеется ли интегрирование НВ-вируса в геном гепатоцита. Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта-инфекции.

Характерными морфологическими изменениями являются некроз и дистрофия паренхимы печени.

Клиническая картина

HDV инфекцию можно рассматривать как осложнение гепатита В. Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта-инфекции. Характер ее течения обусловлен продолжительностью HBs-антигенемии. Прекращение репликации вируса гепатита В ведет к истощению синтеза HDV, в силу чего завершается дельта-зависимый патологический процесс.

Для клиники дельта-инфекции характерна та же симптоматика, что и для вирусного гепатита В, но с преобладанием тяжелых форм.

Дельта-инфекция развивается в виде *ко-инфекции или суперинфекции*. При ко-инфекции происходит одновременное заражение HBV+HDV у лиц, не болевших ранее HBV-инфекцией, а следовательно, не имеющих до инфицирования дельта-агентом маркеров HBV-инфекции. Ко-инфекция приводит к развитию острого микст-гепатита. Длительность инкубационного периода колеблется, как при гепатите В — 1,5—6 мес. Инкубационный период при ко-инфекции может составлять всего 4—5 дней, при суперинфекции он в среднем длится 3—7 нед.

Преджелтушный период при микст-инфекции имеет более короткое острое течение с ранними симптомами интоксикации. К особенностям клиники также относятся более высокая лихорадка, артралгии, могут быть боли в области печени. В желтушном периоде более выражены симптомы интоксикации, боли в области печени, чаще встречается спленомегалия.

При ко-инфекции для острого микст-гепатита характерно течение заболевания с двумя пиками повышения уровня трансаминаз, билирубина и клиническим ухудшением: первая волна связана с активной репликацией HBV и выходом его в кровь, вторая — с началом репликации HDV с интервалом между волнами 2—4 нед. Волнообразное течение ко-инфекции может проявляться ферментативными или клинико-ферментативными эпизодами обострения. При этом чаще активность АсАТ выше, чем активность АлАТ, что не характерно для острого моногепатита.

При ко-инфекции прекращение репликации HBV ведет к реконвалесценции и заболевание заканчивается выздоровлением, хотя возможен переход в хроническую форму болезни.

При суперинфекции HDV-инфекция наслаивается на текущую HBV-инфекцию. О суперинфекции гепатита В вирусом гепатита D свидетельствуют повторный подъем уровня ферментов крови в остром периоде болезни, а также резкое ухудшение состояния больного хронической формой вирусного гепатита В. Развивается клиника острого гепатита D, сопровождающегося появлением антител к HD-Ag. В преджелтушном периоде могут быть проявления отечно-асцитического синдрома. Для желтушного периода характерны нарастание симптомов интоксикации, значительное повышение активности трансаминаз, выраженная гипербилирубинемия. Все это объясняется более массивным цитолизом гепатоцитов. Период реконвалесценции при суперинфекции длительнее, чем при гепатите В, выявляются ранние признаки хронизации. В течение нескольких месяцев сохраняются слабость, утомляемость.

Исходы

При ко-инфекции обычно наступает полное выздоровление при остром циклическом течении с полной элиминацией вирусов, возможен фульминантный гепатит с развитием печеночной комы на 4—5-й день желтухи и летальным исходом и, наконец, развитие хронического микст-гепатита в 1—3 % случаев.

В случаях суперинфекции у 70—80 % переболевших развивается хронический гепатит D с быстрым прогрессированием в цирроз печени и первичную гепатокарциному. Возможно развитие фульминантного гепатита, но в отличие от ко-инфекции, развитие печеночной комы при этом не всегда заканчивается летально. Хотя и редко, при суперинфекции гепатитом D возможно полное выздоровление.

Лабораторная диагностика

О наличии острой HDV-инфекции свидетельствует обнаружение анти-HDV класса IgM. Антитела к дельта-вирусу класса IgM — маркер активной репликации HDV. При полностью развернутой картине заболевания и в период реконвалесценции определяются анти-HDV класса IgG. Анти-HDV IgG при острой дельта-инфекции появляются на 5—9-й неделе заболевания, циркулируют в течение нескольких месяцев.

Почти во всех случаях в сыворотке присутствуют также HBsAg и анти-HBc. Персистенция анти-HDV IgM коррелирует с активностью HDV-инфекции и повреждением печени.

Маркерами дельта-инфекции также являются HD-Ag, РНК HDV. HD-Ag — маркер активной репликации дельта-вируса. Он может быть выявлен в печеночной клетке или сыворотке методом ИФА или иммуногистохимически.

При острой дельта инфекции HD-Ag циркулирует в крови недолго, хотя в гепатоцитах может продолжаться его синтез. При хронической дельта-инфекции HD-Ag может быть выявлен как в гепатоцитах при биопсии, так и в сыворотке крови в течение длительного времени.

При ко-инфекции дельта-антиген может быть выявлен в сыворотке крови больных через 4—7 дней после появления желтухи и в течение 1—2 последующих недель.

Практически параллельно с дельта-антигеном обнаруживается РНК HDV, выявляется в гепатоцитах и сыворотке крови параллельно с HD-Ag и некоторое время после его исчезновения. Причем, при острой дельта-инфекции выявляется более высокий уровень содержания РНК HDV в сыворотке крови по сравнению с хронической дельта-инфекцией. Наличие РНК HDV в крови больных свидетельствует об активной репликации вируса гепатита-дельта и коррелирует с наличием дельта-антигена в печени.

Хронический гепатит С

У 65—85 % заболевших острым гепатитом С болезнь переходит в хронический процесс, который, обычно, много лет спустя, приводит к циррозу и/или первичному раку печени. Среди лиц, у которых не менее 20 лет выявляются маркеры вируса гепатита С, каждый пятый имеет цирроз печени, а каждый 20-й — гепатоцеллюлярный рак. На рубеже XX—XXI вв. пандемия инъекционной наркомании в стране привела к инфицированию не менее 1 млн ВИЧ, при этом в тот период до 90 % одновременно были инфицированы вирусом гепатита С и у большинства выживших приблизились сроки перехода ХГС в гепатит С, цирроз печени и у значительной части — в гепатокарциному.

Кроме человека гепатитом С болеют только шимпанзе. Предполагается, что вирус гепатита С проник в человеческую популяцию около 300 лет назад, но резкий подъем заболеваемости приходится на конец минувшего столетия. Число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) превышает 200 млн человек, что составляет около 3 % населения земного шара.

В западных странах на вирус гепатита С приходится около 20 % всех случаев острого гепатита и 70 % хронического гепатита.

Актуальность вирусного гепатита С в России резко возросла после начала эпидемии наркомании среди молодежи. На конец столетия

в Москве 95 % больных гепатитом С были лица в возрасте до 30 лет, 98 % больных в эпидемиологическом анамнезе имели злоупотребление парентеральными наркотическими препаратами.

По клиническому течению при хроническом гепатите С разграничивают латентную фазу и фазу реактивации. Для клиники фазы реактивации характерны признаки астении, больные жалуются на быструю утомляемость, слабость, недомогание, прогрессирующее снижение трудоспособности, нарушение сна, ухудшение аппетита, похудание, периодическое повышение температуры на уровне субфебрилитета. При обследовании выявляется увеличенная и уплотненная печень, нередко в сочетании с увеличением селезенки. Обычно эта фаза заболевания протекает без желтухи. При лабораторном обследовании выявляется повышенная активность АлАТ. В фазу реактивации при обострении часто обнаруживаются анти-HCV IgM, анти-HCV-NS4.

Протекает заболевание волнообразно, обострение болезни сопровождается ростом уровня виремии, в фазе ремиссии уровень АлАТ снижается, хотя нормальных показателей не достигает. Уровень анти-HCV у больных хроническим гепатитом С стабильно повышен.

Как и при хроническом гепатите В, при хроническом гепатите С у большей части больных наблюдаются преимущественно печеночные проявления, но у 25—45 % больных наряду с печеночными наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления (табл. 4.13), нередко выходящие на передний план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания. Большинство из внепеченочных проявлений ХГС имеет иммунный патогенез, конкретные механизмы которого пока еще не до конца выяснены. Наиболее часто иммунный патогенез подтверждают моно- или поликлональная пролиферация лимфоцитов, образование аутоантител, отложение иммунных комплексов, секреция цитокинов. В группу заболеваний, ассоциированных с HCV-инфекцией, в основе которых лежит продукция или отложение иммуноглобулинов, входят: криоглобулинемия, лейкоцитокластерный васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, В-клеточная лимфома, плазмоцитома. Вторая группа заболеваний обусловлена аутоиммунным механизмом, в нее входят: тиреоидит, синдром Шегрена, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, красный плоский лишай. Встречающаяся у больных ХГС поздняя кожная порфирия пока остается патогенетически не изученной.

Таблица 4.13

Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции

Характер поражения	Нозологические формы
Эндокринные	Гипертиреоз Гипотиреоз Тиреоидит Хашимото Сахарный диабет

Окончание табл. 4.13

Характер поражения	Нозологические формы
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия Идиопатическая тромбоцитопения Неходжкинская В-лимфома Макроглобулинемия Вальденстрема Апластическая анемия
Поражение слюнных желез и глаз	Лимфоцитарный сиалоаденит Язвы роговицы *Mooren* Увеит
Кожные	Кожный некротизирующий васкулит Поздняя кожная порфирия Красный плоский лишай Мультиформная эритема Узловатая эритема Малакоплакия Крапивница
Нейромышечные и суставные	Миопатический синдром Периферическая полинейропатия Синдром Гийена — Барре Артриты, артралгии
Почечные	Гломерулонефрит
Аутоиммунные и другие	Узелковый периартериит Интерстициальный легочный фиброз Легочный васкулит Гипертрофическая кардиомиопатия CRST-синдром Антифосфолипидный синдром Аутоиммунный гепатит 1 и 2 типа Синдром Бехчета Дерматомиозит

В структуре внепеченочных проявлений ХГС смешанная криоглобулинемия встречается наиболее часто, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительно текущей инфекцией при наличии цирроза печени. Ее обнаруживают у 42—96 % больных (что во многом зависит от метода диагностики). Клинически криоглобуленемия проявляется слабостью, артралгиями, пурпурой, периферической полинейропатией, синдромом Рейно, артериальной гипертонией, поражением почек. В составе криопреципитатов выявляются HCV РНК и lgG anti-HCV к структурным и неструктурным белкам HCV (core, E2/NS1, NS3, NS4, NS5), lgM anti-HCV к core-белку, а также С3-фракцию комплемента. Вирус при криоглобулинемии выявляется в костном мозге, мононуклеарах периферической крови, кератиноцитах, эпителии протоков и эндотелиоцитах. При противовирусной терапии исчезают клинические проявления криоглобулинемии, что подтверждает роль HCV-инфекции в ее развитии.

У 20—25 % больных хроническим гепатитом С развивается цирроз с выраженными клиническими проявлениями, примерно у половины больных его диагностируют по данным гистологического исследования биоптатов печени. Установлено, что чаще к циррозу печени приводит хронический гепатит, вызванный HCV-генотипом 1в. Также выявлено, что формирование хронического гепатита, цирроза чаще наблюдается у больных с наличием в крови анти-HCV NS4. Стойко высокий уровень ферментемии и выраженная вирусемия являются прогностически неблагоприятными показателями прогрессирования хронического гепатита С в цирроз. Фактором ускорения прогрессирования является алкоголь.

Как показано итальянскими исследователями, хронический гепатит, цирроз формируется у 1/3 больных хроническим посттрансфузионным гепатитом С к концу 7,5-летнего периода наблюдения, а по данным японских клиницистов, хронический гепатит в фазе цирроза развился в среднем через 8 лет в 30 %, гепатокарцинома — в 15 %. Спонтанная ремиссия составила 2 % при гепатите С и во много раз чаще (в 38 %) при гепатите В.

По течению HCV хронический гепатит, цирроз, не активный на протяжении многих лет, остается компенсированным, за 15-летний период наблюдения признаки портальной гипертензии были установлены только у 9 % больных.

По клинической картине хронический гепатит, цирроз, вызванный HCV, практически не отличается от хронического гепатита, цирроза, вызванного вирусами гепатита В и D.

Двойная инфекция, в частности микст-гепатит HBV+HCV, как при остром, так и при хроническом течении не является редкой, а взаимодействие этих вирусов может играть важную роль в развитии фульминантного гепатита, а также гепатокарциномы у больных хроническим гепатитом, циррозом. На молекулярном уровне эти два вируса могут ингибировать друг друга, однако, это сопровождается нарастанием степени поражения гепатоцитов.

Гепатокарцинома этиологически связана с вирусами гепатитов В и С, причем в некоторых регионах мира 75 % она обусловлена HCV.

Пока не выяснен механизм онкогенного эффекта HCV, так как вирус не интегрирует в геном гепатоцита, не содержит Х гена и трансактивируемого фактора роста, играющих важную роль в процессах канцерогенеза, имеющих определяющее значение при хроническом гепатите В. Это дает основание предполагать, что HCV играет вспомогательную роль в формировании первичного рака печени. Во всяком случае, при сочетанной микст-патологии гепатокарцинома формируется чаще, чем при моноинфекции: при HCV в 10 %, HBV — в 15 %, а в сочетании HBV+HCV — в 27 %.

Риск развития гепатокарциномы при хроническом гепатите С превышает риск печеночно-клеточной недостаточности или кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Поэтому больные должны регулярно

проходить ультразвуковое обследование и контроль уровня альфа-фетопротеина сыворотки. Этиотропное лечение больных хроническим гепатитом С значительно снижает вероятность развития гепатокарциномы.

Таким образом, в большинстве случаев хронический гепатит С протекает как безжелтушный процесс без указания на эпизод желтухи в анамнезе. Это многолетнее торпидное, латентное или малосимптомное течение, в гистологической картине которого преобладают минимальная или умеренная активность процесса. Заболевание в большинстве случаев годами остающееся нераспознанным, по прошествии времени процесс бурно финиширует с развитием цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Прогрессирующее течение не всегда сопровождается повышенной активностью АлАТ. Клиническая диагностика хронического гепатита С в соответствии с международной классификации 1994 г. базируется на основных проявлениях болезни: увеличение печени и селезенки, гиперферментемия и анти-ВГС в крови сроком не менее 6 мес, при исключении других хронических заболеваний печени. Характер поражения печени и прежде всего степень некрозо-воспалительных изменений и стадию фиброза позволяет определить биопсия печени и неинвазивные методы исследования.

Свойственная HCV-инфекции системность поражения отражает генерализованный характер процесса с вовлечением в патологический процесс многих органов и тканей, что затрудняет своевременную диагностику хронического гепатита С.

Лабораторная диагностика гепатита С основана на выявлении специфических маркеров инфицирования ВГС (анти-ВГС-IgM/G, РНК ВГС) с учетом фазы болезни (табл. 4.14). Для этого используются диагностические тест-системы отечественных или зарубежных производителей. Широко используются иммуноферментный метод (ИФА) и рекомбинантный иммуноблоттинг (ИБ) 1—3-го поколений, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Таблица 4.14

Серологические маркеры гепатита С

Маркеры	Период болезни			Фаза выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Инкубация	Острая фаза			
		активная репликация	конец активной репликации		
	Длительность				
	1—4 нед.	2 нед.	4 мес	3—6 мес	годы
HCV-РНК	+	+	–	–	–
HCV-core Ag	±	+	–	–	–
Анти-HCV IgG	–	±	+	+	±
Анти-HCV IgM	–	±	+	–	–

В отличие от HBV, диагностика которого базируется на обнаружении антигенных и антительных маркеров, при гепатите С методом ИФА улавливаются только антитела, так как в крови антигены HCV находятся в количествах, не поддающиеся обнаружению, их можно выявить в биоптатах печени при использовании иммуногистохимических методов исследования.

Появляются анти-HCV в разные сроки, так анти-С22 и анти-С33 обнаруживаются через 2—4 нед после начала гепатита, но появление специфических антител по сравнению со сроками повышения активности АлАТ, как правило, запаздывает на 1—2 мес. Сначала появляются анти-HCV к сердцевинным антигенам классов М и G. Антитела к белкам, кодируемым зоной РНК вируса NS3 и NS5, не являются абсолютными маркерами как острого, так и хронического гепатита С.

В латентную фазу анти-HCV класса IgM практически не выявляются, но они вновь появляются во время обострений, большей частью в сочетании с повышением АлАТ.

Диагностическая значимость серологических исследований существенно повышается при комплексной оценке всего спектра анти-HCV, что позволяет уловить изменения соотношения антител к разным антигенам вируса. Важное значение имеет исследование в динамике, так как оценка результатов только разовых исследований не всегда убедительна с учетом возможности так называемой фазы «окна». Такой подход особенно значим для разграничения острой фазы ВГС от хронической. Так, обнаружение РНК ВГС на фоне анти-ВГС не позволяет отличить острый гепатит С от обострения хронического гепатита С. Диагностика острого гепатита С в большинстве таких случаев должна базироваться на наличии соответствующих данных эпиданамнеза за 1—4 мес до впервые выявленных признаков гепатита С, анти-ВГС и ферментемии.

Определение анти-HCV в основном решает задачу этиологического диагноза, но не характеризует фазу болезни (острая, хроническая) и тем более не решает задачу прогноза. У больных хроническим ВГС анти-HCV обнаруживаются в крови не только в свободной форме, но и в составе циркулирующих иммунных комплексов, что также усложняет диагностику болезни. Серологическая диагностика гепатита С осложняется тем обстоятельством, что у реципиентов инфицированной кров могут обнаруживаться анти-HCV донора, поэтому однократное исследование не обязательно свидетельствует о посттрансфузионном гепатите С.

Хотя тест системы 4-го поколения дает в 99,7 % гарантию выявления антител к вирусу гепатита С, в некоторых случаях антитела к вирусу могут не обнаруживаться, например, при запаздывании иммунного ответа и при применении иммуносупрессивной терапии. Очень редко, но возможны ложноположительные результаты. Для их исключения сомнительные сыворотки анализируют в РИБ тестах и проводят определение РНК.

Положительный результат в ИФА не является окончательным в серодиагностике, необходимо использовать дополнительные подтверждающие диагностические приемы, в частности, рекомбинантный иммуноблот (РИБ).

Среди вариантов лабораторной диагностики гепатита С наиболее оптимальным является метод выявления в крови РНК вируса гепатита С (РНК HCV). HCV РНК — это основной критерий, характеризующий вирусемию, наличие в крови HCV РНК свидетельствует об активной репликации вируса. Метод ПЦР для обнаружения HCV РНК называют «золотым стандартом» диагностики и разграничения разных вариантов течения вирусного гепатита С. Лишь с внедрением его стало возможным генотипирование вируса.

Уже через 1—2 нед после заражения РНК HCV выявляется в крови, хотя еще отсутствуют клинические проявления гепатита, остается нормальной активность АлАТ и нет протвовирусных антител. Но в дальнейшем в динамике болезни прослеживается прямая корреляция обнаружения HCV РНК и выявления анти-HCV IgM.

В латентную фазу болезни сохраняется возможность диагностики гепатита С путем определения HCV РНК, хотя в этот период нередко отсутствуют анти-HCV. Контроль за HCV РНК позволяет прогнозировать течение ХГС, проводить соответствующее лечение в целях предупреждения развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Наличие РНК HCV в крови возможно в трех ситуациях:

— транзиторная вирусемия при остром гепатите С с последующим выздоровлением, сопровождающимся элиминацией вируса;

— персистирующая вирусемия у больных хроническим гепатитом С, вирус выявляется регулярно на протяжении нескольких лет;

— периодическая — после выявления вируса в начале заболевания последующего его исчезновение через несколько месяцев регистрируется повторное выявление РНК HCV.

Определение HCV РНК в ПЦР и ДНК (табл. 4.15) имеют важное значение при установлении связи титра HCV РНК с инфекциозностью, уровнем аминотрансфераз, тяжестью заболевания и ответом на противовирусную терапию. Однако, следует отметить, что при циркуляции вируса в низких, подпороговых концентрациях HCV РНК может периодически не определяться. Поэтому суждение об отсутствии виремии на основании единичного отрицательного результата ПЦР будет ошибочным.

Таблица 4.15

HCV РНК и анти-HCV core IgM в динамике гепатита С

Фаза	HCV РНК	анти-HCV core IgM
Острая	Высокое содержание	Высокое содержание
Латентная	Низкое содержание	Не обнаруживаются
Реактивация	Высокое содержание	Высокое содержание

Латентная фаза, длящаяся от 5 до 20 лет, по сути является персистирующей HCV-инфекцией с низким уровнем репликативной активности вируса. В сыворотке крови выявляются анти-HCV к сердцевинному и NS4 антигенам класса G. Анти-HCV Ig M в латентную фазу отсутствуют. Наличие вирусемии подтверждается наличием в крови РНК-HCV, при количественном анализе HCV РНК обнаруживается в минимальной концентрации.

Диагностическими критериями *латентной* фазы являются:

— в анамнезе есть указания на острую фазу от 6 мес и ранее;

— нет клинических проявлений;

— незначительное повышение уровня трансаминаз;

— присутствие анти-HCV IgG к структурным белкам в титрах от 1:160 и выше;

— присутствие анти-HCV IgG к неструктурным белкам в титрах от 1:160 и выше;

— отсутствие анти-HCV IgM или присутствие в низких титрах;

— непостоянное присутствие РНК HCV в крови.

Хронический гепатит С в фазе реактивации характеризуется повышением репликативной активности HCV. Клинически это манифестная стадия гепатита С с последовательным развитием цирроза печени и печеночноклеточной карциномы. В эту фазу в период обострении часто обнаруживаются анти-HCV IgM и почти всегда выявляются анти-HCV-NS4. В ПЦР вирусемия с более высокой вирусной нагрузкой.

Диагностическими критериями фазы *реактивации*, обычно длящейся 5—10 и более лет, являются:

— в отдаленном анамнезе есть указания на острую фазу;

— появление клинических признаков хронического гепатита;

— значительное повышение уровня трансаминаз;

— появление анти-HCV класса IgM и постепенное их нарастание;

— присутствие анти-HCV класса IgG к структурным белкам в титрах 1 : 160 и выше;

— присутствие HCV РНК в крови.

При гепатите С возможно и *выздоровление*, критерии которого являются:

— в анамнезе есть острая фаза ВГС от года и далее;

— отсутствие клинических проявлений;

— нормальные уровни трансаминаз;

— присутствие анти-HCV класса IgG к структурным белкам в титрах 1 : 80 и ниже;

— возможно анти-HCV класса IgG к неструктурным белкам в низких титрах с постепенным исчезновением этих антител в течение нескольких лет;

— отсутствие анти ВГС IgM;

— отсутствие HCV РНК в крови.

Как и при гепатите В, в диагностике гепатита С используются биохимические показатели, в основном характеризующие функциональное

состояние печени. Из них аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) являются наиболее важными биохимическими показателями при ХГС. Кроме того для диагностики синдрома холестаза определяются щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтранспептидаза, синдрома желтухи оценивается по билирубину (общая и прямая фракции), для уточнения сохранности синтетической функции печени определяют общий белок, альбумины, протромбиновый индекс, холинэстераза, для выявления аутоиммунного компонента используют определение антинуклеарных антител, а также антител к микросомам печени и почек и к гладкой мускулатуре.

В условиях стационара для полной расшифровки этиологии острых вирусных гепатитов достаточно проведения двух этапов серологической диагностики. На первом этапе серологической диагностики для подтверждения вирусной этиологии острых гепатитов достаточно определять анти-HAVI gM, HBsAg, анти-HBcor IgM, анти-HCV IgG. В случае выявления маркеров гепатита А (анти-HAV IgM) достаточно проведения первого этапа диагностики для подтверждения диагноза.

При обнаружении у больного маркеров гепатита В после первичного скрининга необходимо проведение второго этапа серологической диагностики для определения фазы развития инфекционного процесса и исключения присоединения HDV- и HCV-инфекций. При проведении второго этапа диагностики в стационаре не следует повторно определять маркеры первичного скрининга.

При отсутствии у больного серологических маркеров, но при наличии клинических признаков вирусного гепатита необходимо проведение исследований методом ПЦР для определения HCV РНК, HGV РНК в плазме крови.

Определяющим методом диагностики хронического гепатита С является морфологическое исследование печени, позволяющее уточнить стадию и активность процесса, которые не всегда коррелируют с уровнем трансаминаз. Поэтому больным с подозрением на хронический гепатит С рекомендуется проведение биопсии печени для исключения других возможных причин заболевания печени и для оценки активности и стадии поражения печени, диагностики цирроза.

Морфологические неспецифические маркеры хронического гепатита В и С представлены в табл. 4.16.

Таблица 4.16

Морфологические неспецифические маркеры хронического гепатита В и С

Гепатит В	Гепатит С
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	Сочетание жировой и гидропической дистрофии
Ацидофильные тельца (Каунсильмена)	Ацидофильные тельца (Каунсильмена)
Очаги некроза гепатоцитов	Очаги некроза гепатоцитов

Окончание табл. 4.16

Гепатит В	Гепатит С
Лимфогистиоцитарная инфильтрация	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и интралобулярно
Фиброз портальных трактов	Активация синусоидальных клеток
«Матовостекловидные» гепатоциты (маркер HBsAg)	«Цепочка» лимфоцитов в синусоидах
«Песочные ядра» (маркер HBcAg)	Поражение желчных протоков, пролиферация дуктул

Биопсия печени позволяет установить:

— диагноз (с помощью гистологических маркеров того или иного заболевания);

— активность процесса в печени (с помощью индекса гистологической активности);

— степень хронизации процесса в печени (с помощью индекса степени фиброза);

— эффективность терапии (количественная оценка изменений возможна с помощью индекса гистологической активности и индекса степени фиброза;

— прогноз.

Исходы

Вирусный гепатит С характеризуется высоким потенциалом хронизации. Некоторые клиницисты вообще ставят под сомнение возможность выздоровления от острого гепатита С, полагая, что его исход у всех больных — трансформация в хронический процесс, что не подтверждается практикой при использовании современных методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Гистологическая картина не является патогномоничной, при этом достаточно часто выявляются характерные изменения. Отличительная особенность ее — лимфоидные агрегаты или фолликулы в портальных трактах, которые могут быть как изолированными, так и частью воспалительных изменений портальных трактов. По клеточному составу эти агрегаты напоминают первичные лимфоидные фолликулы в лимфатических узлах. Жировая дистрофия обнаруживается в 75 % случаев. Кроме того, выявляются следующие характерные изменения: негнойный холангит с лимфоидной и плазмоклеточной инфильтрацией стенок протоков; лимфогистиоцитарная инфильтрация перипортальной зоны; слабовыраженные ступенчатые некрозы; мостовидные некрозы (обнаруживаются редко), пролиферация и активация сателлитных клеток печени, пролиферация эпителия желчных канальцев.

Отмечено, что индекс гистологической активности (ИГА) и индекс фиброза (ИФ) у больных хроническим гепатитом С с наличием жировой дистрофии достоверно выше, чем у пациентов без сопутствующей

жировой дистрофии. У 93 % больных с жировой дистрофией в гепатоцитах обнаруживался Core-протеин ВГС, при отсутствии жировой дистрофии — лишь у 39 %. Этим фактом подчеркивается роль Core-протеина в развитии жировой дистрофии гепатоцитов.

Биопсия печени играет существенную роль в уточнении диагноза и оценке активности и стадии заболевания.

Терапия хронического гепатита С

Лечение больных хроническим гепатитом С включает базисную терапию (охранительный режим, щадящая диета), патогенетическую и противовирусную терапию.

Первоначально противовирусная терапия базировалась на сочетании пегинтерферона-α с рибавирином, хотя препараты не нацелены специфически на вирус, но оказывали противовирусный эффект в половине случаев. К тому же пегинтерферон-α-2а часто вызывал побочные эффекты, включая аллергические реакции, аутоиммунные заболевания и ухудшение зрения, серьезные нарушения работы сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, щитовидной железы, легких и печени вплоть летального исхода. Помимо этого пегинтерферон-α-2а обладает тератогенным действием.

Лишь в последнее время появились противовирусные препараты прямого противовирусного действия (ППВД), которые воздействуют непосредственно на белки вируса, прерывая цикл репликации вируса, поэтому устойчивый противовирусный ответ достигается в 90—100 % случаев, ППВД действительно излечивают, при этом их переносимость гораздо лучше, а длительность терапии короче.

Из ППВД часть лекарств блокирует вирусную протеазу NS3-NS4A — протеазные ингибиторы (PI), их названия оканчиваются на -превир (симепревир, даклатасвир). Другие препараты блокируют NS5B полимеразу — нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы, вызывая обрыв цепи и увеличивая количество ошибок при попадании в растущую цепь РНК. Их эффективность обычно одинакова при использовании против разных генотипов HCV. Названия этих ингибиторов кончаются на -бувир (например, софосбувир). Третья группа препаратов — ингибиторы NS5A, которая играет важную роль в репликации РНК и сборке вируса. Названия этих препаратов оканчиваются на -асвир (например, пибрентасвир). Эту группу препаратов составляют:

— ингибиторы протеазы NS3/4A телапревир, боцепревир, симепревир, асунапревир, паритапревир;

— ингибиторы белка NS5B ледипасвир, софосбувир, дасабувир.

После внедрения комбинированного препарата Mawireth (сочетание гекапревира с пибрентасвиром), являющегося ингибитором РНК-полимеразы (эффективны против всех генотипов HCV), популярный до того софосбувир фирма-изготовитель считает устаревшим. Курс лечения Мавиретом ХГС без цирроза печени — 8 нед (на начало 2019 г. курсовая цена 1,65 млн руб.), при циррозе печени — 12 нед.

Лечение ХГС с использованием ППВД требует высокой квалификации врача, ибо во время терапии необходим контроль эффективности и безопасности препаратов, своевременной диагностики медикаментозных осложнений, которые хотя и редко, но могут вызвать патологию сердца и почек.

Объем терапевтических мероприятий патогенетической терапии при хроническом гепатите дифференцируется не по этиологии гепатита, а по тяжести обострения заболевания. При биохимическом обострении показано применение комплекса витаминов в среднетерапевтических дозах. Назначают гепатопротекторы: производные адеметионина (гептор, гептрал); урсодезоксихолевой кислоты; препараты из экстрактов растений, содержащие силимарин (карсил, гепабене); препараты фосфолипидов (эссенциале), содержащие поливитамины (эссливер форте) или глицирризиновую кислоту (фосфоглив).

В случаях клинико-биохимических обострений назначают ферментные препараты для усиления пищеварительной функции желудка и поджелудочной железы, которые принимают во время или непосредственно после приема пищи.

При гипербилирубинемии показаны энтеросорбенты (производные активированного угля, полифепан, энтеросгель, смекта).

При выраженной интоксикации проводится инфузионно-дезинтоксикационная терапия: внутривенно капельно 5 % раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 4 г глюкозы), к которой добавляют 20—30 мл рибоксина + в резинку 5—10 мл 5 % раствора аскорбиновой кислоты. С целью энергообеспечения применяют (10—20 %) растворы глюкозы в сочетании с панангином (10—20 мл) и калием хлорида (50 мл 3 % раствора на 400 мл раствора глюкозы), концентрированные полиионные энергетические растворы, аминокислотные смеси (гепастерил и т. п.). Для усиления неспецифической дезинтоксикации энтеросорбенты назначаются трехкратно, используются 5 % раствор альбумина и свежезамороженная плазма (по 250—500 мл).

При появлении аутоиммунного синдрома назначают делагил (0,25—0,5 г внутрь ежедневно), кортикостероиды, а также методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмосорбция, плазмаферез с плазмообменом по 3—5 сеансов через 1—2 дня и др.).

Больным на стадии субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени назначается диета № 5а с ограничением белка (до 20—40 г в сутки) и поваренной соли (не более 5 г в сутки). При этом следует помнить, что резкое ограничение белка всегда стимулирует катаболические процессы. При разрешении явлений печеночной энцефалопатии количество белка повышается на 10 г в сутки каждые 3—5 дней до достижения физиологической нормы (1—1,5 г/кг массы тела в сутки). Суточный калораж должен составлять не менее 2000 ккал. При энтеральном (зондовом) питании следует использовать обезжиренные безбелковые энпиты. Для полноценной нутритивной поддержки добавля-

ются парентерально концентрированные растворы глюкозы (на 1000 ккал — 30—40 ммоль К), аминокислотные смеси.

Прогноз

На исход и течение ВГС-инфекции влияет ряд факторов:
— возраст в момент инфицирования;
— злоупотребление алкоголем;
— коинфекция гепатотропными вирусами;
— нарушения липидного обмена и др.

У этих больных ХГС риск развития депрессии в 2 раза выше, чем в популяции в целом, гепатоцеллюлярной карциномы — в 25 раз, необходимости трансплантации печени — в 60 раз, цирроза печени — в 80 раз. Так, в течение 5 лет у 17 % развивается первичная гепатокарцинома.

Лечение препаратами прямого противовирусного действия прогноз значительно улучшился.

После трансплантации печени развитие инфекционного процесса обусловлено репликацией вируса в циркулирующих макрофагах-моноцитах.

Профилактика ХГС

При организации профилактики гепатита С необходимо учитывать, что согласно данным исследований, которые проводились на шимпанзе, HCV может сохранять свои свойства при комнатной температуре на поверхности окружающей среды до 4 дней. При отрицательных температурах вирус сохраняет опасность годами.

Основную опасность несет кровь больного: инфицирующая доза относительно невелика и зависит от концентрации вирусной РНК и в среднем составляет 10^{-2}—10^{-4} мл вируссодержащей крови. Следовательно, в 1 мл крови содержится 100—10 000 инфицирующих доз. Поэтому при повреждении кожных покровов предметами, на которых могут содержаться частицы крови больного, в течение нескольких секунд необходимо выдавить кровь из раны, а затем рану тщательно промыть водой, продезинфицировать ее с помощью достаточного количества мыльного раствора, затем 70 % раствором спирта и смазать 5 % раствором йода. При загрязнении рук кровью обработать их тампоном, смоченным 3 % раствором хлорамина или 70 % спиртом, вымыть их двукратно теплой проточной водой с мылом. При попадании крови на слизистые глаз их следует сразу же промыть водой или 1 % раствором борной кислоты; на слизистую носа — обработать 1 % раствором протаргола; на слизистую рта — прополоскать растворами 70 % спирта, 0,05 % марганцево-кислого калия, или 1 % борной кислоты.

Профилактика также направлена на снижение риска заражения при парентеральных медицинских манипуляциях, на борьбу с наркоманией и на ужесточение контроля за донорской кровью.

4.5. Хронический вирусный гепатит, цирроз

Хронический гепатит, цирроз — это хроническое прогрессирующее заболевание печени воспалительного характера, характеризующееся регенераторной и фибротической перестройкой структуры органа и его сосудистой системы, протекающее с диффузными разрастаниями соединительной ткани, образованием узлов-регенератов, приводящих к нарушению цитоархитектоники органа, недостаточности функции печени и формированию синдрома портальной гипертензии.

Распространенность: обнаруживаются в 1—3 % случаев аутопсий. Среди причин смерти на долю ХГ, Ц приходится в США — 4 место, в Германии — 10.

Этиология

ХГ, Ц, как и хронические гепатиты, относится к полиэтиологическим заболеваниям печени и к группе диффузных хронических заболеваний печени. Ведущую роль в формировании ХГ, Ц отводят гепатотропным вирусам — HBV, HCV, возможно ЦМВ и другим, злоупотреблению алкоголя, венозному застою на фоне недостаточности кровообращения. Обычно ХГ, Ц классифицируют на три основные группы:

— ХГ, Ц с установленной этиологией — обусловлен воздействием гепатотропных вирусов, алкоголя, генетически обусловленными нарушениями обмена микроэлементов с развитием гемохроматоза (накопление железа), гепатолентикулярной дегенерации (с накоплением меди), а также генетически обусловленным дефицитом α1-антитрипсина, воздействием токсических веществ, медикаментов, болезнями билиарной системы, венозным застоем;

— ХГ, Ц со спорными этиологическими факторами, развивающиеся на фоне белковой и витаминной недостаточности;

— ХГ, Ц с не установленной этиологией, или криптогенные, на долю которых приходится до 26 % всех циррозов печени.

К факторам риска развития ХГ, цирроза относятся:

— парентеральные вмешательства, переливания крови и ее заменителей, операции и другие причины, приводящие к инфицированию гепатотропными вирусами;

— хронические заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, протекающие с хронической недостаточностью кровообращения (особенно правожелудочковой), и наиболее часто врожденные и приобретенные пороки сердца, ревматизм, инфекционный эндокардит, данные заболевания вызывают венозный застой большого круга кровообращения с гемодинамической нагрузкой на печень;

— хронические интоксикации и инфекции, такие как воздействие высокотоксических веществ, используемых в химической промышленности, машиностроении, сельском хозяйстве, а также инфекции — туберкулез, сифилис, бруцеллез, хронические формы цитомегаловирусной инфекции, гнойные заболевания бронхолегочной системы;

— заболевания билиарной системы — хронические холангиты, холециститы, желчнокаменная болезнь;

— алкоголизм;

— генетические факторы и нарушения обмена микроэлементов, особенно при длительном приеме препаратов железа с накоплением его в печени;

— обменные заболевания и заболевания эндокринной системы.

Как правило, ХГ, цирроз формируется при прогрессировании воспалительных процессов в печени на фоне персистирующих некрозов, что способствуют интенсификации процессов фиброзирования и разрастанию соединительной ткани. Характерное при этом спадение ретикулинового остова на месте некротизированных гепатоцитов и образование ограниченного рубца создают условия для сближения сосудов портального тракта с центральной веной, что способствует переходу крови непосредственно в центральную вену. Кровь минует синусоиды близлежащих неповрежденных участков печени, вызывая в них ишемизацию и некроз. В ответ стимулируется регенерация печеночных клеток, тем самым способствуя появлению узлов-регенератов, которые сдавливают сосуды печени и нарушают в ней кровообращение. Соеденительнотканные разрастания фрагментируют печеночную дольку на «ложные» дольки, вокруг которых образуются окружающие их соединительнотканные перегородки, содержащие кровеносные сосуды. В результате идет образование внутрипеченочных портокавальных анастомозов. Кровь попадает в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодолек, что в свою очередь приводит к ишемизации и некрозу ее паренхимы, т. е. образуя порочный круг. Формируются новые узлы-регенераты и анастомозы между воротной веной, печеночной артерией и печеночной веной (кава-кавальные анастомозы). Таким образом нарушается цитоархитектоника печени. Последнее является причиной развития синдромов портальной гипертензии, спленомегалии и гиперспленизма, отечно-асцитического, а также геморрагического, ДВС (синдром диссеминированого внутрисосудистого свертывания) и других синдромов.

Перечисленные нарушения ведут к замедлению кровотока, вызывающего нарушение функции печени, главное — резко снижается ее антитоксическая функция. Большое количество токсических веществ, поступающих из кишечника по воротной вене, циркулирует в крови и проходит через гематоэнцефалический барьер, вызывая интоксикацию периферической и центральной нервной системы. На фоне портальной гипертензии развиваются отечно-асцитический синдром, гиперспленизм, присоединяются ДВС-синдром и кровотечения из варикозно-расширенных вен, часто имеющих фатальный исход. Патогенетически портальная гипертензия подразделяется на четыре стадии:

1-я стадия — доклиническая, гемодинамические нарушения минимальны;

2-я стадия — гепато- и спленомегалия;

3-я стадия — резко выраженная клиника с развитием коллатерального кровообращения, венозным застоем, с гипертензией в системе *v. portae*, с асцитом, но без выраженных кровотечений;

4-я стадия — не поддающийся терапии асцит, повторяющиеся кровотечения. Клинические проявления ХГ, цирроза довольно многообразны. Как и при хроническом гепатите, имеют место клинические проявления синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, печеночно-клеточной недостаточности, желтухи, холестаза и многих других. Но в отличие от хронических гепатитов, гиперферментемия (АлАТ, АсАТ) менее выражена, что объясняется меньшим числом разрушающихся гепатоцитов и снижением синтеза самих ферментов поврежденной печенью.

Портальная гипертензия в зависимости от клинических проявлений также подразделяется на четыре стадии:

I стадия — доклиническая, больные могут предъявлять жалобы на тяжесть в правом подреберье, умеренный метеоризм и общее недомогание;

II стадия — выраженные клинические проявления: тяжесть и боли в верхней половине живота, правом подреберье, метеоризм, диспепсические расстройства, гепато- и спленомегалия;

III стадия — резко выраженные клинические проявления с наличием портальной гипертензии, асцита при отсутствии выраженных кровотечений;

IV стадия — стадия осложнений: плохо поддающийся терапии асцит, массивные, повторяющиеся кровотечения из варикозно-расширенных вен внутренних органов.

В клинике в начале болезни вздутия живота, боли в животе, дисфункция кишечника, чувство переполнения кишечника, возможны запоры, снижение массы тела, нарушение трофики, развитие полигиповитаминозов на фоне нарушений функции печени. В продвинутых стадиях спленомегалия с явлениями синдрома гиперспленизма, расширение вен пищевода, кардии желудка, геморроидальных вен, подкожных вен в области пупка с образованием «головы медузы», асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен, геморрагического диатеза и ДВС-синдрома. При наличии клиники проявлений гепаторенального синдрома прогрессирует олигурия, гипонатриемия.

Характерен кожный синдром: ксантом, ксантелазм, телеангиэктазий, пальмарная эритема, малиновая окраска языка и губ, кожа приобретает желтовато-землистый оттенок, сухая, шелушащаяся, облысение головы, исчезновение волос в подмышечной впадине, атрофия мышц плечевого пояса (саркопения) с резко увеличенным в размере животом. Внешний вид больного напоминает «фигуру паука» — с большим животом и худыми конечностями.

Вирусная диагностика хронического гепатита, цирроза печени подтверждается лабораторно при исследовании на маркеры гепатитов В и С.

Морфологическая оценка необходима для оценки степени активности воспалительной реакции в печени, идентифицируется гистологически, и активность проявляется теми же признаками, что и ХГ.

В основе лечения лежит тот же принцип, что проводится у больных хроническим вирусным гепатитом с учетом этиологического фактора.

Прогноз

Хронический гепатит, цирроз — необратимое заболевание с поражением всего органа, и прогноз при нем всегда серьезный. При декомпенсированном состоянии остаются в живых через 3 года лишь 11—40 % больных. При наличие асцита продолжительность жизни составляет 3—5 лет, летальность при печеночной коме — 80—100 %. Трудоспособность больных ограничена. Они являются глубокими инвалидами (I—II группы).

4.6. Прочие вирусные гепатиты

Вирусный гепатит G

Вирусный гепатит G — это воспалительное инфекционное заболевание с высоким потенциалом хронизации, возбудителем которого является HGV-вирус, характеризующееся прогрессирующим нарушением функции печени и желчевыводящей системы.

Вирус гепатита G (HGV, или GBV-C) был обнаружен F. Simons и др. в 1995 г. и независимо выделен Linnen и др. из плазмы больного хроническим гепатитом С в 1996 г. Было обнаружено, что геном данного возбудителя подобен геному представителей семейства флавивирусов. Пока не существует сывороточной пробы для диагностики активной или перенесенной инфекции HGV. Заражение HGV может выявляться только при обнаружении РНК в ПЦР.

Эпидемиология

Эпидемиология HGV мало изучена. Гепатит G относится к инфекциям с парентеральным механизмом передачи возбудителя. РНК GBV-C/HGV была обнаружена у 1—2 % добровольных доноров. В Европе и США HGV-инфекция часто встречается у больных хроническим гепатитом С (20 %), хроническим гепатитом В (около 10 %), а также при аутоиммунном (10 %) и алкогольном гепатите (10 %). Еще чаще РНК HGV обнаруживают у людей, парентерально соприкасающихся с кровью или ее продуктами: у 20 % пациентов, которым проводилось переливание крови, у 20 % больных гемофилией и примерно у 30 % лиц, вводивших наркотики внутривенно. Вирус можно обнаружить в сыворотке, плазме, мононуклеарных клетках периферической крови и слюне. РНК HGV часто обнаруживают у больных с пересаженными почками, печенью и сердцем. В этих случаях проведение иммунодепрессии способствует развитию хронического носительства HGV. Заражение HGV может быть

основной причиной хронического гепатита у некоторых групп риска, отдельно или в сочетании с HBV и HCV.

Клиника

Острый гепатит G протекает в клинически выраженной и бессимптомной формах. Характерно умеренное повышение активности трансаминаз сыворотки. Последние сообщения свидетельствуют о том, что HGV может вызывать острый скоротечный гепатит. Фульминантный гепатит, вызванный GBV-C/HGV, характеризуется относительно медленным развитием печеночной недостаточности (от 16 до 45 дней), значительными колебаниями активности трансаминаз и высокой смертностью. Инфекция HGV может перерасти в хроническое заболевание печени с длительным выявлением РНК GBV-C/HGV и, возможно, в гепатоцеллюлярную карциному.

Клиническая особенность HGV-инфекции — появление биохимических признаков холестаза с увеличением активности гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатидазы. Возможно, HGV вызывает специфическое поражение желчных протоков с синдромом внутрипеченочного холестаза.

Применение медикаментов ограничено, в основном применяется терапия с использованием интерферона для воздействия на вирус в фазу острой инфекции именно при этом варианте гепатита. Обычно используется а-2а— и а-2в-ИНФ в дозе 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно в течение 4—8 нед и более. M. Omata и соавт. (1991) отметили биохимическую ремиссию у большинства больных острым гепатитом G, получавших α-ИНФ. Через 3 года наблюдения выявлено, что у больных с биохимической ремиссией стали также отрицательными тесты на РНК HCV. Показано снижение частоты хронизации гепатита G при использовании ИНФ. Однако для окончательных выводов о том, снижает ли терапия ИНФ частоту хронизации острого гепатита G, необходим более длительный период наблюдения.

Больных с молниеносными формами острого вирусного гепатита с признаками печеночной энцефалопатии переводят в отделения интенсивной терапии, где не только осуществляют определение центрального венозного давления, контроль pH, сахара, электролитов крови, но и при необходимости производят мониторинг внутричерепного давления.

Прогноз улучшается при тщательном наблюдении и своевременной реализации комплекса лечебных мероприятий, включая коррекцию электролитного состава и pH крови, подавление патологической флоры толстой кишки и кортикостероидную терапию. Последняя применяется для предупреждения и снятия отека головного мозга. При развитии инфекционных осложнений на фоне острой печеночной недостаточности назначают пенициллин в дозе 3 000 000 — 6 000 000 ЕД/сут или ампициллин и оксациллин в дозах 2—3 г/сут. Необходимо своевременно рассмотреть вопрос о трансплантации печени.

Профилактика

Профилактика острых гепатитов начинается с санитарного просвещения населения, общегигиенических мероприятий, мер по предотвращению заражения медицинского персонала; важно также раннее выявления заболевших, скрининг доноров.

Вакцина для профилактики гепатита С разрабатывается. Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике и профилактике вирусного гепатита В остается много нерешенных проблем как в преодолении вакцинной резистентности к мутантным штаммам HBV, так и в осуществлении глобальной вакцинации.

TTV-инфекция

В отечественной литературе подробную характеристику TTV-инфекции дали К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов в Интернете (2001).

Вирус ТТ (TTV) выделен T. Nishizawa с соавт. (1997) у больных с посттрансфузионным гепатитом неясной этиологии. Вскоре было установлено, что TTV широко, хотя и неравномерно распространен по всему миру, им инфицировано от 1,0 до 94 % населения [Desai S. И др., 1999; Itoh K. и др., 1999]. Он выявляется в сыворотках 46 % больных хроническим гепатитом ни-А ни-G и 47 % больных фульминантной формой гепатита, а также у 12 % доноров [Okamoto H. и др., 1998]. Вместе с тем вопрос о взаимосвязи между TTV-инфекцией и патологией печени дискутируется. Прежде всего, как показано рядом работ по выявлению ДНК TTV в сыворотках крови TTV-позитивных лиц, у большинства отсутствует подъем активности АлАТ [Takahashi N. и др., 1999]. О. П. Исаева, К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов (1999) при анализе частоты выявления ДНК TTV среди доноров крови с повышенным уровнем АлАТ и показателями АлАТ в пределах нормы установили сходную распространенность TTV в обеих группах (17,6 и 23,5 % соответственно). Также выявлено, что средние уровни активности АлАТ среди TTV-позитивных и TTV-негативных пациентов отделения хронического гемодиализа находятся на сходном уровне [Кюрегян К. с соавт., 2000]. P. Fabris и др. (2000) обнаружили TTV в 12,6 % случаев острого гепатита известной этиологии и 16,6 % гепатита ни-А ни-Е, при этом уровни активности АлАТ и степень хронизации у TTV-позитивных и TTV-негативных пациентов были одинаковы. Также отсутствовала корреляция между титрами ДНК TTV и поражением печени. Другими авторами выявлена сходная частота обнаружения ДНК TTV среди лиц с ни-А ни-G острым гепатитом и среди доноров крови: 27 и 30 % [Huang Y. H. и др., 2000], 43 и 37 % [Kanda T. и др., 1999], 13,6 и 12 % [Fukuda Y. и др., 1999] соответственно.

Однако имеются работы, позволяющие прийти к противоположному выводу. Так, K. Konishi и др. (1999) указали, что 4 из 6 пациентов с ни-В ни-С ни-G гепатитом оказались TTV-позитивными, и ДНК TTV была обнаружена у них незадолго до или в то же время, что и развитие

гепатита, а титры ДНК TTV колебались в зависимости от уровней активности АлАТ. Kusama и др. (1999) установили достоверное повышение активности АсАТ, лактат дегидрогеназы и гамма-глутамил транспептидазы у TTV-позитивных больных хроническим ни-В ни-С гепатитом по сравнению с TTV-негативным. K. X. Luo и др. (1999) наблюдали в 1996 г. в Китае вспышку острого гепатита с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, этиологическая роль TTV у заболевших была доказана. У больных имелось умеренное повышение активности АлАТ, у 5,6 % больных повышенные АлАТ и виремия TTV сохранялись на протяжении 4—5 мес.

K. Itoh и др. (1999) приводятся данные наличии TTV у 27,1 % доноров крови, имеющих повышенную активность АлАТ, у 15,7 % доноров, у которых показатели АлАТ находились в норме. P. J. Cleavenger и др. (2000) обнаружили в 5 % случаев связь между подъемом уровня активности АлАТ и инфицированием TTV через кровь, полученную от доноров с повышенными показателями АлАТ, и только в 0,7 % образцов, полученных от доноров с нормальным содержанием АлАТ.

При фульминатном гепатите частота выявления TTV колеблется от 27 % [Tanaka Y. и др., 1999] до 64 % [Hsieh S.-Y. и др., 1999], причем достоверных отличий по частоте выявления TTV среди больных и среди доноров крови отмечено не было. У больных фульминантным гепатитом с наличием TTV и его отсутствием отсутствуют различия по клиническим характеристикам, длительности периода от начала развития заболевания до комы и прогнозу исхода [Hsieh S.-Y. и др., 1999]. Вместе с тем Y. Tanaka и др. (1999) полагают, что при общем совпадении результатов с данными S.-Y. Hsieh и др., вероятность неблагоприятного исхода была выше у TTV-позитивных пациентов.

Большинство авторов ставит под сомнение этиологическую роль TTV в развитии хронического гепатита. Установлена способность TTV персистировать в организме человека в течение нескольких лет без морфологических и биохимических изменений функции печени [Matsumoto A. и др., 1999]. С одинаковой частотой выявляется ДНК TTV выявляется среди больных хроническим гепатитом неясной этиологии, среди доноров крови и среди больных хроническим гепатитом, обусловленным HBV и HCV. Вместе с тем H. Ikeda и др. (1999) установили более высокую распространенность TTV среди больных хроническим гепатитом неясной этиологии по сравнению с больными хроническим гепатитом С (47 % против 18 %). T. Shibayama и др. (1999) также высказываются за возможность участия TTV в развитии хронического гепатита, так как TTV выявляли у 57 % больных хроническим гепатитом ни-В ни-С и у 14 % доноров крови. По данным авторов, при TTV-позитивном хроническом гепатите ни-В ни-С уровни АлАТ и гамма-глутамил транспептидазы были выше по сравнению с аналогичными больными, но TTV-негативными.

Не установлена связь между TTV-инфекцией и развитием гепатоклеточной карциномы. Между частотой выявления TTV среди пациентов

с гепатокарциномой (15 %) и группой сравнения (9,3 %) отсутствуют статистически достоверные различия [Tagger A. и др.,1999]. T. Yamamoto и др. (1998) TTV обнаружили у 3 из 8 пациентов с ни-В ни-С гепатокарциномой и у 5 из 12 пациентов с гепатокарциномой, обусловленной HBV и HCV. Отсутствуют и клинико-патоморфологические различия между TTV-позитивными и TTV-негативными больными гепатокарциномой [Pineau P. и др., 2000]. N. Nakagawa и др. (1999) выявили TTV у 67 % пациентов с ни-В ни-С гепатокарциномой, у 20 % больных гепатокарциномой, обусловленной HBV, у 47 % пациентов с HCV-гепатокарциномой и в 33 % в группе сравнения, что ставит под сомнение участие TTV в развитии гепатоклеточной карциномы. Правда, имеются работы, показавшие более высокую частоту выявления TTV среди пациентов с гепатокарциномой неясной этиологии.

Довольно широко распространен TTV среди лиц, инфицированных HCV. По данным разных авторов, частота выявления TTV в этой группе составляет от 37 % до 83,7 % [Kao J. H. и др., 2000; Hagiwara H. и др., 1999; Кюрегян К. и др., 2000]. В то же время ко-инфицирование TTV не изменяет клиникопатологического течения хронического гепатита С и не влияет на ответ пациентов с ХГС на лечение интерферономальфа [Kao J. H. и др., 2000; Mizokami M. и др., 2000]. К. К. Кюрегян и др. (2000) при анализе распространенности TTV среди пациентов отделения хронического гемодиализа показали отсутствие достоверных отличий по среднему уровню активности АлАТ среди TTV-позитивных и TTV-негативных лиц, инфицированных HCV (0,355 и 0,372 соответственно). Вместе с тем N. N. Zein и др. (1999) показали, что среди инфицированных HCV-1b TTV достоверно преобладал в группе больных с прогрессирующим заболеванием (декомпенсированный цирроз и гепатоклеточная карцинома) по сравнению со стабильным заболеванием (хронический гепатит и компенсированный цирроз).

Ко-инфекция TTV и HBV, по данным разных авторов, колеблется от 21 % до 69 % [Kao J. H. и др., 2000; Gerner P. и др., 2000]. При этом не установлено какого-либо выраженного влияния на течение HBV-инфекции. Но имеются данные, что в случае суперинфекции TTV при остром гепатите В уровни активности АлАТ выше, чем при отсутствии суперинфекции TTV [Sakamoto M. и др., 2000].

Заслуживают особого внимания данные о возможности взаимодействия TTV- и ВИЧ-инфекции. Так, J. K. Christensen и др. (2000) обнаружили TTV в 11 раз чаще (у 76 %) у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с донорами (7 %), при этом в половине случаев ко-инфекции TTV и ВИЧ титры ДНК TTV были в 5 раз выше, чем среди доноров. Так как авторы одновременно установили, что высокая виремия TTV ассоциировалась со снижением выживаемости, они пришли к выводу о роли TTV как оппортунистическом патогене, влияющем на прогрессию ВИЧ-инфекции.

Хотя имеются многочисленные данные об отсутствии взаимосвязи TTV-инфекции с развитием заболевания печени, вопрос о патогенности TTV не может иметь однозначного решения, ибо гепатотропность вируса показана H. Okamoto и др. (1998): репликация вируса идет в гепатоцитах и титры ДНК агента, более высокие в печени, чем в сыворотке крови пациента. Титры ДНК TTV в печени в 10—100 раз превышали титры ДНК TTV в сыворотках пациентов [Okamoto H. и др., 1998]. H. Okamoto и др. (2000) установили, что TTV реплицируется в печени через кольцевую двуцепочечную ДНК. Авторы также обнаружили репликативные формы ДНК TTV в клетках костного мозга, но не в мононуклеарных клетках периферической крови. Так как высокие титры ДНК TTV выявляются в клетках костного мозга больных апластической анемией, K. Kikuchi и др. (2000) полагают, что TTV вызывает апластическую анемию.

L. Fan и др. (2000) выявили ДНК TTV в 8 образцах печени, 4 образцах почек, 3 образцах селезенки и 2 образцах кишечника, при этом количество TTV-позитивных клеток было выше в образцах печени, чем в остальных органах, хотя какой-либо взаимосвязи между воспалительным процессом в ткани и TTV-позитивными клетками обнаружено не было.

Глава 5
ИНФЕКЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ГРУППЫ

Вирусные болезни чаще обладают высокой контагиозностью и способны вызвать эпидемии и пандемии. Они отличаются многообразием по клиническому течению и морфологии. При развитии вирусного инфекционного процесса в организме человека могут наблюдаться следующие варианты морфологических и функциональных изменений: а) цитолитическое действие вируса (грипп, вирусный гепатит А); б) интеграция вируса с геномом клетки без выраженной ее деструкции (вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция); в) пролиферация клеток-мишеней (парагрипп, натуральная оспа, HTLV—I и II); г) гигантоклеточная трансформация (корь, респираторно-синцитиальная инфекция, простой и опоясывающий герпес, например, вирус кори формирует значительно увеличенные клеток, которые содержат 10—100 маленьких ядер, вирус иммунодефицита человека подразделяют на синцитийобразующие и синцитийнеобразующие штаммы); д) образование телец — включений (грипп, аденовирусная инфекция, бешенство); е) онкогенный эффект (вирус Эпстайна — Барр участвует в развитии лимфомы Беркитта и рака носоглотки, а Т-лимфотропный вирус I типа — в развитии Т-клеточной лимфомы, вирус герпетической группы 8-го типа — в развитии саркомы Капоши).

Характерной особенностью биологических свойств всех герпесвирусов человека являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Под *персистенцией* понимается способность герпесвирусов непрерывно или циклично реплицироваться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. *Латенция* — это пожизненное сохранение вирусов в неявной, морфологически и иммунохимически видоизмененной форме, в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиях чувствительных нервов.

В целом семейство *Herpesviridae* представлено более 60 видами вирусов, из которых HCV, CMV, EBV, HHV 6, 7 и 8 вызывают заболевания у человека. Вирусы этой группы относятся к самым распространенным патогенам человека. По данным сероэпидемиологических исследований, антитела к вирусам простого герпеса выявляются у 70—100 % взрослого населения, к вирусу Эпстайна — Барр — в 95 %, цитомегаловирусу — в 60 %. Герпесвирусная инфекция, как причина смерти

от вирусных инфекций, занимает второе место (15,8 %), уступая только ОРВИ (35,8 %).

Различные штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции и чувствительностью к противогерпетическим препаратам в связи с особенностями их ферментных систем. У каждого герпесвируса имеется свой темп персистенции и латенции: наиболее активны в этом отношении вирусы простого герпеса, наименее — вирус Эпстайна — Барр.

Обычно к 18 годам более 90 % жителей городов инфицируются одним или несколькими штаммами по меньшей мере семи клинически значимых герпесвирусов (простого герпеса 1 и 2-го типов, варицелла зостер, цитомегаловирусом, Эпстайна — Барр, герпеса человека 6 и 8-го типов). В большинстве случаев первичное и повторное инфицирование происходит воздушно-капельным путем при прямом контакте или через предметы обихода, например общее полотенце. Доказаны также оральный, генитальный, орогенитальный, трансфузионный, трансплантационный и трансплацентарный пути передачи инфекции.

Инфицирование человека указанными герпесвирусами сопровождается клиническими симптомами соответствующего острого инфекционного заболевания в среднем не более чем у 50 % людей, в основном у детей: детская эритема (вирус герпеса человека 6-го типа), афтозный стоматит («молочница»), возбудитель которого — вирусы простого герпеса 1 или 2-го типов, ветряная оспа (вирус варицелла зостер), инфекционный мононуклеоз (вирус Эпстайна — Барр), мононуклеозо-подобный синдром (цитомегаловирус). У остальных людей инфекция протекает бессимптомно, что особенно характерно для взрослых людей.

На течение острых и рецидивирующих герпесвирусных заболеваний оказывают влияние возраст, пол, фило- и онтогенетические особенности иммунного ответа.

Группу *Herpesviridea* составляют восемь типов вирусов:
- ВПГ 1-го типа — вирус простого герпеса (HSV I);
- ВПГ 2-го типа — вирус простого герпеса (HSV II);
- Вирус ВЗВ— варицелла-зостер вирус (VZV) ;
- ЦМВ — цитомегаловирус (CMV);
- вирус Эпстайна — Барр (EBV);
- вирус гепеса человека 6-го типа (HHV 6);
- вирус герпеса человека 7-го типа (HHV 7);
- вирус герпеса человека 8-го типа (HHV 8).

Герпесвирусы весьма различные по характеру репродукции, но сходные морфологически и по содержанию ДНК, составляют часть биохимически гомогенной группы. Наиболее детально изучены герпесвирусы, вызывающие лизис зараженных клеток: вирусы простого герпеса, типы 1 и 2. Из вирусов, не вызывающих лизиса, наиболее изучен вирус Эпстайна — Барр — возбудитель инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта и карциномы носоглотки. В отличие от вирусов простого герпеса типов 1 и 2, размножающихся в культурах многих кле-

ток и вызывающих лизис, вирус Эпстайна — Барр заражает только В-лимфоциты приматов и размножается не во всех из них.

Характер взаимодействия вирусов группы *Herpesviridea* с организмом человека зависит от свойств вируса и, особенно, от состояния иммунной системы человека. При инфицировании вирусами возможны следующие формы инфекционного процесса:

— латентные инфекции, при которых содержащийся в организме вирус лишь время от времени вызывает характерные поражения, проходящие сами собой, вирус можно выделить из пораженных участков, но не удается после того как патологический процесс проходит (типичный пример — простой герпес);

— хронические инфекции — длительно протекающие заболевания, при которых вирус присутствует постоянно; клинические проявления могут полностью отсутствовать, симптомы могут быть вызваны комплексами вирус-антитело или обусловлены взаимодействием противовирусных антител с зараженными клетками (типичный пример — цитомегаловирусная инфекция);

— медленные инфекции — медленно прогрессирующие заболевания с исключительно длинным латентным периодом.

В МКБ 10 пересмотра, введенной в России с 1999 г., представлена следующая классификация инфекций герпетической группы.

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса [*Herpes simplex*]:

Герпетическая экзема;

Герпетический везикулярный дерматит;

Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит;

Герпетический менингит;

Герпетический энцефалит;

Герпетическая болезнь глаз;

Диссеминированная герпетическая болезнь;

Другие формы герпетических инфекций;

Герпетическая инфекция неуточненная.

Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*):

Опоясывающий лишай с энцефалитом;

Опоясывающий лишай с менингитом;

Опоясывающий лишай с другими осложнениями со стороны нервной системы;

Опоясывающий лишай с глазными осложнениями;

Диссеминированный опоясывающий герпес;

Опоясывающий герпес с другими осложнениями;

Опоясывающий герпесез без осложнений.

Обусловленные вирусом простого герпесаса (HZV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом Эпстайна — Барр (лимфома Беркитта), вирусом VIII типа (саркома Капоши, некоторые виды рака) инфекционные заболевания составляют основную группу суперинфекций ВИЧ/СПИД. Вирус простого герпеса тип II стал актуальнейшей проблемой в группе болезней, передающихся половым путем.

К особенности патологии, вызванной вирусами этой группы относится длительная латентная фаза после острого периода со способностью активизироваться в более позднее время с клиникой, специфичной для каждого вида вируса. Так, HSV I и II типов обусловливает рецидивы с поражением кожи и слизистых оболочек рта, гениталий и ректальной области с образованием язв, а также возможностью вируса диссеминировать с поражением центральной нервной системы. Именно с пандемией ВИЧ-инфекции связан рост генитального герпеса. CMV может обусловить пневмонию, энцефалит, ретинит, гастроэнтерит, поражение адреналовой системы у больных ВИЧ-инфекцией. Реактивация на фоне иммуносупресии HZV может обусловить диссеминированный процесс, а вирус Эпстайна — Барр (EBV) нередко становится причиной предраковой патологии — волосатой лейкоплакии и лимфопролиферативного синдрома. Первичное заражение EBV больных ВИЧ-инфекцией индуцировать малигнизацию мышечной ткани. В табл. 4.17 представлены наиболее часто встречаются заболевания, обусловленные вирусами семейства *Herpesviridae*.

Таблица 4.17

Клинические формы заболеваний, обусловленных вирусами группы *Herpes*

Вирус	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
HSV-I	Первичный HSV гингивостоматит HSV-энцефалит (редко) Неонатальная HSV-инфекция Генитальная HSV-инфекция	Рецидивирующий орально-лабиальный герпес Рецидивирующий ано-генитальный герпес HSV-энцефалит HSV-эзофагит HSV-гепатит
HSV-II	Генитально-ректальный герпес Неонатальный герпес Менингоэнцефалит Крестцовый радикулит Субклиническая инфекция	Генитальный герпес HSV-менингит HSV-энцефалит (редко) Хроническая кожно-слизистая форма
CMV	Субклиническая инфекция Гетерофильно-негативный мононуклеоз	CMV-ретинит CMV-колит/холангит CMV-пневмония (редко) CMV-адреналовая недостаточность Нарушение функции костного мозга
HHV-6	Розеолезная сыпь	Возможен гепатит Возможна интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом
HHV-7	Возможна у детей экзантема	Не идентифицировано

Окончание табл. 4.17

Вирус	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
EBV	Инфекционный мононуклеоз Саркома мышц Энцефалит у новорожденных Лимфоидная интерстициальная пневмония у детей	EBV-ассоциированный лимфопролиферативный синдром EBV-обусловленная лимфома ЦНС
KSHV (HHV 8)	Не известно	Ассоциация с саркомой Капоши Лимфома Болезнь Коссельмана

Примечание: HSV — вирус простого герпеса; CMV — цитомегаловирус, HHV — человеческий герпесвирус; KSHV — с саркомой Капоши ассоциированный человеческий вирус.

Инфекционный процесс, обусловленный вирусами герпесвирусной группы, также играет ведущую роль, как причина непосредственной смерти у больных СПИД. Так летальность от герпетического энцефалита достигает 85 %.

Диагностика инфекции, вызванной герпесвирусами, на ранних стадиях развития заболевания, т. е. до появления клиники поражения жизненно важных органов, таких как печень, почки, легкие, весьма сложна. И вообще для всей группы герпесвирусов характерно или генерализованная форма болезни или латентное течение, отсутствие клиники. Поэтому без комплексного лабораторного подтверждения ранняя диагностика герпесвирусной инфекции практически невозможна. Выявление вируса или его компонентов является основным, а антител к вирусу — вспомогательным методом диагностики группы герпесвирусных инфекций.

Рост заболеваемости, обусловленной вирусами герпетической группы, связан с пандемией ВИЧ-инфекции. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса — самая распространенная среди людей — 80—95 % взрослого населения являются пожизненными носителями вируса. Поэтому на фоне вторичного иммунодефицита, вызванного ВИЧ, инфекционный процесс у взрослых и детей старше 1 мес, обусловленный эндогенным вирусом простого герпеса, приобретает генерализованный характер в виде герпетического бронхита, пневмонии, эзофагита.

Цитомегаловирусная инфекция относится к одной из самых тяжелых суперинфекций при СПИД, выявляется в клинически выраженной форме у 20—40 % больных СПИДом и у каждого пятого является непосредственной причиной смерти. Однако клиника CMV-инфекции довольно полиморфна, часто не имеет специфических черт и протекает под маской других заболеваний. Манифестация CMV-инфекции носит генерализованный характер и наиболее часто проявляется ретинитом, миелитом, эрозивным язвенным колитом.

С вирусом Эпстайна — Барр связана часто встречающаяся у больных ВИЧ/СПИД лимфома Беркитта, в вирус VIII типа является характерной для больных причиной саркомы Капоши.

Таким образом, вирусы герпетической группы, широко распространенные в виде латентной формы инфекционного процесса среди населения, в условиях иммунодефицита, вызванного ВИЧ, приобретают генерализованное течение и часто служат непосредственной причиной смерти больных СПИДом.

5.1. Простой герпес

Простой герпес (*Herpes simplex*) — вирусное заболевание, передающееся контактно-половым, воздушно-капельным путями и характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нередко тяжелым поражением центральной нервной системы, глаз и внутренних органов. Возбудитель (*Herpes virus* — HSV) относится к семейству герпеса. Распространены два типа HSV (HSV-1 и HSV-2). В последнюю четверть XX в. отмечался рост заболеваемости простым герпесом во всем мире.

Вирусы развиваются внутриклеточно, образуя внутриклеточные включения. В естесственных условиях источником инфекции является только человек. Входные ворота — неповрежденные или травмированные кожные покровы и слизистые оболочки губ и ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, носа, конъюнктивы, гениталий.

Восприимчивость населения к HSV необычайно высока. Первичное заражение обычно происходит внутриутробно или в раннем возрасте, и у большинства протекает бессимптомно, лишь у 1 % инфицированных клиническая картина развивается сразу после заражения. В дальнейшем к 50 годам до 90 % взрослого населения, инфицированного в раннем детском возрасте или в более позднее время, становится пожизненными носителями вируса. Определенное эпидемиологическое значение в распространении герпетической инфекции могут иметь различного рода медицинские манипуляции. Современные сложные хирургические операции, особенно пересадки органов и костного мозга, сопровождающиеся массивными переливаниями свежей крови, а также длительная иммунодепрессивная и лучевая терапия нередко приводят или к активации латентной HSV-инфекции или к первичному заражению больных при контакте с вирусоносителями или инфицированным материалом.

В зависимости от пути заражения выделяется врожденная и приобретенная герпетическая инфекция, а приобретенная — первичная или вторичная (рецидивирующая).

Патогенез простого герпеса

Все вирусы герпетической группы являются ДНК-геномными внутриклеточными паразитами. Вирион состоит из трех основных компо-

нентов: нуклеоида, капсида и белково-липидной оболочки. Нуклеоид (геном вируса) — это двунитчатая ДНК, располагающаяся в центральной части. В ДНК герпесвирусов имеются множественные концевые и внутренние повторения концевых последовательностей — их общее количество составляет более 0,5 % массы генома. Примерно каждое шестое повторение концевых последовательностей представлено нуклеозидом дезоксигуанозином.

После инфицирования клеток человека вирусом простого герпеса 1-го или 2-го типов синтез новых вирусных белков начинается через 2 ч, а число их достигает максимума примерно через 8 ч. Процеесс клонирования герпесвирусов происходит по схеме: а) спонтанная случайная адсорбция «материнского» вируса на поверхность клетки-мишени, б) «раздевание вириона» — расщепление оболочки и капсида, в) инфильтрация вирусной ДНК в ядро клетки-мишени, г) формирование и созревание «дочерних» вирионов путем почкования на ядерной мембране. Репликация вирусов идет под управлением ферментных систем вирусного происхождения, в связи с чем герпесвирусы независимы от клетки-мишени. Оболочки, капсиды и ДНК дочерних вирионов формируются из имеющихся внутри инфицированной клетки аминокислот, белков, липопротеидов и нуклеозидов, которые поступают в инфицированную клетку из межтканевых пространств по мере истощения внутриклеточных резервов. Поэтому вирусы зависят от интенсивности внутриклеточного обмена, который, в свою очередь, определяется природой клетки-мишени. Наиболее высокий темп обмена веществ свойственен короткоживущим клеткам эпителиоидного типа, поэтому герпесвирусы особенно хорошо колонизируют клетки эпителия и слизистых оболочек, крови и лимфатических тканей. В результате репликации сформированные и готовые к последующей активной репродукции «дочерние» вирионы появляются внутри инфицированной клетки через 10 ч, а их число становится максимальным примерно через 15 ч. Обычно за все время своей жизни «материнская» вирусная частица воспроизводит, в зависимости от свойств штамма и клетки-мишени, от 10 до 100 «дочерних» вирусных частиц. В результате репликации в 1 мл содержимого герпетической везикулы обычно находится от 1000 до 10 млн вирусных частиц. Вновь сформированные вирионы покидают клетку, разрушая ее оболочки, они частично адсорбируются на клетках окружающих тканей. Интенсивность реполикации, а следовательно и количество вирионов в определенной мере влияет на темп распространения инфекции и площадь поражения.

Первая генерация «дочерних» герпесвирусов начинает поступать в окружающую среду, а именно в межклеточные пространства, кровь, лимфу и другие биологические среды примерно через 18 ч. В свободном состоянии герпесвирусы находятся в течение весьма непродолжительного периода — от 1 до 4 ч, этим определяется типичная продолжительность периода острой интоксикации при герпесвирусных инфекциях.

Срок жизни каждой генерации образовавшихся и адсорбированных герпесвирусов в среднем составляет 3 сут.

Клинические формы заболеваний

Клинические формы заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса, довольно полиморфны, предложено несколько вариантов клинической классификации заболеваний. Некоторые авторы выделяет два вариата болезни: абортивная форма и типичные формы (отечная, геморрагическая, язвенно-некротическая, гангренозная, распространенные формы (диссеменированная, генерализованная)).

В. А. Исаков и Д. К. Ермоленко (1999) предложили более расширенную классификацию клинических вариантов простого герпеса.

По степени выраженности и распространенности инфекционного процесса:

— латентная форма;
— субклиническая форма;
— манифестные формы.

Манифестные формы *по характеру течения* подразделяются на типичные и атипичные.

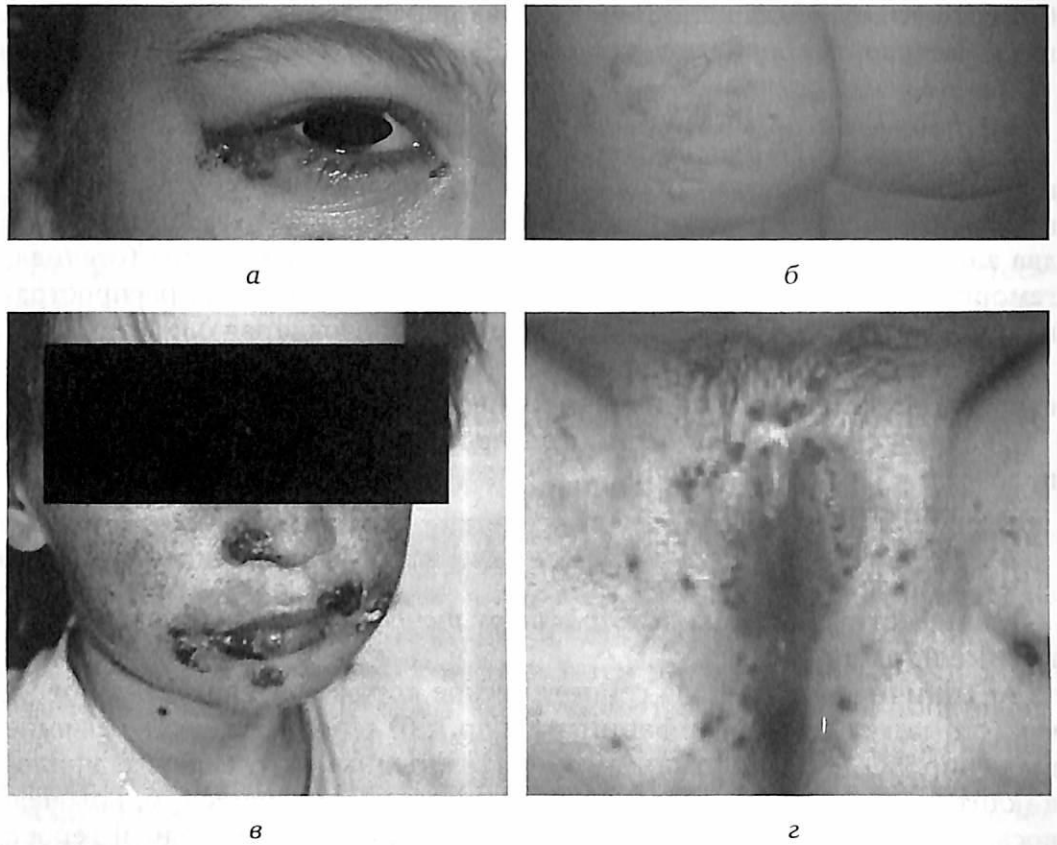
А. Типичные формы: а) герпетическое поражение слизистых оболочек (стоматит, гингивит, фарингит и др.); б) герпетическое поражение глаз (рис. 5.1, *а*) — офтальмогерпес: конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др., в) герпетическое поражение кожи: герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц (рис. 5.1, *б—в*) и др., г) генитальный герпес (рис. 5.1, *г*) (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала и др.), д) герпетическое поражение периферической нервной системы (невриты, ганглионевриты и др.), е) генерализованный герпес: поражение ЦНС (менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты и пр.); висцеральные формы (пневмонии, гепатиты, эзофагиты и пр.), герпетиформная экзема Капоши.

Б. Атипичные формы: а) отечная, б) эостериформный простой герпе, в) пуеригинозно-невротическая, г) язвенно-некротическая, д) геморрагическая.

Как видно, представленная классификация практически дает полное представление о вариантах клиники простого герпеса.

Первичный герпес чаще люди переносят в детском возрасте, в 80—90 % он протекает в латентной форме, у остальных в виде острой респираторной инфнекции или афтозного стоматита. Первичный генитальный герпес развивается уже после начала половой жизни и его чаще вызывает HSV-2.

Вторичный, рецидивирующий герпес является следствием реактивации эндогенной инфекции. Локкализация и форма поражения при вторичном герпесе не отличается от первичного, но заболевание протекает с меньшей выраженностью интоксикационного синдрома, но с более яркой картиной местного процесса.



а *б* *в* *г*

Рис. 5.1. **Простой герпес.**
Поражение глаз (*а*), ягодиц (*б*); орофациальный герпес (*в*), генитальный герпес (*г*); *а* — http://www.myshared.ru/slide/984299/;
б — https://en.ppt-online.org/405713

После вторичной вирусемии HSV активно размножается в чувствительных органах и тканях. Выброс вируса из пораженных органов и тканей в кровяное русло приводит к развитию вторичной вирусемии и острой стадии герпетической инфекции. Длительность острой стадии обычно колеблется 7—14 дней. В большинстве случаев у лиц, перенесших острую стадию первичной герпетической инфекции, наступает полное клиническое выздоровление. В организме стимулируется гуморальный и клеточный иммунитет, что однако, не освобождает организм от вируса. Первичная герпетическая инфекция, независимо от клинической формы проявления и места локализации поражения, сопровождается проникновением HSV в ганглии дорсальных корешков, и, реже, в вегетативные ганглии и завершается их острой инфекцией, с последующим установлением латентности в нейронах. Механизмы перехода острой герпетической инфекции в латентную, в которой HSV способен к длительному существованию в таком состоянии, точно не установлены. Нарушение равновесия между клеткой и вирусом под влиянием провоцирующих факторов приводит к увеличению репликации HSV, что выражается в обострении инфекции. Затем между вирусом и клеткой устанавливается новое равновесие, в результате чего образование HSV прекращается.

Характернейшее проявление HSV-инфекции — лабиальный герпес, который, в отличие от генитального вызывается вирусом простого герпеса I типа. По подсчетам, 10 млн россиян страдает этой формой герпеса, причем у каждого 5-го процесс обостряется от 2 до 10 раз в год. Рецидив вызывают: простуда, грипп, менструация, эмоциональное расстройство и стресс, повышенное ультрафиолетовое облучение, расстройство желудка, утомление.

В клиническом течении выделяют IV этапа:

— I стадия — пощипывания. На этой стадии большинство людей чувствуют, что заболевают. Кожа в углах рта, внутренней поверхности губ, на языке или даже по всему лицу начинает чесаться, после чего появляются характерные высыпания;

— II стадия — стадия воспаления, начинается с маленького болезненного пузыря, который затем увеличивается;

— III стадия — стадия изъязвления. Пузырь разрывается, из него истекает бесцветная жидкость. На его месте образуется язвочка. В этот момент больной человек очень заразен, так как выделяет вирус в окружающую среду. Из-за болезненности и язвочек на лице многие люди больше всего не любят эту стадию;

— IV стадия — струпообразования. Над язвочками формируется корочка, при повреждении которой появляется боль и кровотечение. Осложнения: Вирус может поразить и другие части тела. Если вы трете глаза после того, как трогали пузыри или язвочки, у вас может начаться глазная инфекция. Герпетическая инфекция глаз может привести к язвочкам на роговице. Оральный секс с партнером, находящемся в стадии рецидива простого герпеса, может привести к развитию генитального герпеса.

Л. Н. Хахалин и Е. В. Соловьева выделяют шксть основных форм тропности вируса простого герпеса (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Основные «топические» диагнозы у больных с герпесвирусными инфекциями [Л. Н. Хахалин, Е. В. Соловьева, 1999]

Локализация сыпи	Топический диагноз
ЛОР-органы и пищевод	Стоматит, гингивит, фарингит, эзофагит
Органы зрения	Кератит, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, неврит зрительного нерва, оптикомиелит, поражения бульбарных нервов
Урогенитальные органы	Уретрит, цистит, цервицисит, вагинит
Нервная система	Менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, радикулит, миелит, менингоэнцефалорадикулит
Внутренние органы	Трахеобронхит, пневмония, гепатит, панкреатит

Герпетическое поражение слизистых чаще всего протекает в виде острого герпетического стоматита или хронического рецидивирующего герпетического стоматита. Заболевание длится 1—2 нед и характеризуется симптомами общей интоксикации и местными проявлениями на слизистой полости рта. При легкой форме это гиперемии, небольшой отек десен, единичные элементы в виде некроза эпителия. Среднетяжелая форма характеризуется выраженной интоксикацией, лимфаденитом, повышением температуры. Элементы множественны, высыпают как в полости рта, так и на коже. Хронический герпетический стоматит характеризуется постоянной болезненностью слизистой оболочки полости рта.

Наиболее часты следующие заболевания глаз: кератоиридоциклиты, иридоциелиты, увеиты, хореоретиниты, невриты зрительного нерва.

Для клиники герпетического энцефалита характерны симптомы отека мозга и даже дистрофические и некробиотические вторичные изменения нервной ткани (рис. 5.2). Начало заболевания острое или острейшее, у больного внезапно возникают гипертермия, судороги (генерализованные или локальные), угнетение сознания. В 1/3 случаев отмечается постепенное развитие заболевания, когда в течение нескольких суток нарастают общеинфекционные, общемозговые и локальные симптомы: головная боль, рвота, афазия, эпилептические припадки. Возможен даже псевдотуморозный тип развития герпетического энцефалита, когда при нормальной или незначительной лихорадке постепенно, в течение нескольких недель, нарастают описанные симптомы, нередко с явлениями застойных дисков зрительных нервов и последующим лавинообразным развитием судорожного и коматозного синдромов.

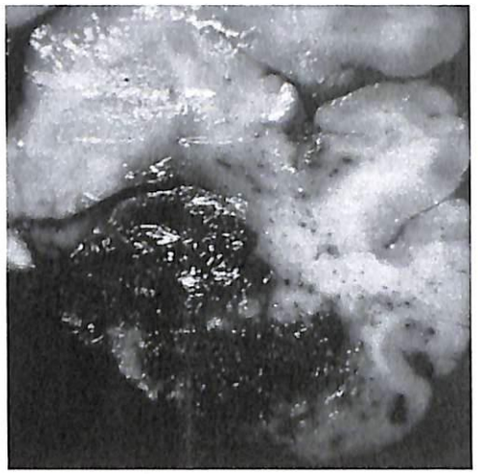


Рис. 5.2. **Патанатомическая картина энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса**

В странах умеренного климата герпетический энцефалит встречается наиболее часто. Но с низким уровнем вирусологической диагностики они, как правило, не расшифровываются. Тем более, что ранний и достоверный диагноз может быть установлен только при исследовании биопсийного материала мозга или жидкости из мозговых желудочков. Прогноз болезни зависит от сроков диагностики и своевременности лечения.

Среди клинических вариантов простого герпеса в группу медленных инфекций входит подостроый герпетический энцефалит.

Подострый герпетический энцефалит

При большинстве медленных инфекций органом-мишенью является центральная нервная система. Поэтому среди инфекционно-органических заболеваний мозга большая часть приходится на вирусные поражения нервной системы. Это обусловлено высокой нейротропностью многих вирусов, вызывающих развитие остро, подостро или хронически протекающих воспалительных заболеваний мозга. Возможность персистенции ряда нейротропных вирусов определяет формирование медленной вирусной инфекции. Не только развитие энцефалита, но и некоторых форм деменции (например, ВИЧ-деменция) возможно при медленных вирусных инфекциях.

Проникновение вирусов в ЦНС могут быть: а) *гематогенным*, который встречается при системных вирусных инфекциях; б) *нейрональным*, когда по периферическим чувствительным нервам от периферии к ЦНС вирус распространяется путем ретроградного аксонального транспорта. В большинстве случаев вирусы попадают в ЦНС гематогенным путем.

В зависимости от локализации процесса при поражении ЦНС развивается вирусный менингит или вирусный энцефалит. Вирусный менингит обычно протекает остро, но менее агрессивно, чем бактериальный. Вирусный энцефалит чаще развивается как осложнение многих неспецифических вирусных инфекций.

Для вирусных энцефалитов вне зависимости от тяжести заболеваний, этиологического фактора наиболее характерны:

— *инфильтрация мононуклеарами*, т. е. лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами; наиболее часто инфильтраты располагаются вдоль сосудов, но иногда могут распространяться и на паренхиму;

— *лизис клеток* (при цитолитических вирусных инфекциях) с фагоцитозом клеточного детрита макрофагами;

— *образование включений*, которые часто обнаруживаются в пораженных нейронах и глиальных клетках (например, при цитомегаловирусной инфекции наблюдаются включения в виде «глаза совы», при бешенстве — тельца Негри);

— *реактивная гипертрофия* и гиперплазия астроцитов и микроглиальных клеток, часто с формированием групп клеток;

— *отек* вазогенного характера.

Иными словами, независимо от этиологического фактора вирусные энцефалиты сопровождаются комплексом морфо-функциональных из-

менений, обусловленных воспалением. Почти постоянно выявляются отечность и повышенное кровенаполнение мозговой ткани; на фоне общей гиперемии могут отмечаться и мелкие кровоизлияния. Воспалительные клеточные инфильтраты мозга рассеяны в паренхиме, но особенно часто выявляются в периваскулярных пространствах в сочетании с воспалительными изменениями в самой стенке сосудов, т. е. явлениями артериита. Поражения нейронов развиваются по типу острых дистрофий с разной выраженностью демиелинизации, пролиферацией и гипертрофией глиальных элементов, особенно микроглии. При некоторых вирусных энцефалитах дистрофические изменения клеточных структур преобладают над воспалительными.

При вирусных энцефалитах наряду с диффузными изменениями часто наблюдаются локальные поражения. Например, при бешенстве в первую очередь страдают нейроны ножек гиппокампа и клетки Пуркинье мозжечка, а для вируса полиомиелита характерен тропизм к передним рогам спинного мозга. Герпетический энцефалит (обусловлен вирусом *Herpes simplex*) часто характеризуется поражением нижних отделов височных долей, что клинически дает симптоматику опухолей мозга соответствующей локализации.

При вирусном поражении в зависимости от вида вируса и состояния иммунной системы организма патологический процесс может протекать как латентная, острая, хроническая или медленная инфекция.

Проникая в клетки многие вирусы могут сохраняться в латентном состоянии в них на протяжении длительного времени — развивается *латентная вирусная инфекция*. В любое время латентная инфекция может активизироваться. Так, вирус простого герпеса может переходить в латентную форму в чувствительных ганглиях при первичной инфекции. Под влиянием стресса, травмы, наслоения сопутствующих заболеваний, развития иммунодефицита могут происходить повторные реактивации вирусного процесса.

Простой герпес является классическим представителем латентного инфекционного процесса. Свыше 2/3 из тех, кто впервые инфицируется HSV, в дальнейшем переносят рецидивы инфекции при наличии высокого уровня противогерпетических антител. Однако механизмы персистенции и активизации вируса в организме, и особенно в ЦНС остаются предметом дискуссии.

Первичная герпетическая инфекция, независимо от клинической формы проявления и места локализации поражения, сопровождается проникновением HSV в ганглии дорсальных корешков, и, реже, в вегетативные ганглии и завершается их острой инфекцией, с последующим установлением латентности в нейронах. Механизмы перехода острой герпетической инфекции в латентную, в которой HSV способен к длительному существованию в таком состоянии, точно не установлены. Переход в латентную форму обусловлен действием ряда факторов как со стороны вируса, так и организма хозяина, выработавшихся в течение длительной эволюции взаимоотношений. Нарушение равновесия

между клеткой и вирусом под влиянием провоцирующих факторов приводит к увеличению репликации HSV, что выражается в обострении инфекции. Затем между вирусом и клеткой устанавливается новое равновесие, в результате чего образование HSV прекращается.

Энцефалиты вирусной природы не так часты, но тяжесть клиники, летальность исхода и высокий процент инвалидности среди выживших определяют исключительную их актуальность. Вирусные энцефалиты распространяются в основном спорадически и их этиологическими факторами являются вирусы простого герпеса, опоясывающего герпеса, герпеса обезьян, цитомегаловирус, вирус Эпстайна — Барр и др. У детей демиелинизирующий энцефалит чаще вызывают вирусы краснухи, герпеса и аденовирусы (рис. 5.3).

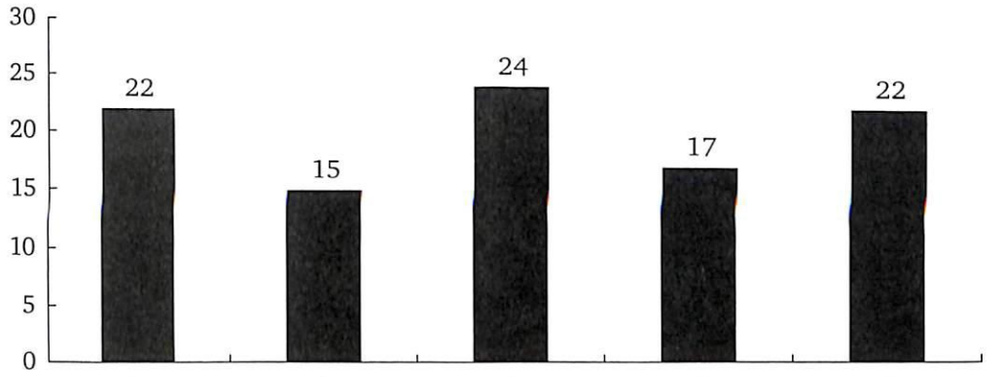


Рис. 5.3. **Удельный вес (%) нозологических форм, при которых у детей может развиться демиелинизирующий энцефалит:**
1 — простой герпес; *2* — ветряная оспа; *3* — краснуха; *4* — паротит; *5* — аденовирусная инфекция

Нейротропизм HSV определяется его способностью инфицировать ветви тройничного нерва, иннервирующие кожу лица и слизистые ротовой полости, обонятельные нервы, начинающиеся в слизистой оболочке верхних носовых раковин и верхнего отдела перегородки носа. Дальше вирус распространяется интраксонально, достигая чувствительных ганглиев, соответственного гассерова узла или луковицы обонятельного тракта. Хотя уже на этой фазе может развиться острая инфекция в самом ганглии, но, как правило, образующиеся вирусней-трализующие антитела и местный синтез интерферона блокируют острую инфекцию, а вирус сохраняется в латентном состоянии. Поэтому частота выявления HSV в тригеминальном ганглии и в луковице ольфакторного тракта возрастает от 18,2 % в возрастном промежутке 1—20 лет, до 100 % к 60 годам [Liedte W. et al., 1993].

Находящийся в ганглиях в состоянии латенции вирус не обнаруживается при электронной микроскопии, но его можно выделить при сокультивировании клеток ганглия с другими чувствительными к нему

тканевыми культурами. Неизвестно, в какой форме вирус персистирует в ганглиях. Одни авторы полагают, что ДНК латентного HSV интегрирована в хромосому клетки, по мнению других ДНК вируса находится в эписомальной форме, что может сопровождаться продукцией вирусных частиц. Но, как показали D. Rock et al. (1983), лишь немногие клетки в состоянии содержать вирусную ДНК в составе генома. Большинство клеток содержит транскрипты вирусной ДНК в виде мРНК вне генома. Это подтверждено и другими исследователями. Показано, что вирусная мРНК в период латентной инфекции ассоциирована с внутриядерными включениями, характерными для HSV.

Как бы то ни было в молекулярных механизмах персистенции, ведущим в патогенезе герпетического энцефалита является тропность вируса к нервной ткани. Высоковирулентные штаммы вируса обладают тропностью к лимбической системе, а именно к области гиппокампа, височных извилин, островку и поясной извилине. Вместе с тем в большинстве случаев поражения не ограничиваются этой областью, они захватывают средний мозг, ствол и полушария головного мозга. Распространение вируса по ольфакторному пути ведет к поражению преимущественно в височной области. Из ольфакторной луковицы по нервным окончаниям вирус достигает гассерова узла, а затем ромбовидной ямки и ядер тройничного нерва, после чего за счет анатомо-физиологических связей вирус проникает в лимбическую систему.

Следовательно, независимо от пути распространения вируса, латентная инфекция в ганглиях и различных отделах мозга является обязательным этапом в патогенезе герпетических поражений ЦНС. Но развитие герпетического энцефалита далеко не всегда связано с реактивацией латентной инфекции.

Как полагают, низко вирулентный штамм инфицирует чувствительные нервные окончания тройничного нерва и достигает гассерова узла, где и устанавливается латентная инфекция. Реактивация латентной инфекции происходит под влиянием таких факторов, как травма нерва или ганглия, обработка кортикостероидами, повышение температуры и др. При рецидиве инфекции вирус проникает в подкорковые ядра ствола, таламус и достигает коры головного мозга. В то же время, высоковирулентный штамм проникает по ольфакторному пути и сохраняется в латентном состоянии в гиппокампе и в смежных структурах височной доли. В случаях, когда предшествующее инфицирование нейронов височной доли происходит низковирулентным штаммом, то это может предотвращать экзогенное реинфицирование высоконейровирулентным штаммом вируса. Обычно же активация высоковирулентных штаммов приводит к распространению его из височной доли к вышележащим структурам мозга (гиппокамп, хвостатое ядро).

Более сложен патогенез хронической герпетической инфекции ЦНС с прогрессирующим или рецидивирующим течением заболевания. В определенной мере имеет место генетически обусловленная резистентность клеток к вирусу. Размножение вируса происходит без

цитодеструктивного эффекта или на его фоне наблюдается селекция устойчивых клеток, в которых персистирует вирус. Развиться хроническая инфекция может при воздействии на вирус разнообразных ингибиторов (антител, интерферонов), препятствующих проникновению вируса в другие клетки обычным путем через жидкую фазу. Возможно, длительная эволюция привела к существованию вируса в виде нуклеотидов различной степени гетерогенности и инфекционности. Поэтому стало возможным и закономерным сохранение ДНК-транскриптов в геноме клеток. Подобные вирусные образования могут возникать в ассоциации с другими вирусами и при наличии клеток с определенной генетически обусловленной резистентностью. Одновременно существуют штаммы вируса, устойчивые к иммунокомпетентным клеткам. Длительное время вирус беспрепятственно размножается в нейронах, но на последних этапах иммунные механизмы вступают во взаимодействие с продуктами его деятельности. Причем вирус персистирует внутриклеточно, более того, он проникает в геном хозяина. За счет частичной экспрессии генома вируса наступает его реактивация, однако синтезируются лишь некоторые вирусные белки и не происходит репродукция полноценных вирионов, что ведет к синтезу дефектных вирусных частиц. Существенную роль в подобной ситуации приобретает апоптоз, по ряду характеристик отличающийся от некроза (табл. 5.2). Развитию апоптоза способствуют вирусные белки, которые наряду с ионами кальция резко снижают устойчивость нервных клеток к апоптозу.

Таблица 5.2

Некоторые морфологические и биохимические характеристики некротической и апоптозной гибели клеток [по Л. А. Левицкому, 1996]

№ п/п	Некроз	Апоптоз
1	Гибель групп клеток	Деления отдельных клеток
2	Набухание клеток	Уменьшение размера клеток
3	Кариолизис	Пикноз, конденсация и фрагментация хроматина
4	Раннее нарушение целостности мембраны клеток	Длительное сохранение целостности клеточной мембраны
5	Нарушение регуляции ионного гомеостаза	Повышение активности эндонуклеаз
6	Неупорядочное, диффузное расщепление ДНК	Межнуклеосомное расщепление ДНК
7	Фагоцитоз разрушенных клеток в основном «профессиональными» макрофагами	Фагоцитоз апоптических тел нормальными близлежащими клетками
8	Воспалительная реакция в окружающих клетках	Отсутствие воспалительной реакции

Исследование цереброспинальной жидкости и сыворотки крови больных с энцефалитами, вызванными HSV, показали, что при острых и хронических формах болезни в цереброспинальной жидкости выявляются продукты распада миелина, что свидетельствует о развитии демиелинизирующего процесса. Причем, у больных с подострым и хроническим герпетическим энцефалитом частота выявления продуктов распада миелина значительно выше, чем при остром процессе или энцефалитах неясной этиологии. Следовательно, в патогенезе поражений ЦНС при герпетической инфекции, помимо прямого действия вируса на клетки нервной ткани, определенное значение имеет аутоиммунный процесс, что подтверждается обнаружением в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови антител к белкам нейроволокон и повышением концентрации β_2-микроглобулина.

Следовательно, длительная персистенция вируса простого герпеса в ЦНС ведет к формированию латентной инфекции, которая в случае реактивации клинически манифестируется в виде острых, рецидивирующих, либо первично прогрессирующих герпетических энцефалитов. В патологическом процессе также играют роль биохимические нарушения целостности мембран эндотелиальных клеток или продукции токсических цитокинов и в инфицированных вирусом клетках. Наконец, в результате репродукции вируса в иммунокомпетентных клетках развиваются иммунопатологические реакции, приводящие к повреждению нейронов мозга и демиелинизации. Определенную роль могут иметь иммунологические реакции, связанные с молекулярной мимикрией вируса и поликлональной активацией В-клеток. Об этом свидетельствует появление антител к белкам нейроволокон и к основному белку миелина. В развитии демиелинизации определенную роль играют также естественные киллеры или другие активированные лимфоциты. Важное значение в этих процессах имеет развитие функциональных и структурных нарушений гематоэнцефалического барьера. Одной из причин хронической инфекции ЦНС является сниженная экспрессия вирусных генов. В результате образовавшиеся в небольшом количестве вирусные антигены провоцируют иммунопатологические процессы. Все это приводит к постепенному началу клинических проявлений и своеобразному прогрессирующему течения заболевания, а сочетанное воздействие вышеуказанных механизмов обусловливает полиморфизм клинической картины и течения поражения ЦНС.

Таким образом, длительная персистенция HSV может иметь место в клетках различных отделов ЦНС, определяя клиническую манифестацию, протекающую по типу рецидивирующих и прогрессирующих форм герпетического энцефалита.

В типичных случаях начинается заболевание остро, с лихорадки, умеренной интоксикации и катаральных явлений верхних дыхательных путей. Через несколько дней обычно наблюдается новый подъем температуры тела с нарастанием признаков интоксикации и развитием общемозговой симптоматики: больные жалуются на головную боль,

выявляются менингеальные симптомы, иногда повторные судорожные приступы. На этом фоне возникают расстройства сознания от неполной ориентировки до более выраженных состояний оглушения, сопора и комы. При повторных эпилептических припадках больные длительно остаются в состоянии постприпадочного оглушения, которое может переходить в сопор и кому. Выявляются делириозные расстройства, проявляющиеся эпизодами психомоторного возбуждения с элементарными зрительными галлюцинациями, аффектом страха. Усиление двигательного возбуждения и гиперкинезов при редукции галлюцинаторных расстройств характерно для варианта субкоматозного делирия.

Обычно коматозное состояние развивается на высоте болезни, нарастает тяжесть неврологических расстройств, в том числе таких очаговых, как гемипарезы, пирамидные знаки, гиперкинезы, изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, децеребрационная ригидность и др. Состояние больного в этой фазе требует проведения реанимационных мероприятий, в том числе искусственная вентиляция легких, трахеостомии.

В 1/3 случаев отмечается постепенное развитие заболевания, когда в течение нескольких суток нарастают общеинфекционные, общемозговые и локальные симптомы: головная боль, рвота, афазия, эпилептические припадки. Возможен даже псевдотуморозный тип развития герпетического энцефалита, когда при нормальной или незначительной лихорадке постепенно, в течение нескольких недель, нарастают описанные симптомы, нередко с явлениями застойных дисков зрительных нервов и последующим лавинообразным развитием судорожного и коматозного синдромов.

Сегодня герпетические энцефалиты рассматриваются как патология не только невропатологов, но и психиатров, ибо они иногда могут манифестировать психопатологическими синдромами, которые предшествуют появлению неврологической симптоматики, затрудняя правильную диагностику основного заболевания. Психопатологическая клиническая картина при герпетических вирусных поражениях мозга во многом определяется локализацией патологического процесса.

Восстановление психических функций занимает от 2 до 24 мес и более. Постепенно уменьшается тяжесть психоорганических расстройств. Но иногда в этой фазе может обнаруживаться синдром Клювера — Бьюсси, характеризующийся грубыми гностическими расстройствами (невозможностью оптически или тактильно опознать предметы), склонностью брать все предметы, в том числе опасные, в рот, гиперметаморфозом (отвлечением внимания любым раздражителем), гиперсексуальностью, исчезновением чувства страха и стыда, деменцией. Впервые этот синдром был описан американскими исследователями H. Kliiver и P. Вису после операций по удалению обеих височных долей (с лимбической системой).

После перенесенного герпетического энцефалита возможны резидуальные симптомы энцефалопатии в форме астеноорганического,

судорожного и психопатоподобного синдромов. Реже наблюдаются аффективные расстройства непсихотического уровня. Возможны галлюцинаторно-параноидные и биполярные аффективные психозы, а также более сложные психопатологические синдромы шизофреноподобного типа. Лишь у трети перенесших герпетический энцефалит наблюдается полное восстановление психического здоровья.

Прогноз заболевания в случаях герпетических энцефалитов в большой мере определяется лечением При отсутствии адекватной терапии смертность больных может достигать 50—100 %. После же активного лечения прогноз может быть благоприятным — почти полностью исчезают признаки психоорганического синдрома или имеются незначительно выраженные его проявления. Психические расстройства могут ограничиваться неглубокой депрессией и аутизмом.

У погибших от подострого и хронического герпетического энцефалита на аутопсии выявляется очаговое утолщение мягкой мозговой оболочки за счет склероза и гиалиноза, ее сращение с твердой мозговой оболочкой, западения вещества различных долей больших полушарий, в которых обнаруживаются кистозные полости после перенесенных некрозов, иногда желто-коричневое прокрашивание мягкой мозговой оболочки, преимущественно в области передних отделов височных долей. Гистологическое исследование ЦНС выявляет признаки хронического воспалительного процесса. В коре больших полушарий обнаруживаются очаги выпадения нейронов, очаговая или диффузная пролиферация клеток макроглии, содержащих внутриядерные включения преимущественно II типа. В белом веществе выявляются признаки демиелинизации, иногда пылевидные или глыбчатые обызвествления.

В отличие от острого энцефалита, характеризующегося наличием некрозов в сочетании с периваскулярными круглоклеточными инфильтратами или свежими кровоизлияниями, при подостром и хроническом энцифалите преобладает продуктивная воспалительная реакция в сочетании с демиелинизацией проводящих путей с исходом в глиоз и склероз. Эти различия отражают патогенетические особенности развития герпетической инфекции и определяются характером воспалительной реакции в головном мозге в виде гиперчувствительности немедленного и замедленного типа в ответ на репродукцию вируса.

Значительно выросла частота генитального герпеса в последние годы, как и большинства других заболеваний, передаваемых половым путем. Так, по данным американских исследований, у каждого пятого жителя США обнаружены серологические признаки предшествующей инфекции вируса простого герпеса 2-го типа, но только у 5 % населения имеются клинические проявления, характерные для генитального герпеса, в остальных случаях он протекает субклинически или бессимптомно. Серологические исследования распространенности ВПГ-2 свидетельствуют о широкой распространенности этого типа вируса среди женщин различных регионов мира (табл. 5.3), Поэтому высок показатель и идет рост инфицированности HSV новорожденных

детей (табл. 5.4), за последние 25 лет инфицированность увеличилась в 10—20 раз.

Таблица 5.3

Распространенность (в %) инфекции ВПГ-2 среди женщин

Регион мира	Общая популяция	Беременные
Азия	7—14	8
Австралия	14	14
Европа	10—13	14—19
Африка	30—40	Нет данных
США	13—40	22—36

Таблица 5.4

Частота неонатальной ВПГ-инфекции

Годы	На 100 000 новорожденных	%
1966	2	0,002
1970—1973	4,8	0,005
1978—1981	11,9	0,014
1990—1993	50	0,050

Герпетические поражения гениталий мужчин и женщин распространены во всех странах мира, отмечается тенденция роста их количества. По особенностям клинической картины и течения процесса генитальный герпес делят на острый (первичный), хронический (рецидивирующий) и атипичный. HSV-инфекция у женщин может поражать, кроме тех участков тела, что и у мужчин, также шейку матки, влагалище и половые губы.

Острый генитальный герпес у женщин характеризуется типичными герпетическими высыпаниями на коже больших и малых половых губ, промежности, слизистой влагалища, шейки матки, а у мужчин — на коже и слизистой полового члена, мошонки и промежности. Генитальный герпес проявляется гиперемией, отечностью, язвами различной величины, контактными кровотечениями. Длится заболевание 1—2 нед.

Хронический рецидивирующий генитальный герпес характеризуется длительным и упорным течением. Клиническая картина характеризуется частыми обострениями и периодами ремиссии. Эксудативные процессы выражены менее интенсивно, однако заживление язв протекает более длительно.

Висцеральные формы герпеса — герпетический гепатит, герпетические поражения желудочно-кишечного и респираторного трактов. Развитию герпетического гепатита способствует нарушение иммунного статуса. Клинически герпетический гепатит мало отличается от заболевания, вызванного другими вирусами, но помимо клиники острого ге-

патита характерно развитие стоматита, лихорадки, лейкопении. Позже присоединяются профузные кровотечения и развитие ДВС-синдрома.

Герпетические поражения респираторного тракта проявляются очаговой и интерстициальной пневмонией. Заболевание начинается с появления герпетических высыпаний на коже и слизистых. Затем развивается картина пневмонии — повышение температуры выше 38,5 °С, кашель с мокротой, боли различной интенсивности, одышка, слабость. Герпетическая пневмония часто сочетается с герпетическим трахеитом, трахеобронхитом, эзофагитом.

Поражение желудочно-кишечного тракта чаще протекает в виде герпетического эзофагита, клинически он характеризуется гиперемией, отечностью слизистой, кровоизлияниями в слизистую оболочку, эрозиями, некрозом. Больные жалуются на изжогу, чувство жжения за грудиной, дисфагию, снижение массы тела. Наиболее опасными осложнениями являются — кровотечение и перфорация.

Так как инфекция, вызванная вирусом простого герпеса — самая распространенная среди людей (80—95 % взрослого населения являются пожизненными носителями вируса), на фоне вторичного иммунодефицита, вызванного ВИЧ, инфекционный процесс у взрослых и детей старше 1 мес, обусловленный эндогенным вирусом простого герпеса, приобретает генерализованный характер в виде герпетического бронхита, пневмонии, эзофагита и относится к СПИД-ассоциируемой патологии. Обычную локализованную форму — *Herpes labialis* при длительности, превышающей 1 мес, также следует рассматривать как СПИД-индикаторное заболевание. В динамике ВИЧ-инфекции у детей нарастает частота HSV-инфекции, причем на начальных фазах ВИЧ-инфекции чаще диагностируется острый герпес, а в более поздних — хронический [Белозеров Е. С., Змушко Е. И., 2003].

Диагностика простого герпеса

Диагностика герпетической инфекции основывается на характерной симптоматике и подтверждается серологическими реакциями или выделением вируса. Поверхностные герпетические поражения кожи и слизистых оболочек обычно легко распознаются. Наиболее информативными являются серологические методы. При энцефалите антитела обнаруживаются в спинномозговой жидкости.

Необходимо отметить что распространенность скрытых или стертых форм заболевания ставит перед врачами проблему своевременной диагностики заболеваний герпесвирусной группы. Особую важность диагностика преобретает в предродовой период у женщин и больных с различными формами иммуносупрессии.

Существует несколько методов лабораторной диагностики герпеса.

1. Наиболее простым методом диагностики является проба Цанка. В основе лежит выявление многоядерных гигантских клеток с тельцами включений в содержимом везикул и соскобов в области поражений.

2. Выделение и культивирование возбудителя на культурах клеток, как правило, на культуре ткани хорион-алантоисных оболочек 11—14-суточных куриных эмбрионов (ХАО).

3. Биологическая проба. Наиболее редкий вид диагностики. Как правило, ставится для воспроизведения герпетического кератита или специфического энцефалита у подопытных животных.

4. Серологические исследования. Применяются методы иммунофлюоресценции с моноклональными антителами, выявляются антитела в реакции нейтрализации, ИФА.

Лечение

Лечение больных простым герпесом — задача весьма сложная и не всегда успешная. Наиболее широкое распространение в стране получил принцип этапной терапии, разработанный В. А. Исаковым (1996; http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1232). Этапный подход к терапии представлен в табл. 5.5.

Таблица 5.5

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции

Этапы	Мероприятия
I этап — лечение в острый период болезни (рецидив)	1. Противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно). Обязательное увеличение дозы противогерпетических химиопрепаратов (в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой) и продолжительности курса лечения и профилактики (недели, месяцы) у лиц с иммунодефицитом. 2. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10—14 дней. 3. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простогландинов (индометацин и др.), курс 10—14 дней. 4. Антивирусные (этиотропные) химиопрепараты с различным механизмом действия применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: препараты интерферона или его индукторы (циклоферон), иммуномодуляторы
II этап — терапия в стадии ремиссии, после стихания основных клинических проявлений	1. Иммуномодуляторы (возможно те же, что и в остром периоде). 2. Адаптогены растительного происхождения. 3. При выраженной иммуносупрессии — гормоны тимуса (тималин и др.) коротким курсом
III этап — специфическая профилактика рецидивов герпетической инфекции с использованием герпетических вакцин (инактивированных, рекомбинантных)	Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап наступает после достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии (если это оказывается возможным)
IV этап — диспансерное наблюдение и реабилитация больных герпетической инфекцией	

Лечение герпесвирусных инфекций базируется на химиотерапии, иммунотерапии и их комбинаций. Новым направлением антивирусной терапии последних лет является синтез соединений, способных утилизировать вирусспецифические ферменты. Последние в зависимости от механизма действия классифицируются на группы: а) аномальные нуклеотиды, превращающиеся в активные при помощи вирусспецифической тимидинкиназы; б) ингибиторы активности вирусспецифической ДНК-полимеразы и синтеза вирусных ДНК; в) ингибиторы с другими механизмами противовирусного действия.

Аномальные нуклеозиды являются антиметаболитами, это неприродные соединения, способные включаться в синтез вирусной ДНК, приводя к образованию дефектного генома вируса. Первым из этой группы синтетических нуклеозидов был и остается ведущим до сих пор ацикловир (зовиракс), синтетический аналог гуанозина (ациклогуанозин), созданный в 1974 г. Так как гуанозин относится к одному из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов, ацикловир оказывает высокую терапевтическую активность. В организме инфицированного герпесвирусами человека ацикловир влияет на репликационные ферменты герпесвирусов, обеспечивающих воспроизводство новых вирусных ДНК, при этом: а) он высокоспецифичен ферментам только герпесвирусов, чем обусловлена высокая избирательность его противогерпетического действия и невмешательство в биохимические процессы клеток организма; б) тимидинкиназа (гуанилаткиназа) герпесвирусов в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, в связи с чем препарат накапливается только в инфицированных клетках (в неинфицированных клетках его содеожание не более 1 %), и этим объясняется полное отсутствие у ацикловира цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств; в) ДНК-полимераза герпесвирусов ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК.

Даже если ацикловир поступает в организм не в первые 2 сут инфекционного процесса, т. е. не на начальных этапах синтеза ДНК, он попадает в состав других, не концевых участков цепи «дочерней» ДНК, в силу чего образуются дефектные ДНК-вирусные частицы, которые не способны реплицироваться, а поэтому процесс репродукции герпесвирусов останавливается, новые генерации вирусов не образуются, распространение инфекции прекращается.

К сожалению, особенности тимидинкиназы отдельных штаммов герпесвирусов или недостаточная биодоступность ацикловира при пероральном приеме препятствуют эффективности его у всех больных. Ацикловир-резистентные штаммы герпесвирусов выявляются у 3—5 % иммунокомпетентных больных с острым и рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями, а у больных с иммунодефицитами ацикловир-резистентные штаммы герпесвирусов выявляются в 2 раза чаще (у 7,6—10 %), у больных ВИЧ-инфекцией — в 18 %.

Вторую группу препаратов, применяемых в терапии герпесвирусных инфекций, представляют лекарственные средства, которые не действуют непосредственно на вирус, но изменяют метаболизм клетки так, что репродукция вируса становится невозможной. Наиболее часто используемые для этой цели интерферон и его индукторы отличаются универсальным противовирусным эффектом. В последние годы разработана довольно большая группа индукторов эндогенного интерферона, которые все чаще используют вместо самих интерферонов. У больных ВИЧ-инфекцией они имеют предпочтение перед самими интенферонами, в связи с тем, что помимо противовирусного обладают иммуномодулирующим эффектом и прекрасно сочетаются с другими медикаментозными средствами.

Разработано несколько комплексных программ по контролю за тяжелыми и рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями, основанных на сочетании или последовательном применении химиотерапии и иммунотерапии герпесвирусных болезней. Основные лекарственные препараты, применяемые при лечении простого герпеса, представлены в табл. 5.6.

Таблица 5.6

Основные средства лечения и профилактики рецедивов герпетической инфекции

I. Противовирусные препараты	
А. Аномальные нуклеотиды	Б. Специфические ингибиторы
Ацикловир (Виролекс, Зовиракс)	Бонафтон, Риодоксол, Флореналь,
Валцикловир (Валтрекс)	Оксолин, Алпизарин, Флакозид,
Фамцикловир (Пенцикловир)	Тромантодин, Дезоксирибонуклеаза,
Ганцикловир, Видарабин, Цитарабин,	Полирем, Теброфен, Пандавир,
Рибавирин, Идоксиуридин,	Хелепин
Трифтортимидин, Фоскарнет	
II. Средства иммунозаместительной и интерферонозаместительной терапии	
А. Специфические гамма- и иммуноглобулины	Б. Интерфероны и их индукторы
Человеческий иммуноглобулин	Человеческий лейкоцитарный интерферон
Цитотек (ФРГ)	Реаферон, Ларифан, Ридостин
Интраглобулин (ФРГ)	Циклоферон, Лейкинферон, Камедон
Пентаглобулин (ФРГ)	Интрон А (США), Роферон-А (Швейцария)
Везикбулин (Болгария)	Веллферон (Великобритания), Кагоцел
III. Герпетические вакцины	
(а) Живые; (б) Инактивированные; (в) Рекомбинантные	

Сравнительный анализ константы Михаэлиса, характеризующей сродство соответствующих субстратов к ферменту, показывает, что наилучшим субстратом для тимидинкиназы Варицелла-зостер-вируса является соривудин, т. е. для насыщения фермента требуется наименьшее количество этого препарата. Ганцикловир обладает наибольшим сродством к ферменту ВПГ-2, а для ТК ВПГ-1 лучшими субстратами являются соривудин и пенцикловир. Наиболее широко используемый в клинической практике ацикловир является относительно плохим субстратом для всех этих вирусных ферментов.

Ингибирование вирусной ДНК-полимеразы осуществляется трифосфатными производными препаратов. Сравнительные данные по способности этих производных ингибировать вирусные ДНК-полимеразы приведены в табл. 5.7.

Таблица 5.7

Константа ингибирования (Ki) вирусных ДНК-полимераз трифосфатными производными препаратов (данные приводятся из обзора Griffiths, 1995)

ДНК-полимераза	Ki (μM)			
	Ацикловир	Пенцикловир	Ганцикловир	Соривудин
ВПГ-1	0,07	8,5	0,08	—
ВПГ-2	0,08	6	—	—
ВЗВ	0,01	1,6	—	0,34
ЦМВ	0,008	—	0,022	—

Согласно табл. 5.7 ацикловир-трифосфат является лучшим ингибитором каждого фермента, т. е. для ингибирования вирусных ДНК-полимераз требуется наименьшее количество этого субстрата по сравнению с другими препаратами.

Таким образом, эффективность препарата в отношении каждого вируса определяется оптимальным сочетанием двух параметров: способностью к фосфорилированию в инфицированных клетках под действием вирусных титмидинкиназ и способностью трифосфатных производных препаратов ингибировать вирусную ДНК-полимеразу. Каждый препарат имеет и другие характеристики, которые будут рассмотрены в дальнейшем.

Селективное фосфорилирование аналогов нуклеозидов именно вирусными тимидинкиназами позволило разработать систему генотерапии, основанную на трансформации опухолевых клеток экспрессионными векторами, несущими ген вирусных тимидинкиназ. Впервые эта схема была апробирована при лечении карциномы яичника. После интраперитонеальной аутологичной инъекции трансформированных клеток злокачественной карциномы пациентам назначали ганцикловир, избирательно убивающий клетки, экспрессирующие ген тимидинкиназы. Противоопухолевый эффект был обусловлен летальным действием ганцикловир-трифосфата, образующегося в модифицированных клетках, и последующей иммунной реакцией организма на опухолевые клетки.

В практиктической деятельности чаще используют ацикловир, ганцикловир, пенцикловир.

5.2. Ветряная оспа и опоясывающий герпес

Ветряная оспа

Ветряная оспа (*varicelle*) — вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, доброкачественным течением, везикулезной экзантемой, длительной персистенцией вируса в виде латентной инфекции, при активизации которой (чаще после 60 лет) протекает в виде опоясывающего лишая.

Заболевание известно с древних времен. Как клиническая форма описано в XVI в. итальянскими врачами В. Видиусом и Ж. Ф. Инграссия, но только в конце XVIII в. стало рассматриваться отдельно от натуральной оспы. Вирус выделен в 1940-х гг. В 1972 г. И. Жубковская документировала заражение ветряной оспой от больного опоясывающим герпесом.

Этиология

Ветряная оспа и опоясывающий лишай обусловлены одним и тем же ДНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, и отличается быстрым распространением по клеточной культуре, эффективным разрушением инфицированных клеток и способностью существовать в латентной форме преимущественно (но не исключительно) в нервных ганглиях.

Геном вируса представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК. Вирион состоит из капсида диаметром 120—200 нм, окруженного липидсодержащей оболочкой.

Возбудитель ветряной оспы нестоек в окружающей среде, чувствителен к ультрафиолетовому облучению, дезинфектантам. При низкой температуре сохраняется долго, устойчив к повторному замораживанию.

Эпидемиология

Ветряная оспа — строгий антропоноз. Источник инфекции — больной ветряной оспой и больной опоясывающим лишаем (*Herpes zoster*). Заразность больного ветряной оспой очень велика и продолжается с последнего дня инкубационного периода до 3—5-го дня от момента появления последнего элемента сыпи. Больной с *Herpes zoster* может стать источником ветряной оспы при длительном и очень тесном контакте с ним.

Механизм передачи — аэрогенный, абсолютно преобладающий путь распространения воздушно-капельный. Инфекция исключительно лег-

ко переносится на значительные расстояния (20 м и более): в соседние помещения, с этажа на этаж по вентиляционным и иным ходам. Некоторые авторы допускают контактный путь заражения, через различные предметы (детские игрушки в первую очередь), но существенного эпидемиологического значения он не имеет. Описаны случаи внутриутробного заражения.

Восприимчивый контингент — люди любого возраста, не имеющие иммунитета к возбудителю. Абсолютное большинство случаев заболевания наблюдается среди детей — 80 % из них переносят ветрянку в возрасте до 7 лет. Остальные (как правило, не посещавшие детские дошкольные учреждения) заболевают в школьные годы. У взрослых ветряная оспа встречается редко.

Выраженных циклических подъема и спада заболеваемости ветряной оспой по годам нет, но характерна сезонность — в осенне-зимний сезон переболевает 70—80 % детей, болевших в данном году.

После заболевания формируется стойкий, напряженный, пожизненный иммунитет. Повторные случаи ветряной оспы исключительно редки.

Патогенез и патологоанатомическая картина

В общем виде патогенез ветряной оспы сходен с патогенезом других вирусных инфекций. Внедрение возбудителя происходит во входных воротах — слизистых оболочках верхних дыхательных путей, в эпителии которых он реплицируется и накапливается. Далее по лимфатическим путям вирус попадает в регионарные лимфатические узлы, затем в кровь. Период вирусемии ознаменовывает начало клинических проявлений заболевания, очень похожих почти при всех вирусных инфекциях. Своеобразие инфекции обусловлено тропизмом вируса к эпителиальным тканям и эпителию кожи.

При попадании вируса в клетках шиповатого слоя эпидермиса происходит вакуоляризация, развивается отек с исходом в баллонирующую дистрофию и гибель клеток. В образовавшиеся полости устремляется экссудат — возникает типичный ветряночный элемент — везикула.

После резорбции содержимого везикулы образуется корочка, не оставляющая после себя рубца, так как некроз эпителия не достигает герминативного слоя кожи. Лишь при вторичном инфицировании корок и повреждении этого слоя после ветрянки могут остаться рубцы на коже («рябины», похожие на те, которые оставляет натуральная оспа, но не такие грубые).

При тяжелых формах ветряной оспы, особенно у иммунокомпрометированных лиц, возможно поражение печени, почек, надпочечников, легких и других органов. Из-за тропизма вируса к ЦНС возможно развитие энцефалитов.

Механизмы, обеспечивающие пожизненную латенцию в организме человека, изучены недостаточно. Показано, что латенция определяется действием специальных вирусных генов и ассоциацией вируса с клетками «своего» типа. Под влиянием самых разных воздействий вирус

Varicella / Herpes zoster, находящийся после перенесенной ветряной оспы в ганглиях в латентном состоянии многие годы, может активизироваться и проявиться у взрослого симптомами опоясывающего лишая.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет в абсолютном большинстве случаев 11—21 день, редко 10, еще реже 23 дня.

Начало заболевания острое. Развиваются продромальные симптомы интоксикации, интенсивность которых зависит от тяжести течения инфекции. В большинстве случаев он выражен слабо и только у некоторых больных можно выделить период недомогания, раздражительности, плаксивости, снижения аппетита и другие проявления интоксикации и ваготонии в течение одного, редко двух дней. Обычно же первыми симптомами инфекции являются высыпания и небольшое повышение температуры тела (иногда температура остается нормальной).

Элементы сыпи проходят закономерную эволюцию: розовое пятно (розеола) — папула — везикула — корочка. Пятна диаметром 2—4 мм в течение нескольких часов превращаются в папулы и везикулы. Сами везикулы наполнены прозрачным содержимым, лишь иногда оно становится мутным, гнойным и даже геморрагическим. Величина их различна — от 1—2 до 5—6 мм в диаметре, при проколе везикула спадается, так как в отличие от везикулы (пустулы) при натуральной оспе она однокамерная. Не все пятна и папулы превращаются в везикулы. Кроме того, в течение нескольких дней идет «подсыпание» новых элементов. Это придает своеобразие экзантеме при ветряной оспе: у одного и того же больного одновременно можно видеть и пятно, и папулу, и везикулу, и корочку.

Сыпь при ветряной оспе сопровождается обычно зудом и всегда располагается на нормальном фоне кожи без всякого порядка. Н. Ф. Филатов очень образно и точно писал о том, что взаимное расположение и величину везикул при ветряной оспе можно сравнить с разбросом разной величины капель, если пролить воду на раскаленную поверхность плиты.

Количество элементов сыпи различно — от единичных до нескольких десятков и даже сотен. Экзантема локализуется на коже туловища, лица, шеи, на коже конечностей, за исключением ладоней и подошв, где она встречается крайне редко. Очень характерно наличие высыпных элементов на волосистой части головы — это важный дифференциально-диагностический признак ветряной оспы.

Общая продолжительность периода высыпаний варьирует: от появления первых элементов до образования корочек на месте лопнувших или резорбировавшихся везикул проходит 2—3 дня; с учетом того, что нередко «подсыпание» наблюдается еще 2—8 дней, то пятнисто-папулезно-везикулезную сыпь при ветряной оспе можно видеть на протяжении 2—10 дней, редко дольше. Корочки отпадают через 5—10 дней без следа, при их «срывании» и образовании на их месте вторичных,

как правило, инфицированных корочек этот срок удлиняется еще на 1—2 нед, а на их месте могут оставаться рубчики.

Одновременно с сыпью на коже появляется сыпь на слизистых оболочках полости рта, а иногда и половых органов, особенно у девочек. Энантема представляет собой красное пятно, которое в течение нескольких часов превращается в пузырек, который в свою очередь, мацерируясь, превращается (очень быстро, тоже в течение нескольких часов) в афту. Энантема наблюдается далеко не у всех больных, количество элементов может быть различным, обычно их 3—5, но иногда их очень много. Тогда развившийся ветряночный афтозный стоматит доставляет много неприятных ощущений, грудные дети отказываются от груди.

В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает нетяжело, но могут наблюдаться и тяжелые формы: геморрагическая, гангренозная, буллезная. У некоторых больных развивается вирусная пневмония, обычно это происходит на 2—5-й день болезни в период высыпания и чаще встречается у детей до 2 лет и у взрослых.

В особо тяжелых случаях поражаются печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт, почки, эндокринная система. Возможны энцефалиты ветряночной природы, которые протекают более тяжело, чем большинство вирусных энцефалитов.

Типичных изменений в гемограмме при неосложненной ветрянке нет. В первые дни, как и при большинстве других вирусных инфекций, возможны лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз при нормальной СОЭ. Редко в период высыпаний и обычно в период бактериальных осложнений наблюдается лейкоцитоз.

У взрослых ветряная оспа не отличается от таковых у детей, но существуют некоторые особенности, незнание которых может затруднить диагностику и проведение дифференциального диагноза. У взрослых чаще встречается развернутый продромальный период с выраженными симптомами интоксикации и повышением температуры тела. Сыпь у них появляется обычно не в 1-й день болезни, а на 2—3-й, а сама экзантема почти всегда обильна, подсыпание происходит дольше и сопровождается температурной реакцией. Образующиеся на месте везикул корки более грубые, чем у детей, и отпадают позже. У взрослых чаще встречаются «ветряночные» пневмонии.

Особую опасность представляют ветряная оспа для беременных, так как в принципе возможна трансплацентарная передача возбудителя.

Описаны единичные случаи врожденной ветряной оспы. У одних больных она проявляется задержкой внутриутробного развития и рубцовыми изменениями кожи, пороки развития при этом отсутствуют. У других появляются пороки развития глаз, головного мозга, гипоплазия конечностей, а также рубцовые изменения кожи.

Осложнения обычно обусловлены присоединением условно-патогенной флоры, тем более что вирус-возбудитель обладает иммунодепрессивным действием. Развиваются гингивиты, стоматиты, гнойный

паротит, конъюнктивиты, кератиты, отиты, сепсис. Локализация энантемы на слизистой оболочке гортани иногда приводит к ложному крупу. Описаны гломерулонефриты, которые встречаются, однако, реже, чем ветряночные энцефалиты и тем более пневмонии.

Прогноз. В абсолютном большинстве случаев благоприятный, при осложненном течении и особенно при энцефалите — серьезный. Летальность ничтожна, однако в настоящее время смертность от ветряной оспы взрослых превышает смертность от кори, краснухи, полиомиелита и эпидемического паротита.

Диагностика в типичных случаях, т. е. у абсолютного большинства больных, проста и основана на клинических данных. Верифицировать диагноз можно выделением вируса и используя реакцию связывания комплемента, но такая необходимость возникает крайне редко.

Лечение

Средств этиотропной терапии ветряной оспы нет. Основой лечения является безупречный уход за кожей, ногтями, постельным бельем, одеждой больного. В период высыпаний мыть ребенка нельзя. Элементы сыпи смазывают водными (не спиртовыми!) растворами анилиновых красителей (1 % водный раствор метиленового синего), 1 % водный раствор бриллиантового зеленого, 0,05—0,1 % водный раствор этакридина лактата (риванола), 5 % раствором перманганата калия, раствором краски Кастеллани и т. п. Сформировавшиеся корочки следует смазывать жирным кремом или вазелином — в таких случаях они быстрее отпадают. В это время можно осторожно, чтобы не сорвать корочки, принять ванну.

При ветряночных афтозных стоматитах и вульвовагинитах слизистые оболочки обрабатывают растворами перекиси водорода (3 %) и риванола (0,05—0,1 %), чередуя обработки.

В случае гнойных осложнений назначают антибиотики в возрастных дозах. При выраженной интоксикации проводят дезинтоксикационную терапию введением кристаллоидных и коллоидных растворов (в соотношениях 1 : 1). Энцефалиты лечат как другие вирусные энцефалиты, назначают также противогерпетический препарат видарабин внутривенно.

В тяжелых случаях ветряной оспы вводят нормальный человеческий иммуноглобулин (внутримышечно 3—6 мл). Иммунодефицитным больным ветряной оспой назначают внутривенно видарабин в течение 5 дней, ацикловир внутривенно, а также интерфероны, однако их эффективность невелика.

Профилактика

Больного ветряной оспой изолируют дома (или по клиническим показаниям в боксовом отделении стационара) до момента отпадения последней корочки. В дошкольных учреждениях контактных детей, не болевших ветряной оспой, разобщают на 21 день. Если день контак-

та с больным точно установлен, разобщение проводят не сразу, а с 11-го дня после контакта.

Заключительной дезинфекции не проводят: через 10—15 мин после удаления больного вирус в помещении отсутствует. Проводится влажная уборка и проветривание.

Ослабленным детям, детям с отягощенным соматическим анамнезом вводят нормальный человеческий иммуноглобулин (3 мл внутримышечно).

Активная специфическая профилактика не проводится. Вакцин против ветряной оспы нет.

Опоясывающий герпес

Синоним — опоясывающий лишай.

Опоясывающий герпес (*Herpes zoster*) — вирусное заболевание, характеризующееся односторонними герпетиформными высыпаниями на коже с сильным болевым синдромом.

Этиология

Опоясывающий герпес (*Herpes zoster*) вызывается *Varicella-zoster virus* (VZV). Это вирус герпеса тип 3, являющийся одновременно возбудителем ветряной оспы. Вирус является нейродермотропным, поражая клетки центральной и периферической нервной системы. Первично или после перенесенной ветряной оспы вирус через кожу и слизистые оболочки и далее по лимфатической и кровеносной системам проникает в межпозвоночные узлы и задние корешки спинного мозга, где он может длительное время сохраняться в латентном состоянии, как это доказано при инфекции простого герпеса.

Патогенез и патологическая анатомия

Вирус ветряной оспы при первой встрече с организмом, обычно в детском возрасте, вызывает типичную ветряную оспу. У детей, переболевших ветряной оспой, вирус переходит в латентное состояние, локализуясь в нервных клетках задних рогов спинного мозга, черепных нервах или ганглиях автономной нервной системы, реже — в клетках нейроглии, и не вызывает каких-либо симптомов. Спустя десятилетия после первичного попадания вируса в организм происходит его активизация с выходом из нервных клеток и продвижением вдоль по их аксонам. Достигнув окончания нерва, вирус вызывает инфекцию кожи того региона, который иннервируется данным нервом, заболевание сопровождается сильным зудом, болями и высыпаниями. Выздоровление наступает чаще всего через 2—4 нед, однако у некоторых больных боли и зуд могут сохраняться месяцы и годы. Пока не установлен механизм реактивации вируса.

При снижении иммунологической резистентности организма под влиянием каких-либо заболеваний, интоксикации, приема иммунодепрессантов латентная инфекция активизируется. Наиболее частыми

причинами манифестации клиники опоясывающего герпеса являются: а) прием препаратов, снижающих иммунитет; б) хронические стрессы и изнуряющие методы работы; в) онкологические заболевания (лимфогранулематоз, злокачественные опухоли); г) последствия лучевой терапии; д) ВИЧ-инфекция в стадии перехода в СПИД; е) пересадка органов и костного мозга. Тяжелые генерализованные формы опоясывающего герпеса наблюдаются у больных лейкозами, лимфогранулематозом, злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, а также у лиц, получавших кортикостероиды или рентгенотерапию.

Активация инфекции сопровождается развитием вирусного ганглионеврита с поражением межпозвоночных ганглиев или ганглиев черепных нервов, а также задних корешков. В тяжелых случаях в процесс вовлекаются передние и задние рога, белое вещество спинного мозга, головной мозг, обусловливая менингоэнцефалит. Вирус опоясывающего герпеса может поражать вегетативные ганглии, вызывая нарушения функции внутренних органов.

Таким образом, при опоясывающем герпесе на первый план выступают нейротропные свойства вируса, в отличие от ветряной оспы, при которой более выражена эпителиотропность. Изменения в эпителии и дерме при опоясывающем герпесе аналогичны изменениям при простом герпесе. В нервной системе — воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и кровоизлияниями в нервных узлах, с последующим развитием дистрофии ганглиозных клеток и нервных волокон.

Клиническая картина

Инкубационный период при опоясывающем герпесе может составлять многие годы от момента, когда вирус впервые попадает в организм. В клинике к основным проявлениям болезни относят болевой синдром по ходу пораженных нервных ветвей, повышение температуры тела, ощущение покалывания, жжения, зуда, слабости, головную боль. По ходу отдельных нервов появляются ограниченные розовые пятна до 3—5 мм в диаметре. К концу первых или на вторые сутки сыпь претерпевает эволюцию от папулы до тесно расположенных пузырьков величиной 0,1—0,3 см и более, наполненных прозрачным содержимым. Появление пузырьков может происходить одновременно, в результате чего общий вид высыпаний может быть полиморфным. Количество очагов поражения колеблется от одного до нескольких, тесно прилегающих друг к другу, образуя сплошную ленту. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, эритематозный фон бледнеет. К 6—8-му дню пузырьки подсыхают, образуя корочки, которые к 3—4-й неделе отпадают, оставляя легкую инфильтрацию. У части больных (чаще в пожилом возрасте) неврологические боли могут продолжаться в области поражения нерва в течение нескольких месяцев после заживления кожных проявлений. Кожные элементы, как правило, сопровождаются увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов.

В зависимости от превалирования тех или иных симптомов различают следующие формы болезни: ганглиокожная, гангренозная (некротическая), опоясывающий герпес с поражением вегетативных ганглиев, ушная и глазная, менингоэнцефалитическая, диссеминированная.

Наиболее распространена ганглиокожная форма. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, появления симптомов общей интоксикации и интенсивных жгучих болей по месту будущих высыпаний. Локализация болей и появление характерной сыпи соответствуют пораженным нервам, чаще межреберным, и носят опоясывающих характер. Интенсивность болей усиливается при малейшем прикосновении к коже, при движении, охлаждении. Содержимое пузырьков прозрачно, но в последующем мутнеет из-за появления в жидкости большого количества нейтрофилов. В дальнейшем пузырьки засыхают и превращаются в корочки, часть которых может самопроизвольно или в результате травмирования вскрыться с образованием эрозий. После того как корочки отпадают и наступает эпителизация эрозий, на коже остается временное покраснение. У некоторых пациентов отсутствует болевой синдром, а иногда болезнь характеризуется неврологическими болям при отсутствии сыпи.

Второе место по частоте локализации болезни занимает кожа лица и головы, особенно в области ветвей тройничного нерва. Заболевание начинается остро, с общих симптомов интоксикации и повышения температуры. При глазной форме поражается гассеров узел, поэтому высыпания локализуются по ходу ветвей тройничного нерва на слизистых оболочек глаза, носа, коже лица. Могут развиться кератит, ирит, глаукома. У части больных наблюдается паралич лицевого нерва и невралгия тройничного нерва с продолжительностью в несколько недель.

Гангренозная форма возникает в случае резкого угнетения иммунитета. Характеризуется выраженными болями, глубоким поражением кожи с последующим рубцеванием, образованием мелких тесно сгруппированных струпов или сплошного черного струпа на фоне розовых пятен. Течение гангренозной формы длительное, до 6—8 нед.

Менингоэнцефалит, вызванный вирусом опоясывающего герпеса, встречается редко и является вторичным проявлением. У большинства больных отмечается повышение температуры тела до 38 °С. Головная боль может появиться еще до высыпания и носить постоянный характер. Заболевание проявляется общемозговыми и очаговыми симптомами разной выраженности.

Наиболее частым исходом опоясывающего лишая является клиническое выздоровление, точнее, ремиссия любой продолжительности. Иногда остается так называемая послегерпетическая невралгия, плохо поддающаяся терапии.

Диагностика

Лабораторные исследования проводятся только у детей с иммунодефицитными состояниями и грудных детей, а также при атипичной

или изначально тяжелой форме. У ребенка, заразившегося вирусом еще находясь в утробе матери, выявляются антитела IgM анти-VZV, а также повышенный уровень IgG анти-VZV. Кроме того, вирус можно выявить у ребенка методами прямой иммунофлюоресценции, гибридизацией *in situ* и ПЦР. Причем ПЦР эффективна и при формах болезни без поражений кожи, а также висцеральных формах. При наличии кожных проявлений ПЦР может применяться для исследования содержащейся в них жидкости.

Лечение *Herpes zoster* остается нерешенной проблемой. Лечение проводят ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром. У взрослых лечение проводят ацикловиром внутрь в дозе 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7—10 дней. В тяжелых случаях ацикловир вводят внутривенно капельно в разовой дозе 5—10 мг/кг через 8 ч. Валацикловир назначают внутрь по 1,0 г каждые 8 часов в течение 7—10 дней, фамцикловир — по 500 мг 3 раза в день в течение 10—14 дней.

При лечении больного используется весь арсенал обезболивающих и противовоспалительных средств, местное лечение, транквилизаторы, антиагреганты. Для снятия мучительных болей назначают антиконвульсанты из группы карбамезапинов, в последнее время арсенал пополнился прегабалином и нейроантином (габапентин).

5.3. Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — антропонозная, в основном, оппортунистическая инфекция, характеризующаяся полиморфной клинической симптоматикой и вариабельностью течения от бессимптомных форм до генерализованных, протекающих с поражением головного мозга, иммунной системы, органов дыхания, пищеварения, мочевыделительной системы и др. Представляет опасность при различных иммунодефицитных состояниях и беременности вследствие риска внутриутробного заражения плода. Очевидно, ЦМВИ является одним из факторов формирования группы часто болеющих детей. Возможно, она в ассоциации с другими патогенами участвует в запуске иммунопатологических процессов.

В связи с пандемией ВИЧ/СПИД цитомегаловирусная инфекция приобрела новое звучание, так как входит в число СПИД-ассоциированных инфекций. У лиц с иммунодефицитными состояниями, в том числе и у больных СПИДом, ЦМВИ является одной из причин поражения важнейших органов и систем (поражения легких, ЦНС), приводящих к летальному исходу.

Исторические сведения. Ряд инфекционных, преимущественно вирусных заболеваний в прошлом встречались весьма редко. Сегодня некоторые из них широко распространены и получили название болезней цивилизации. В группу этих болезней входит и цитомегаловирусная инфекция, о которой даже не упоминается в учебнике А. Ф. Билибина

«Инфекционные болезни» (1964), кстати, как и о других инфекциях герпесвирусной группы.

Впервые ЦМВИ описана в 1931 г. М. У. Рибертом после обнаружения у мертворожденного ребенка гигантских клеток в эпителии мочевых канальцев при интерстициальном очаговом нефрите, а затем в эпителии слюнных желез. В 1932 г. высказана мысль о вирусной природе заболевания.

В нашей стране первые работы, посвященные цитомегаловирусной инфекции относятся к 1958 г., а в 1967 г. ЦМВИ вошла как нозологическая единица в международную номенклатуру ВОЗ. Точных статистических данных распространения инфицированности по России нет.

Этиология

Возбудитель — ДНК-геномный вирус рода *Cytomegalovirus* подсемейства *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*, выделен М. Г. Смит в 1956 г. Цитомегаловирус (ЦМВ) свое название получил в связи с обнаружением при развитии заболевания крупных клеток, содержащих инородные включения, преимущественно в области ядра. По внешнему виду и болезнетворным свойствам он походит на вирус простого герпеса, вызывающего поражение гениталий. Но при этом ЦМВИ протекает намного тяжелее, чем вызванная вирусом простого герпеса.

Выделено несколько штаммов ЦМВ (штаммы Davis, AD-169, Kerr и др.), причем, от одного человека может быть выделено несколько штаммов. Наиболее распространен штамм *Davis*, вызывающий длительную латентную инфекцию. Геном представлен ДНК, имеет диаметр 120—180 нм, хорошо культивируется в культуре фибробластов эмбриона человека. Вирус обладает строгой видовой специфичностью, термолабилен, легко инактивируется при температуре 56 °С, хорошо сохраняется при комнатной температуре, но быстро теряет инфекциозность при температуре –20 °С. Он чувствителен к дезинфицирующим веществам, действию эфиров и других растворителей липидов. Вирус обладает слабым интерфероногенным действием, мало чувствителен к интерферону, как и все вирусы, не чувствителен к антибиотикам.

Для ЦМВ характерны необычайно крупный ДНК-геном, медленная репликация вируса и возможность репликации без повреждения клетки, сравнительно низкая вирулентность, резкое подавление клеточного иммунитета со снижением CD4/CD8, активация В-клеток, клеточная политропность, тератогенность, онкогенный потенциал.

Клетками-мишенями для ЦМВ являются лейкоциты (лимфоциты, моноциты), эпителиальные клетки дыхательных путей, слюнных желез, почек. Особенно высокой чувствительностью к вирусу обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез.

Эпидемиология

Первоначально полагали, что цитомегалия — болезнь новорожденных, сегодня установлено, что цитомегаловирус — убиквитарный возбудитель, распространенный и среди взрослых во всех регионах мира. В определенной мере цитомегаловирусная инфекция — заболевание «социальное»: чем ниже социально-экономический уровень жизни населения, тем раньше происходит инфицирование цитомегаловирусом. Противоцитомегаловирусные антитела в различных странах обнаруживают у 40—100 % населения. Ниже уровень инфицированности в Европе, Австралии и Северной Америке, более высокий — в развивающихся странах Африки и Юго-Восточной Азии. У детей этот показатель варьирует от 13,3 до 90,0 %, причем у новорожденных ЦМВ выявляют в 0,5—2,5 %, у грудных детей уже в 50—60 %. Вирус обладает высокой способностью проникать от беременной женщины к ребенку и занимает 1-е место среди инфекций по частоте внутриутробного инфицирования плода. Причем, риск передачи вируса от матери к плоду значительно выше при первичной, чем при вторичной инфекции. В США около 1 % новорожденных инфицировано этим вирусом. На долю недоношенных детей приходится 60—70 % ранней неонатальной летальности и 65—76 % детской летальности, мертворождаемость при преждевременных родах регистрируется в 8—13 раз чаще, чем при своевременных родах. Перинатальная летальность недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем доношенных. Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на возраст 3—4 мес жизни.

Вирус обнаружен в слюне, крови, женском молоке, спинномозговой жидкости, сперме, цервикальном секрете и секрете влагалища, в амниотической жидкости, в дыхательных секретах, в испражнениях и моче, а также в тканях и органах, в том числе используемых для трансплантации. С этим связаны механизмы и пути передачи ЦМВ:

— гематогенно (при внутриутробном инфицировании, гемотрансфузиях, трансплантации органов);

— перкутанно (при прохождении ребенка через родовые пути матери);

— перорально (при инфицировании в родах, грудном вскармливании, поцелуях);

— аэрогенно (при кашле);

— контактно-бытовым путем (контакт с секретами и экскретами, оседающими на игрушках, предметах обихода);

— половым путем (инфицирование женщины чаще происходит этим путем, так как в сперме вирус сохраняется длительно и в высокой концентрации). Обнаружение ЦМВ в сперме и вагинальном секрете, а также распространение его по типу венерических заболеваний подтверждает возможность передачи вируса по «вертикали».

Резервуаром и источником цитомегаловирусной инфекции является больной человек и вирусоноситель.

Основными группами риска развития ЦМВИ являются:

— беременные, женщины с угрозой прерывания беременности, женщины с отягощенным акушерским анамнезом;

— новорожденные, особенно недоношенные;

— взрослые и дети с иммунодефицитными состояниями;

— реципиенты гемотрансфузий и трансплантатов различных органов и тканей (риск инфицирования ЦМВ с каждой гемотрансфузией увеличивается на 5—12 %; 90 % реципиентов органов имеют серологическое подтверждение перенесенной ЦМВИ: из них 50—60 % ранее серонегативных лиц инфицированы первично; из числа реципиентов костного мозга около 20 % переносят острую генерализованную форму с летальным исходом у 80 %, у реципиентов печени в 45—50 % возникает приобретенная форма ЦМВИ с летальным исходом в 40—50 %);

— инъекционные наркопотребители (ЦМВИ встречается в манифестной форме у 70—80 % ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих психоактивные препараты внутривенно);

— медицинский персонал роддомов, инфекционных стационаров, реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии, перинатальных центров.

Наблюдается два пика наибольшего инфицирования ЦМВ:

— в период новорожденности (связано с передачей вируса внутриутробно, в процессе родов и при грудном вскармливании);

— возрастная группа 16—50 лет (связано с половым путем передачи).

Часто ЦМВ проникает в организм через верхние отделы респираторного тракта и слюнные железы, не оставляя на месте внедрения каких-либо изменений. Вирус обладает тропизмом к клеткам слюнных желез, в связи с чем при локализованных формах он обнаруживается в тканях слюнных желез. Проникнув в организм, вирус сохраняется в нем на протяжении всей жизни, выделяясь с мочой и слюной. Установлен тропизм ЦМВ к лейкоцитам крови, который свойствен и многим другим вирусам. Разные органы могут быть поражены неодинаково.

В ответ на внедрение развивается иммунная перестройка организма. ЦМВ является слабым индуктором интерферона, что может служить одной из причин хронического заболевания, протекающего бессимптомно или субклинически. При этом инфицированные лица могут годами заражать окружающих.

Патогенез и патологическая анатомия

У инфицированного человека вирионы адсорбируются на клеточных мембранах и проникают в клетку хозяина путем пиноцитоза или виропексиса, в ядрах клетки идет синтез ЦМВ и в результате цитопатического действия клетка увеличивается в 3—4 раза по сравнению с нормальными клетками, при этом ядерно-цитоплазматическое соотношение не изменяется. При световой микроскопии клетки имеют характерный вид «птичьего» или «совиного глаза». От других вирусов герпетической группы ЦМВ отличает базофилия внутриядерных включений, наличие цитоплазматических включений, цитомегалия.

Для ЦМВ характерна длительная персистенция в организме хозяина, это один из самых распространенных в человеческой популяции вирусов. Вирусная персистенция может проявляться в трех формах:

латентной, хронической и медленной, в первом случае вирус может сохранятся в организме пожизненно в латентном состоянии. Активация персистирующего вируса ведет к развитию острой или хронической инфекции. Реактивация инфекции чаще всего протекает под влиянием ряда факторов: физиологических (беременность), ятрогенных (цитостатики, гемотрансфузии, трансплантация органов), патологических (ВИЧ/СПИД, лучевая и лекарственная болезнь, стресс, опухоли). При гематогенном пути проникновения ЦМВ в организм инфекция чаще протекает остро с генерализацией процесса; при передаче другим путем — преимущественно латентно или субклинически.

При гематогенном инфицировании вирус реплицируется в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов или персистирует в лимфоидной ткани. В области внедрения вируса образуются интерстициальные лимфомоноцитоидные инфильтраты, приводящие к возникновению тканевого некроза и сосудистых муфт, состоящих из скопления лимфоцитов и моноцитов. В инфильтратах преобладают мононуклеары и Т-лимфоциты, выделяющие лимфокины, которые в свою очередь стимулируют тканевые фибробласты, что приводит к фибринообразованию и усиленному тромбообразованию. Поражение клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитие гепатолиенального синдрома сопровождается анемией, лимфопенией и тромбоцитопенией. В результате иммунного ответа образуются специфические антитела, которые соединяясь с вирусными антигенами, формируют иммунные комплексы, в силу чего развивается иммунокомплексная патология.

Клиническая картина

В зависимости *от времени инфицирования* цитомегаловирусную инфекцию классифицируют на врожденную и приобретенную, *по клиническим проявлениям* она подразделяется на латентную, субклиническую и клинически выраженную формы. Последняя может протекать по типу острой, подострой и хронической инфекции. Приобретенная цитомегаловирусная инфекция может быть локализованной и генерализованной.

Выделяют следующие клинические формы ЦМВ-инфекции.

А. Приобретенная цитомегалия:

1) латентная (локализованная) форма;
2) острая мононуклеозная форма;
3) генерализованная форма цитомегалии.

Б. Врожденная цитомегалия:

1) острая форма;
2) хроническая цитомегалия.

В. Цитомегалия у ВИЧ-инфицированного и других лиц с ослабленным иммунитетом.

Врожденная ЦМВ-инфекция развивается при первичном заражении беременной цитомегаловирусом или активации у нее ранее приобре-

тенной цитомегаловирусной инфекции. При этом может произойти следующее: цитомегаловирус не попадет от инфицированной матери плоду или цитомегаловирус проникнет к плоду. В случае инфицирования плода возможны следующие варианты: а) внутриутробная бессимптомная инфекция без последствий для здоровья ребенка; б) клиника тяжелой инфекции с внутриутробной гибелью плода, что обусловливает невынашивание, мертворождаемость; в) ребенок родится сразу с клиническими проявлениями в виде сыпи на коже, с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в виде гидроцефалии, пороков развития; г) ребенок родится с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, первоначально протекающей латентно, клиническая картина проявится на 2—5-м году жизни с развитием слепоты, глухоты, речевого торможения, отставания в умственном развитии, психомоторных нарушений; д) ребенок родится с низким весом при рождении из-за обусловленного ЦМВ-плацентита.

В Санкт-Петербурге в случае манифестации клиники у 50 % женщин ЦМВ-инфекция протекает в виде синдрома поражения верхних дыхательных путей. С наибольшей частотой встречаются ринит (у 1/3 женщин) и трахеобронхит (18,5 %), реже — фарингит (14,8 %) и лимфаденопатия (9,3 %). У подавляющего большинства женщин заболевание протекает в легкой форме. У каждой второй женщины в анамнезе были самопроизвольные выкидыши, у каждой третьей — замершие беременности и преждевременные роды и каждая пятая из предыдущих беременностей закончилась гибелью ребенка. У инфицированных ЦМВ женщин в 1,6 раза чаще имелись сопутствующие заболевания, преимущественно за счет хронических воспалительных процессов. Практически у каждой женщины имелось по 1—2 очага хронической инфекции, из них хронические воспалительные заболевания гинекологической сферы — у 35 %, мочевыделительной системы — у 24 % женщин, органов дыхания — у 15 %.

У инфицированных ЦМВ беременных в случаях манифестации инфекции в 2 раза чаще встречается акушерская патология, среди осложнений — угроза прерывания беременности (у каждой второй женщины), многоводие (у каждой третьей) и хроническая фетоплацентарная недостаточность (у каждой четвертой). У 1/4 женщин угроза прерывания беременности или многоводие развиваются через несколько недель после поражения верхних дыхательных путей.

Влияние ЦМВ-инфекции на внутриутробное развитие плода отражается на исходах беременности, так, неблагоприятные исходы имеют место почти в половине случаев, из них у каждой 10-й беременной — замершие беременности и в 1/3 случаев — преждевременные роды.

Неблагоприятные исходы для плода наблюдаются как при первичной, так и при латентно-хронической ЦМВ-инфекции.

Так как у детей, родившихся от инфицированных ЦМВ матерей, возможно формирование внутриутробной ЦМВ-инфекции, она, наряду с токсоплазмозом, краснухой и герпесом, хламидиозом и уреаплазмозом, включена в группу болезней, на которые женщины должны обследоваться до зачатия.

Приобретенная инфекция у взрослых и детей не сопровождается поражением ЦНС (как это свойственно врожденной форме) и часто протекает по типу мононуклеозоподобного варианта, сопровождается лихорадкой, катаральными явлениями, увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов, а также отеком и болезненностью околоушных слюнных желез. В крови имеет место лейкоцитоз с увеличением как нейтрофилов, так и атипичных лимфомоноцитов, при отрицательных серологических пробах на инфекционных мононуклеоз.

Клиническая картина приобретенной ЦМВ-инфекции довольно полиморфна, не имеет специфических черт и часто протекает под маской других заболеваний. У человека с нормальной функцией иммунной системы она имеет преимущественно латентное течение, а манифестация характеризуется чрезвычайным многообразием клинических проявлений. Манифестация обусловлена активизацией «дремлющей» ЦМВ-инфекции на фоне гриппа, ОРВИ, стрессов, осложнений беременности, обострения хронических заболеваний. В этих случаях вирус цитомегалии может вызвать как системное заболевание (мононуклеоз, генерализованная цитомегалия), так и поражения отдельных органов: печень, легкие, головной мозг, сердце, органы зрения, мочеполовые органы, желудочно-кишечный тракт и др.

Манифестация ЦМВ-инфекции носит генерализованный характер и наиболее часто проявляется ретинитом, миелитом, эрозивным язвенным колитом. Ранним проявлением активации является тромбоцитопения.

Развивающаяся на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, или после пересадки костного мозга (как следствие проводимой терапии иммунодепрессантами) ЦМВ-инфекция — основная причина осложнений и смерти у больных с пересаженными органами и у больных ВИЧ-инфекцией. Заболевание относится к одной из самых тяжелых суперинфекций СПИДа, выявляется у 20—40 % больных и у каждого пятого является непосредственной причиной смерти.

Диагностика

Клиническая диагностика ЦМВ-инфекции представляет большие трудности. Сходную клиническую картину могут давать многие заболевания, в том числе токсоплазмоз, листериоз, сифилис, гемолитическая болезнь и др.

Сложности диагностики ЦМВИ не в том, чтобы обнаружить вирус, сколько в том, чтобы доказать, что патологический процесс вызван им.

Материалом для лабораторного подтверждения ЦМВ-инфекции служат кровь, слюна, сперма, отделяемое из шейки матки и влагалища, околоплодные воды (материал срочно доставляют в лабораторию, так как вирус на открытом воздухе и под действием солнечных лучей бы-

стро погибает). При микроскопии осадка биосубстрата выявляют разбухшие клетки — «совиный глаз».

Для выявления фрагментов ДНК вируса в крови и других биологических субстратах используют ПЦР, полуколичественный метод позволяет определить вирусную нагрузку.

Антитела к ЦМВ определяют методом ИФА: наличие IgM свидетельствует о первичной ЦМВИ, наличие IgM и IgG — о реактивации латентной инфекции, только IgG — о наличии латентной инфекции.

Учитывая, что ЦМВ-инфекция может быть передана инфицированной матерью внутриутробно, разработана схема обследования беременных на ЦМВ-инфекцию.

Лечение

Показанием к этиотропной терапии относятся генерализованная форма ЦМВИ у больных СПИДом или онкологической патологией, цитомегаловирусной этиологии ретинит, пневмония, эзофагит, тяжелая органная патология у детей с врожденной ЦМВИ.

В группу этиотропных препаратов для лечения ЦМВИ входят ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир. Ганцикловир ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Препарат используют в виде раствора для внутривенных введений (5—15 мг/кг в сутки) и в форме таблеток для приема внутрь (по 500 мг три раза в день), причем его пероральная форма используется для поддерживающей терапии. Продолжительность лечения 10—15 дней.

Фоскарнет вводится внутривенно, но из-за высокой нефротоксичности в России препарат зарегистрирован только в виде крема.

В лечении используют также интерферон и интерфероногены различного происхождения.

При врожденной ЦМВ-инфекции проводят комплексное патогенетическое лечение в зависимости от клинических проявлений. При желтухе и поражении печени применяют принципы терапии вирусного гепатита. Широкое применение глюкокортикостероидов нецелесообразно, так как может ухудшить патологический процесс и вызвать ряд осложнений.

Терапия ЦМВИ у больных ВИЧ/СПИД требует сочетанного применения препаратов против ВИЧ и ЦМВ. У больных ВИЧ/СПИД лечение ЦМВ-инфекции проводится на фоне антиретровирусной терапии, из лекарственных средств эффективны ганцикловир, фоскарнет или их комбинация.

Прогноз серьезный, особенно при врожденной цитомегалии с поражением ЦНС. Возможны различные остаточные явления. При приобретенной генерализованной цитомегалии прогноз определяется основным заболеванием. Смертность от ЦМВИ в случае развития у больных ВИЧ/СПИД достигает 90 %, умирают от ЦМВ-пневмонии, в 7—20 % больные безвозвратно теряют зрение вследствие цитомегаловирусного ретинита.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. При пересадке органов необходимо обследовать доноров на ЦМВИ. Подлежат обследованию на ЦМВИ новорожденные дети с желтухой и токсико-септическими заболеваниями. Беременных необходимо оберегать от контактов с детьми, больными врожденной ЦМВИ.

5.4. Эпстайна — Барр-вирусная инфекция: инфекционный мононуклеоз и лимфома Беркитта

Эпстайна — Барр-вирусная инфекция (ЭБВИ) — как манифестная форма болезни встречается редко, хотя около 90 % взрослого населения мира заражены вирусом Эпстайна—Барр (ЭБВ), будучи пожизненными его носителями. В развитых странах около 50 % детей в возрасте до пяти лет являются бессимптомными носителями ЭБВ или его «носителями» с показателями умеренного повышения активности печеночных ферментов. Заражение в подростковом возрасте кроме бессимптомного течения может манифестировать в виде остро протекающей нозологической формы — инфекционного мононуклеоза (в 30 % случаев). В развивающихся странах практически каждый ребенок в возрасте до 5 лет инфицирован этим вирусом, в развитых странах в возрасте до 20 лет инфицировано около 50 % населения. С более поздним инфицированием связаны различия в течении инфекции в различных странах. В 2/3 случаев заболевание протекает бессимптомно, а у 1/3 в виде инфекционного мононуклеоза («поцелуйная болезнь», «болезнь женихов», «болезнь студентов»).

Вирус Эпстайна — Барр (ВЭБ) помимо инфекционного мононуклеоза, является этиологическим фактором лимфомы Беркитта, носоглоточной карциномы, лимфогранулематоза, а у больных с иммунодефицитом — В-клеточной лимфомы. В некоторых случаях развиваются заболевания центральной нервной системы (энцефалиты, параличи некоторых нервов, в частности, лицевого). Возможно, что с ВЭБ связан синдром хронической усталости.

Механизм передачи Эпстайна — Барр-вирусной инфекции главным образом контактный (при оральном сексе и поцелуях) и воздушно-капельный. Инфицируются в основном дети и молодежь. От 50 до 85 % детей развивающихся стран инфицированы ВЭБ, заражение происходит от матерей.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз (синонимы: болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфейфера и др.) характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы, в ряде случаев может принимать хроническое течение.

Исторические сведения. Н. Ф. Филатов в 1885 г. первым обратил внимание на лихорадочное заболевание с увеличением лимфатических узлов и назвал его идиопатическим воспалением лимфатических желез. Описанное Н. Ф. Филатовым заболевание долгие годы носило его имя — болезнь Филатова. В 1889 г. немецкий ученый Е. Пфейфер описал аналогичную клиническую картину заболевания, определив его как железистую лихорадку с развитием у больных лимфополиаденита и поражения зева.

Этиология

Вирус Эпстайна — Барр впервые выделен из клеток злокачественной лимфомы Беркитта в 1964 г. британским вирусологом M. A. Epstein и канадским вирусологом Y. M. Barr (совместно с B. G. Achong) и назван именем этих ученых, которые его культивировали. Возбудитель относится к ДНК-содержащим лимфопролиферативным вирусам семейства *Herpesviridae*. Особенностью его является способность реплицироваться только в В-лимфоцитах приматов, не вызывая при этом лизиса пораженных клеток, в отличие от других вирусов герпетической группы, которые способны репродуцироваться в культурах многих клеток, лизируя их. Другие важные особенности возбудителя инфекционного мононуклеоза состоят в его способности персистировать в культуре клеток, оставаясь в репрессированном состоянии, и к интеграции в определенных условиях с ДНК клетки хозяина.

Эпидемиология

Источником инфекции является больной человек и вирусоноситель. От больного человека к здоровому возбудитель передается воздушно-капельным путем. Допускается возможность контактного, алиментарного и трансфузионного пути распространения инфекции, что на практике реализуется крайне редко. Заболевание отличается низкой контагиозностью. Заражению способствует скученность и тесное общение больных и здоровых людей.

Инфекционный мононуклеоз регистрируется преимущественно у детей и лиц молодого возраста, после 35—40 лет встречается как исключение. Заболевание выявляется повсеместно в виде спорадических случаев с максимумом заболеваемости в холодное время года. Возможны семейные и локальные групповые вспышки инфекционного мононуклеоза.

Патогенез и патологоанатомическая картина

Возбудитель проникает в организм через слизистые оболочки ротоглотки и верхних дыхательных путей. В месте внедрения возбудителя наблюдаются гиперемия и отечность слизистых оболочек.

В патогенезе инфекционного мононуклеоза выделяют 5 фаз. За I фазой — внедрением возбудителя — следуют II — лимфогенный занос вируса в регионарные лимфатические узлы и их гиперплазия, затем

III — вирусемия с рассеиванием возбудителя и системной реакцией лимфоидной ткани, IV — инфекционно-аллергическая и V — выздоровление с развитием иммунитета.

В основе патологоанатомических изменений при инфекционном мононуклеозе лежит пролиферация элементов системы мононуклеарных фагоцитов, диффузная или очаговая инфильтрация тканей атипичными мононуклеарами. Реже при гистологическом исследовании выявляются очаговые некрозы в печени, селезенке, почках.

Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 5—12 дней, иногда до 30—45 дней. В некоторых случаях заболевание начинается с продромального периода продолжительностью 2—3 дня, когда наблюдаются повышенная утомляемость, слабость, понижение аппетита, мышечные боли, сухой кашель. Обычно же начало болезни острое, отмечаются высокая температура тела, головная боль, недомогание, потливость, боли в горле.

Кардинальными признаками инфекционного мононуклеоза являются лихорадка, поражение зева, гиперплазия лимфатических узлов, увеличение печени, селезенки.

Лихорадка чаще неправильного или ремиттирующего типа, возможны и другие варианты. Температура тела повышается до 38—39 °С, у некоторых больных заболевание протекает при субфебрильной или нормальной температуре. Продолжительность лихорадочного периода колеблется от 4 дней до 1 мес и более.

Лимфаденопатия (вирусный лимфаденит) — наиболее постоянный симптом заболевания. Раньше других и наиболее отчетливо увеличиваются лимфатические узлы, находящиеся под углом нижней челюсти, за ухом и сосцевидным отростком (т. е. по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы), шейные и затылочные лимфатические узлы. Обычно они увеличены с обеих сторон, но встречаются и односторонние поражения (чаще слева). С меньшим постоянством в процесс вовлекаются подмышечные, паховые, локтевые, медиастинальные и мезентериальные лимфатические узлы. Они увеличиваются до 1—3 см в диаметре, плотноватой консистенции, мало болезненны при пальпации, не спаяны между собой и подлежащими тканями. Обратное развитие лимфатических узлов наблюдается к 15—20-му дню болезни, однако некоторая припухлость и болезненность могут держаться длительное время. Иногда вокруг лимфатических узлов отмечается небольшая отечность тканей, кожа над ними не изменена.

С первых дней заболевания, реже в более поздние сроки, развивается самый яркий и характерный признак инфекционного мононуклеоза — поражение зева, которое отличается своеобразием и клиническим полиморфизмом. Ангина может быть катаральной, фолликулярной, лакунарной, язвенно-некротической с образованием в ряде случаев фибринозных пленок, напоминающих дифтерийные. При осмотре зева

видны умеренная гиперемия и отечность миндалин, языка, задней стенки глотки, на миндалинах в большинстве случаев выявляются различные по величине беловато-желтоватые, рыхлые, шероховатые, легко снимающиеся налеты. Нередко в процесс вовлекается носоглоточная миндалина, в связи с чем у больных появляется затруднение носового дыхания, гнусавость, храп во сне.

Гепато- и спленомегалия — закономерные проявления болезни. Печень и селезенка выступают из-под края реберной дуги на 2—3 см, но могут увеличиваться и более значительно. У части больных отмечается нарушение функций печени: легкая иктеричность кожи, склер, небольшое увеличение активности аминотрансфераз, содержания билирубина, активности щелочной фосфатазы, повышение тимоловой пробы.

У 3—25 % больных появляется сыпь — пятнисто-папулезная, геморрагическая, розеолезная, типа потницы. Сроки высыпаний различны.

При инфекционном мононуклеозе наблюдаются характерные изменения гемограммы. В разгар заболевания появляется умеренный лейкоцитоз (9—25 × 10^9/л), относительная нейтропения с более или менее выраженным палочкоядерным сдвигом, встречаются и миелоциты. Значительно увеличивается содержание лимфоцитов и моноцитов. Особенно характерно появление в крови атипичных мононуклеаров (до 10—70 %) — одноядерных клеток среднего и крупного размера с резко базофильной широкой протоплазмой и разнообразной конфигурацией ядра. СОЭ нормальная или несколько повышенная. Атипичные клетки крови обычно появляются на 2—3-й день болезни и держатся 3—4 нед, иногда несколько месяцев.

Единой классификации клинических форм инфекционного мононуклеоза нет. Заболевание может протекать как в типичной, так и в атипичной форме. Последняя форма характеризуется отсутствием или, напротив, чрезмерной выраженностью какого-либо из основных симптомов инфекции. В зависимости от тяжести клинических проявлений различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни.

Осложнения. Встречаются редко. Наибольшее значение среди них имеют отиты, паратонзиллиты, синуситы, пневмония. В единичных случаях встречаются разрывы селезенки, острая печеночная недостаточность, острая гемолитическая анемия, миокардит, менингоэнцефалит, неврит, полирадикулоневрит.

Прогноз благоприятный.

Диагностика

Хотя инфекционный мононуклеоз — самостоятельная нозологическая форма, необходимо обратить внимание на тот факт, что диагноз «инфекционный мононуклеоз» следует считать синдромальным до этиологической верификации, так как симптомосходные с вирусом Эпстайна — Барр заболевания вызывают ЦМВ, HHV-6, ВИЧ, возможно и другие вирусы.

Клиническая диагностика инфекционного мононуклеоза основывается на совокупности характерных признаков заболевания — лихорадки, поражения зева, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и данных клинического анализа крови — наличие атипичных мононуклеаров не менее 10 % при двойном исследовании с интервалом 5—7 дней.

Инфекционный мононуклеоз дифференцируют от ангин, дифтерии, краснухи, острых респираторных заболеваний (аденовирусная инфекция), псевдотуберкулеза, туляремии, листериоза, вирусного гепатита, острого лейкоза, лимфогранулематоза.

Из лабораторных методов исследования применяют ИФА и НРИФ (непрямая реакция иммунофлюоресценции) для обнаружения специфических антител (уже в первые дни выявляются антитела класса IgM к капсидному антигену, а позже антитела к раннему антигенному комплексу). С помощью иммуноблотинга определяют антитела к определенным белкам вируса.

ПЦР позволяет выявить инфицированность ВЭБ, но не отвечает на вопрос о характере инфекционного процесса, в частности дифференциации первичной инфекции от латентной. К тому же ПЦР выявляет вирус только в период репликации, поэтому так высок удельный вес ложноотрицательных результатов при этой инфекции.

Лечение

На стационарное лечение госпитализируются дети с средне-тяжелым и тяжелым течением болезни.

Из этиотропных препаратов используют ацикловир, который назначают в дозе 400—800 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7—10 дней. Правда, он эффективен при волосатой лейкоплакии рта, иногда при хронической форме в активной фазе, поражении ЦНС и не эффективен при лимфопролиферативном синдроме.

Из новых методов лечения используют переливание донорских Т-лимфоцитов, специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Разработаны методы лечения иммуноглобулинами человека против ВЭБ, содержащими специфические IgG.

Проводится гипосенсибилизирующее, симптоматическое и общеукрепляющее лечение, включающее введение витаминов С, Р и группы В. Антибиотики при неосложненном течении инфекции не показаны, их назначают только в случае присоединения вторичной микрофлоры. При тяжелом течении инфекционного мононуклеоза используют глюкокортикостероидные гормоны коротким курсом (7—8 дней по 1—1,5 мг на 1 кг массы тела в сутки), проводят дезинтоксикационную терапию. Во всех случаях необходимо полоскание зева растворами йодинола, фурацилина и других антисептиков, согревающие компрессы на шею.

Профилактика

Госпитализация больных осуществляется по клиническим показаниям. Наблюдение за контактными людьми не устанавливается, дезинфекционные мероприятия не проводятся. Специфическая профилактика не разработана.

Лимфома Беркитта

Среди злокачествнных форм поражения лимфоидной ткани выделяются лимфогранулематоз (синоним Болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы (синоним лимфосаркомы). Под *лимфомой* понимают опухоли, исходящие из лимфоидной ткани, а по *типу роста* — нодулярные и диффузные, причем первые часто трансформируются во вторые. По *клеточному составу* диффузные лимфомы дифференцируются на небластные, включающие лимфоцитарные, пролимфоцитарные, лимфоплазмоцитарные клетки, и бластные, представленные лимфобластами. В последней группе при ВИЧ-инфекции наибольший интерес представляют *лимфома Беркитта* (*африканская лимфома*), этиологически связанная с ВЭБ. Как все бластные лимфомы она характеризуется злокачественным течением и быстрой генерализацией.

Патогенез

Патогенез лимфомы Беркитта у большинства больных нашего региона тесно связан с ВИЧ-инфекцией. В результате иммуносупрессии развивается суперинфекция, обусловленная ВЭБ. В этих условиях возможны также генетические «ошибки», что ведет к моноклональной В-клеточной лимфоме.

К ко-факторам быстрого прогрессирования лимфомы относятся: число CD4+-клеток < 100 в мкл; возраст старше 35 лет; анамнез инъекционного наркопотребителя; III или IV стадия ВИЧ-инфекции. Средняя продолжительность жизни больных с двумя или тремя такими факторами в среднем составляет 45 нед против 18 нед у больных с тремя и более плохими прогностическими факторами. Развития лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД в 100 раз выше, чем в популяции в целом.

Клиническая картина

Выделяют 4 стадии лимфомы, у больных ВИЧ-инфекцией чаще выявляют стадию 4 с различной локализацией онкопроцесса (табл. 5.8). Причем первичная лимфома ЦНС встречается у 1—3 % больных ВИЧ/СПИД и обычно развивается при количестве CD4+-лимфоцитов менее 50 в мкл.

Таблица 5.8

Клинические проявления СПИД-ассоциированной лимфомы Беркитта

Стадии	Частота стадий, %	Частота локализации, %	
1	4	Нервная система	32
2	23	Желудочно-кишечный тракт	26
3	10	Костный мозг	25
4	63	Печень	12
		Почки	9
		Легкие	9
		Сердце	6
		Надпочечники	6

На африканском континенте до эпидемии ВИЧ-инфекции лимфома чаще развивалась у больных малярией, способствующей активизации ВЭБ.

Клинически при лимфоме Беркитта у половины больных выявляется первичное поражение периферических, внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов, процесс развивается вне их, чаще в миндалинах, желудочно-кишечном тракте, коже, костях или других органах.

Заболевание протекает с явлениями интоксикации, лихорадкой, исхуданием, ночными потами, локальным зудом, для клинической картины характерны также аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, экзантема.

В случаях поражения лимфатических узлов чаще на шее или надключичной области лимфатические узлы увеличены в размерах, плотноэластической консистенции, подвижны, так как не спаяны с окружающей клетчаткой.

При поражении лимфатических узлов средостения развивается синдром верхней полой вены (расширение вен передней грудной стенки). При поражении миндалин появляется ощущение инородного тела в горле, миндалина быстро увеличивается в размерах. При локализации лимфомы в желудке, чаще в его теле или антральной области клиника напоминает рак или язвенную болезнь. Поражение толстой кишки напоминает также клинику рака. Возможны поражения и паренхиматозных органов.

Лечение

Лечение системной СПИД-связанной лимфомы включает поливалентную химиотерапию даже при относительно локализованной лимфоме. Первоначально использовали стандартную интенсивно-дозовую схему химиотерапии, но полная ремиссия достигалась редко, а наслоение суперинфекции — часто. Применение низко-дозовой модификации с дополнительным использованием цитозин-арабинозы для защиты ЦНС позволило добиться ремиссии в половине случаев. Другая схема с использованием инфузии циклофосфамида (750 мг/кв. м), доксорубицина (50 мг/кв. м) и этопозида (240 мг/кг) в течение 4 дней, повторные курсы каждые 28 дней (всего 6 курсов) позволила добиться ремиссии в 60 %. Комбинированное применение поливалентной химиотерапии и активной антиретровирусной терапии (циклофосфамид + диксорубицин + этопозид + саквинавир + ставудин + диданозин) повышает частоту побочных эффектов: в 3—4 раза увеличивается уровень мукозидов. Летальность снизилась до 13 % против 83 % у не получавших активной антиретровирусной терапии.

Глава 6
ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДРУГИХ ГРУПП И ВЫЗВАННЫЕ ПРИОНАМИ

6.1. Сифилис

Сифилис (*Lues*) — венерическое заболевание длительного волнообразного течения, характеризующееся поражением всех органов. Начинается с первичной сифилемы в месте внедрения возбудителя — твердого шанкра и увеличением регионарных, а затем и отдаленных лимфоузлов. Для сифилиса характерно появление на коже и слизистых сифилитических безболезненных высыпаний, протекает этот период без лихорадки. В ходе течения болезни поражаться все внутренние органы и системы, что приводит к их необратимым изменениям с возможным летальным исходом.

Лечение больных сифилисом проводит венеролог. Нелеченый или плохо пролеченный сифилис может длиться годами.

Этиология

Возбудитель сифилиса — бледная спирохета (*Treponema pallidum*), имеющая вид изогнутой спирали, она может двигаться поступательно, вращательно, сгибательно и волнообразно, размножается поперечным делением, окрашивается анилиновыми красителями в бледно-розовый цвет.

В организме человека трепанема находится в лимфатических путях и лимфоузлах, там активно размножается, в крови в высокой концентрации появляется в стадии вторичного сифилиса.

Эпидемиология

Больной сифилисом заразен в любые периоды болезни, особенно в периоды первичного и вторичного сифилиса. Передается спирохета при контакте здорового человека с больным через секреты (сперму при половом акте, молоко — у кормящих женщин, слюну при поцелуе) и кровь (при прямом переливании крови, во время операций — у медперсонала, пользовании общей опасной бритвой, общим шприцем — у потребителей инъекционных наркотиков). Основной путь передачи сифилиса — половой (95—98 % случаев).

Патогенез

Инкубационный период длится в среднем 3—4 нед. Для болезни характерна периодичность течения.

Первичный сифилис длится 6—8 нед, на месте проникновения бледных спирохет формируется первичная сифилома или твердый шанкр, процесс сопровождается увеличением всех групп лимфатических узлов.

Вторичный сифилис может продолжаться 2—5 лет. В этот период происходит поражение внутренних органов, тканей и систем организма, появление генерализованных высыпаний на слизистых оболочках и коже, облысение. Заболевание протекает волнообразно, периоды активных проявлений сменяются периодами ремиссии. Различают вторичный свежий, вторичный рецидивный и скрытый сифилис. При последнем нет кожных проявлений, признаков специфического поражения внутренних органов и нервной системы, заболевание можно выявить только лабораторными анализами по данным положительных серологических реакции.

Третичный сифилис в настоящее время встречается редко, при отсутствии лечения спустя годы после поражения развиваются необратимые нарушения внутренних органов и систем, особенно центральной нервной системы, что приводит к инвалидности и к летальному исходу. В этот период на коже и слизистой оболочке формируются бугорки и узлы (гумм), которые, распадаясь, обезображивают больного. В зависимости от клиники заболевание классифицируют на сифилис нервной системы (нейросифилис) и висцеральный сифилис, характеризующийся повреждением внутренних органов (сердце, легкие, желудок, печень, почки).

Клиническая картина

Первичный сифилис начинается с того момента, когда в месте внедрения бледных спирохет появляется первичная сифилома (твердый шанкр): одиночная, округлой формы эрозия или язва, имеющая четкие, ровные края и блестящее синюшно-красное дно, безболезненная и невоспаленная. Шанкр имеет скудное серозное содержимое или покрыт пленкой, корочкой, в основании его ощущается плотный безболезненный инфильтрат. Твердый шанкр не поддается местной терапии.

Локализуется шанкр на любом участке кожи и слизистых (анальная область, ротовая полость — губы, уголки рта, миндалины; молочная железа, низ живота, пальцы рук), но чаще всего располагается на половых органах. Размеры шанкра около 1 см, но могут быть как карликовые (с маковое зерно) и гигантские, диаметром 4—5 см. Шанкры могут быть множественными.

В период первичного сифилиса могут наблюдаться в результате присоединения вторичной инфекции осложнения в виде баланита, гангренизации, фимоза. Неосложненный шанкр в зависимости от размера заживает через 1,5—2 мес, иногда до появления признаков вторичного сифилиса.

Через 5—7 дней после возникновения твердого шанкра развивается неравномерное увеличение и уплотнение ближайших к нему лимфоузлов, чаще паховых, размером до куриного яйца.

К концу периода первичного сифилиса развивается специфический полиаденит — увеличение большинства подкожных лимфатических узлов. Больные жалуются на недомогание, головную боль, бессонницу, артралгии, мышечные боли, повышается температура тела, появляются невротические и депрессивные расстройства. Иногда этот процесс протекает без лихорадки и недомогания, и переход от первичной стадии сифилиса к вторичной больной не замечает.

Вторичный сифилис начинается через 2—4 мес после инфицирования, он характеризуется генерализацией инфекции: поражаются все системы и органы больного: суставы, кости, нервная система, органы кроветворения, пищеварения, зрения, слуха. Высыпания на коже и слизистых носят повсеместный характер — вторичные сифилиды. Высыпания проявляются приступообразно: продлившись 1,5 — 2 мес, без лечения исчезают, затем появляются снова. Частота рецидивов и длительность латентных периодов вторичного сифилиса бывают различными и зависят от иммунологических реакций организма в ответ на размножение бледных спирохет.

Сыпь розеолезная или папулезная при вторичном сифилисе наблюдается у 75—80 % больных. Папулезная сыпь представляет собой округлые узелковые образования, выступающие над поверхностью кожи, ярко-розового цвета с синюшным оттенком. Папулы располагаются на туловище, не вызывают никаких субъективных ощущений. Однако при надавливании на них пуговчатым зондом, появляется острая боль. При сифилисе высыпание папул с жирными чешуйками по краю лба образует, так называемую, «корону Венеры».

Злокачественное течение сифилиса может развиваться у ослабленных пациентов, а также у наркоманов, алкоголиков, ВИЧ-инфицированных. Характерно изъязвление папуло-пустулезных сифилидов, непрерывные рецидивы, нарушение общего состояния, лихорадка, интоксикация, снижение массы тела.

В период вторичного сифилиса возникают нарушения в пигментации кожи (лейкодерма) и выпадение волос (алопеция).

При своевременно проведенном лечении сифилиса волосяной покров полностью восстанавливается.

При поражении сифилисом голосовых связок появляется осиплость голоса.

Третичный сифилис. Если больной сифилисом не лечился или лечение было неполноценным, то через несколько лет после заражения у него появляются симптомы третичного сифилиса. Развиваются тяжелые поражения органов и систем, внешность больного обезображивается, он становится инвалидом, в тяжелых случаях вероятен летальный исход. В последнее время частота развития третичного сифилиса уменьшилась в связи с лечением его пенициллином, редкими стали тяжелые формы инвалидизации.

Стадии сифилиса вызывают многочисленные прогрессирующие поражения внутренних органов и нервной системы, наиболее тяжелая форма их развивается при третичном (позднем) сифилисе:

— нейросифилис (менингит, менинговаскулит, сифилитические невриты, невралгии, парезы, эпилептические припадки, спинная сухотка и прогрессивный паралич);
— сифилитический остеопериостит, остеоартрит, синовит;
— сифилитический миокардит, аортит;
— сифилитический гепатит;
— сифилитический гастрит;
— сифилитический нефрит, нефронекроз;
— сифилитическое поражение глаз, слепота и т. д.

Диагностика

Диагностика при сифилисе включают в себя тщательный осмотр пациента, сбор анамнеза и проведение клинических исследований и лабораторных методов. Серологические реакции (неспецифические, специфические) ставятся с сывороткой, плазмой крови и ликвором — наиболее надежный метод диагностики сифилиса.

Неспецифическими серологическими реакциями являются: реакция быстрых плазменных реагинов и реакция Вассермана (реакция связывания комплимента). Применяют для массовых обследований в поликлиниках, стационарах. Иногда они дают ложноположительный результат (положительный в отсутствии сифилиса), поэтому этот результат подтверждают проведением специфических реакций. К специфическим серологическим реакциям относят: РИФ — реакцию иммунофлуоресценции, РПГА —реакцию пассивной гемагглютинации, РИБТ — реакцию иммобилизации бледных трепонем, РВ — реакцию Вассермана с трепонемным антигеном. Используются для определения видоспецифических антител. РИФ и РПГА — высокочувствительные анализы, становятся положительными уже в конце инкубационного периода. Используются в диагностике скрытого сифилиса и для распознавания ложноположительных реакциях.

Положительными показатели серологических реакций становятся лишь в конце 2-й недели первичного периода, поэтому первичный период сифилиса делят на два этапа: серонегативный и серопозитивный.

Неспецифические серологические реакции применяют для оценки эффективности проведенного лечения. Специфические серологические реакции у пациента, переболевшего сифилисом, остаются положительными на всю жизнь, для проверки эффективности лечения их не используют.

Лечение

Лечение проводит только врач-венеролог. В основе лечения сифилиса — применение антибиотиков пенициллинового ряда.

В целях профилактики сифилиса проводятся обследования доноров, беременных, работников детских, пищевых и лечебных учреждений,

пациентов в стационарах; представителей групп риска (наркоманы, проститутки, бомжи). Сданная донорами кровь обязательно исследуется на сифилис и подвергается консервированию.

6.2. Малярия

Синоним: перемежающаяся, болотная лихорадка.

Малярия (*Malaria*, от итал. *mala aria* — дурной, гнилой воздух) — протозойная антропонозная болезнь, характеризующаяся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки, возбудители болезни — малярийные плазмодии — передаются самками комаров рода *Anopheles*. Очаги болезни наблюдаются преимущественно в странах с теплым и жарким климатом. В первой половине XX в. малярия была наиболее актуальной тропической болезнью. В эндемичных по малярии очагах группу наибольшего риска неблагоприятного исхода составляют беременные, у которых при отсутствии адекватной терапии относительно быстро и часто развивается синдром «злокачественной малярии», нередки выкидыши, преждевременные роды, задержка роста и гибель плода, а летальность беременных в 2—10 раз выше, чем у небеременных женщин.

Заболеваемость малярией в мире не уменьшается, а в ряде регионов растет. Свыше 2 млрд человек (1/3 населения земли) живут в странах тропического и субтропического климата (Азия, Африка, Южная Америка), где риск заражения высок. По данным ВОЗ (2000) примерно 110 млн человек ежегодно в мире заболевают малярией, и от 1 до 2 млн человек, преимущественно дети до 5 лет, ежегодно умирают от малярии в этих странах. Для неэндемичных по малярии регионов проблемой остается завозная малярия: около 10 тыс. завозных случаев малярии в год регистрируется в странах Европы и Северной Америки среди людей, вернувшихся из регионов, где она распространена.

Исторические сведения. Хотя малярия известна с древнейших времен, возбудитель был описан в 1830 г. французским врачом А. Лавераном и отнесен в 1887 г. И. И. Мечниковым к типу *Protozoa*. В 1897 г. Р. Росс установил, что плазмодии передаются комарами рода *Anopheles*. В 1816 г. Ф. И. Гизе получил первый препарат для лечения больных — кристаллический хинин из коры хинного дерева, а в 1820 г. П. Пеллетье и Дж. Каванту выделили алкалоид хинина.

Успехи терапии малярии приходятся на середину XX столетия, когда были синтезированы такие противомалярийные химиопрепараты, как, например, хлорохин (1945) и инсектициды. В этот же период выяснены основные эпидемиологические закономерности возникновения и распространения малярии, биологические особенности возбудителей болезни, что позволило разработать и принять на VIII пленуме Всемирной ассоциации здравоохранения в 1955 г. «Программу глобальной ликвидации малярии», реализация которой способствовала снижению заболеваемости малярией в мире почти вдвое.

Этиология

Возбудители малярии относятся к типу *Protozoa*, классу *Sporozoa*, семейству *Plasmodiidae*, роду *Plasmodium*. Малярию вызывают четыре вида возбудителя: *Plasmodium vivax* — возбудитель трехдневной малярии (широко распространен в странах Азии, Океании, Южной и Центральной Америки), *P. ovale* (овале-малярия) — возбудитель малярии типа трехдневной (распространение ограничено Экваториальной Африкой, отдельные случаи зарегистрированы на островах Океании и в Таиланде), *P. malariae* — возбудитель четырехдневной малярии и *P. falciparum* — возбудитель тропической малярии (основной вид возбудителя в Экваториальной Африке, широко распространен в некоторых странах Азии, Океании, Южной и Центральной Америки).

При световой микроскопии препаратов крови с использованием окраски по Романовскому — Гимзе у малярийных плазмодиев различают оболочку, голубого цвета цитоплазму, рубиново-красное ядро, пищеварительную вакуоль и на некоторых стадиях развития — золотисто-бурый пигмент, являющийся метаболитом гемоглобина (рис. 6.1).

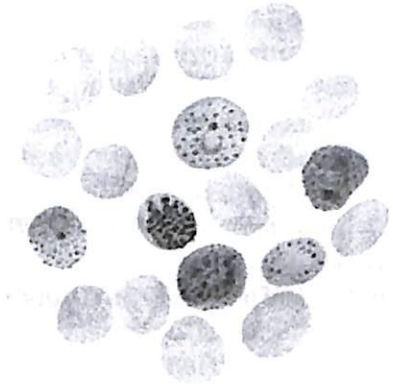


Рис. 6.1. **Возбудитель трехдневной малярии**

Жизненный цикл развития возбудителей малярии сложен, размножение происходит бесполым и половым путем, он проходит со сменой хозяев, половая фаза, или спорогония, развивается в организме окончательного хозяина — самках комаров рода *Anopheles*, а бесполая, или шизогония — в организме промежуточного хозяина — человека. В организме комаров рода *Anopheles* образуются спорозоиты — стадия, вызывающая заражение человека. Спорозоиты концентрируются в слюнных железах комара, где могут сохраняться до 2—2,5 мес. Продолжительность спорогонии находится в обратной зависимости от температуры окружающей среды: при температуре воздуха ниже 15 °С спорозоиты не развиваются.

При укусе зараженным комаром с его слюной спорозоиты попадают в организм человека, достигают печени, внедряются в гепатоциты и превращаются в шизонты. Начинается бесполое развитие паразита в гепатоцитах, это первая стадия развития плазмодиев в организме человека, она называется *тканевой или преэритроцитарной шизогонии* и не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Минимальная продолжительность этой фазы составляет 6 сут у *P. falciparum*, 8 сут у *P. vivax*, 9 сут у *P. ovale*, 15 сут у *P. malariae*, минимальная продолжительность инкубационного периода при малярии, обусловленной *P. vivax* — 12—17 дней, *P. ovale* — 16—18 дней, *P. malariae* — 18—40 дней и *P. falciparum* — 9—14 дней.

В результате многократного деления тканевых шизонтов образуется большое количество тканевых мерозоитов, которые поступают в кровоток и внедряются в эритроциты. С начала развития паразита в эритроците начинается эритроцитарная шизогония, с которой связаны клинические проявления болезни. По мере роста паразита в эритроците развиваются бесполые (трофозоиты и шизонты) и половые формы — гаметоциты.

Эритроцитарная шизогония протекает в виде циклического процесса длительностью 48 ч у *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum* и 72 ч у *P. malariae*. В эритроцитах мерозоиты последовательно трансформируются в трофозоиты и шизонты с образованием после деления последних от 4 до 24 эритроцитарных мерозоитов, которые инвазируют в новые эритроциты, где цикл повторяется. Часть мерозоитов в эритроцитах превращается в незрелые мужские и женские половые клетки — микро- и макрогаметоциты (гаметоцитогония), завершающие развитие в желудке комара. Гамонты *P. falciparum* появляются в крови через 1,5—2 нед после образования и могут сохраняться в кровеносном русле в течение нескольких недель.

Два типа тканевых шизонтов характерны для *P. vivax* и в меньшей степени для *P. ovale*: наряду с тканевыми шизонтами, развитие которых происходит относительно быстро вслед за их образованием, часть тканевых шизонтов длительно сохраняется в тканях печени в состоянии покоя (так называемые гипнозоиты). Гипнозоиты активизируются через 6—8 мес после первичных проявлений, что характерно для штаммов с короткой инкубацией или через 10—14 мес (иногда до 3 лет) у штаммов с длительной инкубацией. Гипнозоиты обусловливают отдаленные рецидивы малярии.

Особенности морфологии эритроцитарных бесполых и половых форм плазмодиев позволяют проводить дифференциальный диагноз разных видов возбудителей малярии в толстой капле и тонком мазке, приготовленных из крови больного. В отличие от других видов плазмодиев *P. falciparum* проходят эритроцитарную шизогонию в капиллярах внутренних органов. В связи с этим при неосложненном течении тропической малярии в крови больных обнаруживаются лишь начальные (юные, кольцевидные трофозоиты) и конечные (гаметоциты) стадии

паразита, а промежуточные стадии *P. falciparum* выявляются в крови больных при злокачественном течении болезни.

Эпидемиология

Малярия — природно-очаговая инфекция, распространение ее возможно при наличии источника инфекции (больного малярией), малярийных комаров и благоприятных климатических условий. Жизнедеятельность паразитов малярии в организме комаров возможна при температуре воздуха 16 °С и выше. Продолжительность цикла развития паразитов в комаре — примерно около 1 мес.

Источником возбудителей является инвазированный человек, в крови которого имеются гаметоциты плазмодиев, — больной с первичными и рецидивными проявлениями малярии, паразитоноситель (в том числе и гаметоноситель).

Основной механизм заражения — трансмиссивный, через укус инвазированной самки комаров рода *Anopheles*, в организме которой завершилась спорогония (так называемая спорозоитная инвазия).

Возможно заражение и парентеральным путем: при трансфузиях крови от донора — паразитоносителя, при проведении лечебно-диагностических манипуляций недостаточно обработанными инструментами, а также в родах или изредка, при тропической малярии, через плаценту (так называемая шизонтная инвазия, в том числе врожденная малярия).

Около 80 видов комаров *Anopheles* принимают участие в передаче малярийных плазмодиев, более активными переносчиками возбудителей в России являются *A. maculipennis*, *A. pulcherrimus* и др.

Восприимчивость к малярии высокая, особенно у детей раннего возраста, которые в эндемичных районах составляют основной контингент больных.

Имеется естественная резистентность к малярии, например, к *P. vivax* у коренного населения районов Западной Африки.

Малярии свойственна сезонность, определяемая комплексом факторов, влияющих на продолжительность спорогонии и активность переносчиков: в умеренных климатических зонах сезон передачи малярии составляет 1,5—3 летних месяца, в субтропических зонах он увеличивается до 5—8 мес, в тропических зонах может наблюдаться круглогодичная передача малярии.

В 1960-е гг. ВОЗ провозгласила идею ликвидации малярии, но как показала ситуация, цель оказалась недостижима, более того, опасность распространения малярии настолько возросла в конце столетия, что в 1992 г. ВОЗ созвала специальное совещание министров здравоохранения и политиков из 107 стран для согласования глобальной стратегии борьбы с малярией (подобное мероприятие до того ВОЗ проводило только раз по поводу СПИДа).

Уже в новом столетии ВОЗ объявила, что по меньшей мере в пяти государствах заболевание малярией принимает характер эпидемии.

В Турции, Азербайджане и Таджикистане уже наблюдается крупномасштабная эпидемия малярии. Туркменистан сообщил о лавинообразном росте заболевания. В 1999 г. около 62 000 жителей региона заболели малярией, но неофициальные источники сообщают о гораздо большей цифре. Только в одном Туркменистане было свыше 100 000 случаев заболевания.

В связи с ростом международных путешествий и миграции населения ВОЗ информирует об увеличивающемся количестве случаев «импорта» малярии. Так в 1971 г. в странах ЕС было зарегистрировано более тысячи случаев заболевания «привезенной» малярией. В 1997 г. эта цифра выросла до 12 000.

Сегодня основная цель в борьбе с малярией — ранняя диагностика и лечению больных, противоэпидемические мероприятия и проведение дифференцированной, с учетом местных условий, борьбы с переносчиками возбудителя.

В бывшем Советском Союзе малярию удалось практически ликвидировать, хотя сохранились отдельные очаги в южных республиках. В условиях экономического спада, военных действий, передвижении беженцев из Афганистана и Таджикистана малярия вновь активизировалась в Таджикистане и Азербайджане.

В России малярия регистрируются ежегодно, но это «завозная» малярия. Так, в 2009 г. было зарегистрировано 105 случаев заболевания малярией (0,07 на 100 тыс. населения), преимущественно среди жителей Москвы и Санкт-Петербурга. В основном завоз малярия был из СНГ (9 %) и стран дальнего зарубежья (91 %), больше всего из стран Африки.

Патогенез и патологоанатомическая картина

Проникновение малярийных плазмодиев в организм человека вызывает развитие первичной малярии, которая в зависимости от способа заражения протекает в виде спорозоитной или шизонтной инвазии. Патологический процесс, развивающийся при малярии, обусловлен эритроцитарной шизогонией. Завершение цикла эритроцитарной шизогонии сопровождается разрушением эритроцита и выходом в плазму крови малярийных паразитов, продуктов их метаболизма, малярийного пигмента, эритроцитарных белков, которые вызывают аллергическую реакцию, сопровождающуюся раздражением терморегуляторного центра, увеличением активности биогенных, калликреин-кининовой системы с повышением сосудистой проницаемости, нарушением циркуляции крови, водно-электролитными расстройствами.

В патогенезе тяжелых форм тропической малярии важная роль принадлежит токсическим субстанциям плазмодиев и проявлениям тканевой анафилаксии. Наличие циркулирующих растворимых антигенов малярийного паразита и антител к ним способствует образованию иммунных комплементсодержащих комплексов, усугубляющих сосудистые повреждения.

Паразитемия вызывает повышение активности системы мононуклеарных фагоцитов, происходит усиление фагоцитоза инвазированных эритроцитов, малярийных паразитов и их метаболитов, гиперплазия элементов макрофагально-фагоцитарной системы печени, селезенки (в силу чего формируется гепатолиенальный синдром), в костном мозге и других органах.

Разрушение и фагоцитоз инвазированных эритроцитов, фиксация комплементсодержащих иммунных комплексов на мембране эритроцитов, обусловливающих понижение их резистентности, а также гиперфункции селезенки, угнетающей костномозговое кроветворение, ведет к развитию прогрессирующей анемии, лейкопении и тромбоцитопении.

Так как на начальных этапах эритроцитарной шизогонии в силу разновременного окончания тканевой шизогонии в первые дни заболевания у неиммунных лиц лихорадка часто принимает неправильный характер. Но в дальнейшем, в результате формирования иммунного ответа в крови сохраняются лишь 1—2 генерации паразитов, которые и придают течению болезни ритмический характер с развитием пароксизмов через 48 или 72 ч.

Таким образом, характерное проявление первичных проявлений малярии — лихорадочные приступы, возникновение которых обусловлено гемолизом эритроцитов и выходом мерозоитов в плазму.

Неспецифические факторы защиты и развитие иммунных реакций обусловливают уменьшение уровня паразитемии, постепенное угасание приступов малярии и восстановление нарушенных функций. Но из-за несовершенства начальных иммунных реакций в течение последующих 1—2 мес паразитемия вновь достигает высокого уровня, что приводит к развитию фазы ранних или эритроцитарных рецидивов в клинически манифестной или бессимптомной формах.

Дальнейшее течение заболевания различается в зависимости от вида возбудителя. Так, при тропической малярии после окончания фазы ранних рецидивов паразитемия прекращается и наступает фаза реконвалесценции, при этом в крови реконвалесцентов в течение нескольких недель могут сохраняться гаметоциты *P. falciparum*. При четырехдневной малярии возможно сохранение паразитемии на субпирогенном уровне или ниже порога обнаружения в течение многих лет, что обеспечивает возникновение эритроцитарных рецидивов спустя длительное время после заражения.

При *vivax*- и *ovale*-малярии по завершении фазы ранних рецидивов возможен латентный период продолжительностью от 2 до 8 и более месяцев, когда малярийные плазмодии в крови отсутствуют. В случаях завершения параэритроцитарной шизогонии вновь возникает паразитемия, обусловливающая развитие фазы поздних (экзоэритроцитарных) рецидивов. Число таких рецидивов, протекающих как в клинически манифестной, так и субклинической формах, может значительно колебаться, и после их окончания наступает выздоровление больных.

При малярии развиваются также нарушения функции различных систем и органов, наибольшая выраженность которого наблюдается при тропической малярии. В головном мозге обнаруживаются явления отека, экстравазии, повреждение капилляров и формирование вокруг сосудов специфических гранул. Паренхиматозные органы заметно увеличены, приобретают аспидно-серую окраску вследствие отложения в них малярийного пигмента. Обнаруживаются часто дегенеративные и некробиотические изменения в почках, признаки острого тубулярного некроза, кровоизлияния в капсулу или лоханки.

Так как малярийные плазмодии оказывают иммуносупрессивный эффект, нередко развивается вторичная инфекция.

При малярии формируется нестойкий видоспецифический нестерильный иммунитет, поэтому через некоторое время возможно заражение паразитами как гетерологичного, так и гомологичного вида или варианта.

Клиническая картина

После инкубационного периода различной длительности (от 1 до 6 нед в зависимости от вида возбудителя) у неиммунных больных может отмечаться продромальный период, характеризующийся познабливанием, головной болью, субфебрилитетом, недомоганием, миалгиями, иногда поносами (при тропической малярии). При трехдневной и овале-малярии возможна длительная инкубация (10—14 мес), что связано с наличием в клетках печени гипнозоитов.

В соответствии с видом возбудителя различают *vivax-* (или трехдневную), *ovale-*, *falciparum-* (или тропическую) и *четырехдневную* малярию, которые могут протекать в виде первичных проявлений и рецидивов — эритроцитарных, а при *vivax-* и *ovale*-малярии и экзоэритроцитарных. Малярия может протекать в легкой среднетяжелой и тяжелой формах, последняя при тропической малярии сопровождается осложнениями: малярийной комой, острой почечной недостаточностью, гемоглобинурией, малярийным гепатитом и т. п.

Для всех этих этиологических вариантов характерен период острых приступов лихорадки (первичная атака), сменяющихся безлихорадочным периодом. У части нелеченых или недостаточно леченых больных лихорадка через 7—14 и более дней в течение 2—3 мес после прекращения первичной атаки возобновляется (ранние рецидивы).

Малярийный приступ (пароксизм) протекает циклически, включая фазы «озноба», длящейся 1—3 ч, «жара» с длительностью 6—8 ч, «пота»; общая продолжительность приступа колеблется от 1—2 до 12—14 ч, а при тропической малярии и более. В фазу озноба кожа бледная, холодная, шероховатая («гусиная») с цианотичным оттенком. Озноб сопровождается очень быстрым подъемом температуры — до 39—40 °С и выше. В фазу «жара» усиливается головная и мышечная боль, появляется жажда, иногда рвота, бред. Лицо гиперемировано, кожа сухая, горячая на ощупь, тахикардия. Через несколько часов жар сменяется профузным потоотделением, температура тела критически падает до субнормальных цифр. Самочувствие улучшается, но остается слабость. В целом малярийный пароксизм длится 6—12 ч, а при тропической малярии — до суток и более. После приступа наступает период апирексии, который длится 48 ч при трехдневной малярии и 72 ч — при четырехдневной. При тропической малярии пароксизм наступает в разное время суток и может возникать даже 2 раза в день, что объясняется наличием в крови нескольких генераций паразитов, развивающихся по разному циклу.

На фоне чередующихся малярийных приступов развиваются общетоксические проявления, возможны миалгии, при тропической малярии может появиться уртикарная сыпь, бронхоспазм. На высоте приступа головная боль усиливается, развивается головокружение, часто рвота, больные могут быть спокойны, нередко жалуются на боли в поясничной области. У больных тропической малярией часто возникают боли в эпигастральной области, наблюдается жидкий стул, обычно без патологических примесей.

Уже после двух-трех приступов выявляется увеличение и болезненность селезенки и печени, причем при первичной малярии спленомегалия обычно бывает умеренно выраженной, а при рецидивах и реинфекциях печень и селезенка резко увеличены и плотные, при этом степень увеличения селезенки всегда больше, чем печени.

У больного за счет массового распада эритроцитов развивается гемолитическая анемия, гипербилирубинемия. Кожа и слизистые оболочки становятся бледно-желтого цвета. В случае прогрессирования болезни отмечается нарастание слабости, анемизации.

При общем анализе крови обычно обнаруживают в первые дни болезни лейкопению с нейтрофильным сдвигом влево, а в последующие дни — уменьшение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, увеличение числа ретикулоцитов, лейкопению с относительным лимфомоноцитозом, тромбоцитопению, ускорение оседания эритроцитов, анизопойкилоцитоз.

В начальном периоде малярии в апирексическом периоде больные могут сохранять работоспособность, но с увеличением числа пароксизмов и в периоде апирексии могут отмечаться выраженная слабость, головная боль, распространенные миалгии и артралгии, лицо часто приобретает землистый оттенок, более заметными становятся желтуха, гепатоспленомегалия, больные теряют массу тела.

Клиническая картина малярии в определенной степени зависит от вида возбудителя.

Трехдневная и овале-малярия не имеет выраженных различий в клинических проявлениях. За несколько часов или дней до пароксизмов может отмечаться продромальный период, характеризующийся познабливанием, субфебрилитетом, недомоганием, головной болью. В первые дни лихорадка может быть неправильного типа, что может быть причиной неправильного диагноза и поздней диагностики. В по-

следующем устананавливается типичный пароксизм малярии, протекает с чередованием фаз: озноб, жар, пот. Чаще приступ начинается в первой половине дня с озноба, затем температура тела достигает 39—40 °С, а при последующих пароксизмах может превышать 41 °С, озноб сменяется фазой жара. Продолжительность фазы озноба колеблется от 15 мин до 2 ч. Фаза жара может сохраняться до 6 ч. В конце приступа температура начинает снижаться, жар сменяется профузным потоотделением, продолжительность этой фазы 1—2 ч, после чего, как правило, больной на короткое время засыпает. Следующий пароксизм наступает через день.

При отсутствии лечения приступы повторяются в течение 3—6 нед, постепенно становясь более легкими, и затем самостоятельно прекращаются.

Через 1,5—2 нед от начала заболевания развивается анемия, гепато- и спленомегалия, которые, как правило, выражены умеренно.

При отсутствии специфической терапий или неадекватного лечения в срок до 2 мес после окончания первичных проявлений могут развиться ранние рецидивы, обусловленные активизацией эритроцитарной стадии возбудителя или отдаленные рецидивы через 6—8 мес.

При четырехдневной малярии инкубационный период длится 3—6 нед, по окончании которого заболевание развивается остро, с первого приступа устанавливается строгая периодичность приступов — через 2 дня на 3-й. Чаще пароксизмы начинаются в полдень. В отличие от других форм малярии, при четырехдневной наиболее длительный период озноба, а общая длительность пароксизма в среднем составляет 13 ч.

Через 2 нед развиваются анемия, сплено- и гепатомегалия. При отсутствии лечения проявления четырехдневной малярии купируются самостоятельно через 8—14 приступов. Позже наблюдается 1—3 рецидива, которые возникают после через 2—7 нед. Но эритроцитарная шизогония может продолжаться многие годы. В связи с этим передача возбудителя может произойти при переливании свежей или кратковременно консервированной крови, а также при использовании инфицированных паразитами игл и шприцев.

Лабораторную диагностику четырехдневной малярии затрудняет низкая паразитемия.

Протекает четырехдневная малярия доброкачественно.

Тропическая малярия относится к наиболее тяжелой форме, так как болезнь уже в первые дни может принять опасное для жизни течение. У неиммунных часто имеется продромальный период, который проявляется головной болью, миалгиями, познабливанием, тошнотой, поносом. Длительность этого периода — от нескольких часов до нескольких дней.

У впервые заболевших тропической малярией больных обычно наблюдается инициальная лихорадка, но уже через несколько дней после начала лихорадочного периода начинаются типичные пароксизмы. К особенностям пароксизмов при тропической малярии относятся их малая продолжительность и выраженный озноб. У некоторых больных пароксизмы наступают без озноба, на стадии жара, температура быстро достигает 39—41 °С и держится 12—24 ч. Для тропической малярии характерен полиморфизм температурных кривых от типичных пароксизмов через день до ежедневных и даже наступающих дважды в день приступов. Возможна даже постоянная лихорадка.

Вскоре после первых приступов тропической малярии развивается анемия, которая более выражена, чем при других формах. Через неделю выявляется увеличенными печень и селезенка, более того, возможно появление желтухи и гиперферментемии. При поздно начатом лечении, особенно позже 6-го дня от начала болезни малярия может принять злокачественное течение. Чаще злокачественное течение развивается у больных с ежедневной лихорадкой, особенно при отсутствии апирексии между приступами.

Летальность при тяжелой тропической малярии колеблется от 10 до 40 %.

К наиболее частым осложнениям тропической малярии относится так называемая церебральная малярия, в течении которой различают стадии сомноленции, сопора и комы. В период комы сознание у больного отсутствует, отмечается арефлексия, зрачки расширены. На высоте комы резко ускорена СОЭ, отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, выраженная анемия.

Самостоятельной формой злокачественной малярии является острая почечная недостаточность. Изменения в почках у больного ярко выражены, иногда с некрозом канальцев, что приводят к развитию олигурии и анурии. Моча низкой плотности, в осадке выраженная протеинурия, цилиндрурия, пиурия, микрогематурия. В крови повышается содержание азотистых шлаков.

К осложнениям тропической малярии относится острый гемолиз, который возникает в результате массивного спонтанного разрушения инвазированных и неинвазированных эритроцитов при высокой паразитемии вследствие резкого усиления активности ретикулоэндотелиальной системы и иммунопатологических сдвигов. К сожалению, острый гемолиз может быть спровоцирован назначением медикаментозных средств, прежде всего хинина. Клинически острый гемолиз характеризуется появлением мочи красного или черного цвета (за счет гемоглобинурии), анемии, лейкоцитоза, ускорением СОЭ. При гемоглобинурии возможно развитие почечной недостаточности, что может явиться причиной смерти больного.

К тяжелым осложнениям тропической малярии относится острый отек легких, часто заканчивающийся летальным исходом. Причиной отека легких служит секвестрация лейкоцитов в легочных капиллярах и повышение проницаемости последних за счет выделения эндотоксинов. Может развиться отек легких также в результате введения больному избыточного количества жидкости.

Геморрагическая форма тропической малярии также следует отнести к осложнениям. Она характеризуется явлениями тяжелого инфекционно-токсического шока, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции с кровоизлияниями в кожу, внутренние органы и жизненно важные центры головного мозга или в надпочечники.

Злокачественная малярия может проявляться гипогликемией, как следствием снижения глюкогенеза в печени, увеличения потребления глюкозы паразитами и стимуляции секреции инсулина. Гипогликемия также может быть следствием гиперинсулинемии после назначения хинина. Наиболее опасна при тропической малярии гипогликемия у беременных.

Диагностика

Заподозрить малярию у больного позволят данные эпидемиологического анамнеза (пребывание больного в эндемичном по малярии регионе), характерные пароксизмы, увеличение печени и селезенки.

Лабораторно диагноз подтверждается обнаружением паразитов при микроскопии толстой капли и мазка крови больного.

Исход

Трехдневная, четырехдневная и овале-малярия являются доброкачественными инфекциями и почти никогда не приводят к летальному исходу, зато тропическая малярия при поздно начатом или неадекватном лечении практически всегда ведет к смерти больного. Неблагоприятное течение болезни часто наблюдается у беременных, для которых в клинике малярии характерны множественные висцеральные проявления, определяющие высокую летальность.

При благоприятном течении болезни у нелеченых больных первичные проявления малярии включают 10—12 пароксизмов, после чего по мере подавления паразитемии температура нормализуется, однако в течение первых двух месяцев могут возникать эритроцитарные рецидивы. Клиническая картина рецидивов характеризуется ритмичным развитием пароксизмов лихорадки, меньшей выраженностью синдрома интоксикации и быстрым, часто с первых дней, увеличением печени и селезенки, консистенция которых, как правило, плотная. При неадекватном лечении возможен разрыв селезенки. Поздние рецидивы *vivax*- и *ovale*-малярии протекают доброкачественно, обычно с четким ритмом лихорадки, быстрым возникновением гепатоспленомегалии и анемии, последняя может прогрессировать. При длительном течении четырехдневной малярии у нелеченых больных нередко наблюдается нефротический синдром, требующий применения иммуносупрессивной терапии.

Лечение

Лечение больных малярией проводится в инфекционном стационаре, где назначается этиотропная купирующая и радикальная терапию, по показаниям — патогенетическое и симптоматическое лечение.

Этиотропные противомалярийные препараты делятся на четыре группы: 1) гематошизотропные средства — хингамин, хинин, прогуанил, пириметамин, сульфаниламидные препараты, тетрациклиновые производные; 2) гистошизотропные средства — примахин, хиноцид; 3) гамонтоцидные средства — пириметамин, примахин, хиноцид, прогуанил; 4) споронтоцидные средства — пириметамин, прогуанил.

Для купирование малярийного приступа при *vivax*-, *ovale*- и четырехдневной малярии назначаются препараты гематошизотропного действия, чаще всего хингамин (хлорохин, делагил, резохин и другие аналоги) по схеме: в первые сутки неиммунным лицам назначают 1,0 г препарата на прием и через 6—8 ч еще 0,5 г (всего 6 таблеток), в последующие дни назначают по 0,5 г (2 таблетки) на прием 1 раз в сутки. При *vivax*-малярии продолжительность курса лечения 3 дня, при тропической и четырехдневной малярии курс лечения может удлиняться до 5 дней.

Целью радикального излечения больных *vivax*- и *ovale*-малярией является уничтожение экзоэритроцитарных стадий паразитов, для чего назначаются гистошизотропные препараты. После купирующей терапии больным назначают примахин по 15 мг основания препарата в сутки в течение 14 дней или хиноцид по 30 мг в сутки в течение 10 дней. Половые стадии *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* погибают вскоре после прекращения эритроцитарной шизогонии. Больным тропической малярией с гаметоцидной целью после или на фоне купирующей терапии назначают пириметамин (хлоридин, тиндурин, дараприм) по 50 мг на прием однократно или примахин по 15 мг основания в сутки в течение 3 дней.

В связи с выраженной устойчивостью в странах Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки *P. falciparum* к хингамину, больным неосложненной тропической малярией с целью купирования приступов назначают мефлохин перорально по 15 мг/кг в 2 приема или артезунат в таблетках в суточной дозе 2 мг/кг в течение 5 дней. Более эффективна комбинация мефлохина и артезуната или мефлохина и артехинина.

С гаметоцидной целью больным *falciparum*-малярией назначают примахин по 15 мг/основания препарата в сутки в течение 3 дней или пириметамин (хлоридин, тиндурин) по 50 мг однократно.

Злокачественные формы *falciparum*-малярии лечать введением противомалярийных препаратов (лучше хинина гидрохлорид) внутривенно капельным способом со скоростью 20 капель в минуту. По мере улучшения состояния больного переходят на пероральный прием препарата.

Больным наряду с этиотропной терапией проводят интенсивную противошоковую инфузионную терапию с использованием кристаллоидных и коллоидных препаратов в дозе 10—15 мл на 1 кг массы тела больного, глюкокортикоидов 1—2 мг на 1 кг массы тела, антигистаминных и диуретических препаратов. При развитии почечной недоста-

точности показано проведение гемодиализа, ультрафильтрации крови или гемосорбции. В случаях выраженной анемии проводят гемотрансфузии донорской крови.

Профилактика

Профилактические мероприятия при малярии направлены на основные звенья эпидемического процесса и предусматривают активное, своевременное выявление больных и паразитоносителей и их лечение, уничтожение комаров рода *Anopheles* путем обработки мест выплода комаров ларвицидными препаратами или имагоцидными средствами с помощью биологических средств борьбы: гамбузирование водоемов, использование бактерий, гельминтов и насекомых — антагонистов комаров, мелиорации. Сложности профилактики малярии связаны с тем, что во многих эндемичных регионах мира у малярийных паразитов, преимущественно у *Plasmodium falciparum*, регистрируется резистентность к противомалярийным препаратам, которая нередко носит характер множественной устойчивости. Около 70 видов комаров, переносчиков малярии, выработали устойчивость к инсектицидам. Не удалось добиться успеха в борьбе с комарами путем широкого применения в 1950—1960-е гг. ДДТ.

В ряд профилактических мероприятий входит повышение невосприимчивости населения к малярийной инфекции, для чего используется химиопрофилактика. С целью индивидуальной профилактики используют гематошизотропные средства — мефлохин по 250 мг 1 раз в неделю, или сочетание делагила (хингамина) по 0,5 г в день и прогуанила по 200 мг в сутки 1 раз в неделю.

Лицам, живущим в очагах *vivax*-малярии, проводят предсезонную химиопрофилактику рецидивов болезни примахином по 15 мг основания в сутки в течение 14 дней.

В связи с ростом числа завозной малярии актуальной стала проблема профилактики ее для лиц, отправляющихся на отдых в эндемичные по малярии регионы. Выезжающим в перечисленные регионы рекомендуется:

— применять меры защиты от укусов комаров;

— принимать препараты для профилактики малярии до выезда в очаг, весь период пребывания в очаге в сезон, когда существует риск заражения, и в течение 4 нед после выезда;

— обеспечить себя препаратами для срочного самостоятельного лечения. Необходимо иметь препараты для трех курсов лечения малярии при пребывании в очаге в течение 6 мес;

— неиммунные женщины не должны посещать районы, эндемичные по малярии, в период беременности.

При всем этом следует иметь в виду, что в настоящее время нет химиопрепаратов, которые бы гарантировали защиту от заражения малярией. Химиопрепараты, используемые для профилактики, в высокоэндемичных зонах могут не воспрепятствовать заражению и способствовать более легким начальным проявлениям болезни.

6.3. Папилломавирусная инфекция

Папилломавирусная инфекция — вирусное заболевание, протекающее в виде кондилом (половых бородавок) и остроконечных бородавок. Половые бородавки (кондиломы) были описаны еще Гиппократом. До конца 1970-х гг. папилломавирусную инфекцию считали неприятным, но не опасным заболеванием, пока не были получены данные о связи инфекции с возникновением некоторых форм онкологических процессов — рака шейки матки, влагалища, вульвы у женщин, полового члена у мужчин.

Этиология

Возбудитель — вирус рода *Papillomavirus* семейства *Papovaviridae* из группы онковирусов. Помимо вируса папилломы человека (ВПЧ) в это семейство входят полиомавирусы (вирус ВК, вирус JC, аденоассоциированный вирус и паповавирусы животных). Род папилломавирусов включает более 60 генотипов вирусов, причем прослеживается определенная зависимость поражений органов и тканей от серовара вируса (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Поражения, вызываемые вирусом папилломы человека в зависимости от серовара

Тип поражений	Серовар
Подошвенные папилломы (бородавки)	1, 4
Обыкновенные бородавки	2
Плоские юношеские бородавки	3
Генитальные бородавки, рак шейки матки	6
Папилломы мясников	7
Плоские бородавки, рак шейки матки, рак наружных женских половых органов	10, 42, 43, 44
Остроконечные кондиломы, рак шейки матки	11
Папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)	6, 11
Бородавчатая эпидермодисплазия (болезнь Левандовского — Лютца)	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19—29
Локальные гиперплазии эпителия	13
Папулезность типа болезни Боуэна, рак (карцинома) шейки матки	16
Рак (карцинома) шейки матки	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68
Карцинома гортани	30
Дисплазия эпителия шейки матки	31

Папилломавирусы являются единственной группой вирусов, для которой доказано, что они индуцируют образование неопроцесса у человека в естественных условиях (папилломы или бородавки), и получено множество данных о перерождении папиллом в карциному. Вирусологические исследования показали, что онкогенный эффект вируса папилломы человека зависит от его типа. Так, серотипы 6, 11, 42, 43, 44 фактически не опасны, а серотипы 16, 18, 31, 33, 35 обладают онкогенным эффектом, правда, чаще вызывают преонкологические состояния — эрозии шейки матки, лейкоплакии, дисплазии.

Эпидемиология

По данным различных исследований носителями различных типов вируса папилломы являются от 10 до 30 % взрослого населения. У трети женщин репродуктивного возраста, проходящих плановое обследование, выявляются внешние проявления папилломавирусной инфекции — остроконечные кондиломы.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак шейки матки поражает более 1/2 млн женщин ежегодно и убивает 1/4 млн. Одна женщина умирает от рака шейки матки каждые 2 мин, что делает его одной из самых серьезных угроз. Однако одолеть болезнь нам под силу. Так, используя динамические модели и данные Международного агентства по исследованию рака, сотрудники Университета Сиднея предсказывают, что эти меры позволят предотвратить до 13,4 млн случаев рака шейки матки в течение 50 лет, т. е. к 2069 г.

Передается вирус контактным, половым путями, больная мать заражает ребенка во время родов при прохождении новорожденного по родовым путям. Поэтому папилломавирусная инфекция часто встречается у лиц с высокой сексуальной активностью, у гомосексуалистов. К группе риска инфицирования относятся лица, имеющие контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки и аногенитальными кондиломами; облегчают инфицтирование хламидиоз, гонорея, трихомониаз, сифилис, генитальный герпес, эндометриоз; эндогенные факторы (авитаминоз, изменение иммунного статуса). О тесной связи папилломавирусной инфекции с ИППП свидетельствуют данные исследований В. В. Дубенского и соавт. (1996): при папилломавирусной инфекции гениталий хламидийная инфекция выявлена у 62,1 %, гонококковая — у 24,3 %, уреаплазменная — у 16,2 %, герпетическая — у 16 %, трихомонадная — у 14,8 %. Сочетание с двумя инфекциями наблюдалось у 23,3 %, с тремя — у 16,2 %, с четырьмя — у 8,1 % больных.

В родах ВПЧ передается новорожденному ребенку, вызывая у него папилломатоз гортани.

Имеются данные о возможности передачи вируса через загрязненные возбудителем медицинские инструменты.

Патогенез и патологоанатомическая картина

Вирус папилломы человека (ВПЧ) специфически инфицирует клетки эпителия, при наличии определенных условий инициируя развитие доброкачественных и злокачественных неоплазий. Манифестация папилломавирусной инфекции неразрывно связана с состоянием иммунной системы организма человека. При нормальном иммунном статусе вирусы находятся в латентном состоянии и внешние проявления отсутствуют. Угнетение иммунной системы заболевание манифестирует — начинается неопластический процесс. Этому чаще способствуют гинекологические и урологические заболевания инфекционной и неинфекционной природы.

В клетках, трансформированных папилломавирусом, кольцевая вирусная ДНК находится в виде эписомы, что отличает папилломавирусы от других опухолеродных вирусов, которые встраивают свой геном в хромосомную ДНК трансформированной клетки. Еще одна особенность ВПЧ — состояние дифференцировки клетки хозяина регулирует экспрессию вирусного генома.

В клеточной культуре ВПЧ может вызывать острую или хроническую инфекцию в зависимости от вида клеток и количества вируса. Вирус локализуется в самом нижнем слое кожи или слизистой оболочки, обусловливает усиленное размножение клеток этого слоя, что и приводит к образованию разрастаний. Но сам вирус в глубоких слоях не размножается, его интенсивное размножение происходит в чешуйчатых клетках, которые по мере оттеснения к поверхности перестают делиться и становятся более пригодными для размножения вируса.

Гистологическое исследование при папилломавирусной инфекции у женщин может выявить следующие состояния: а) хронический цервицит, б) плоскоклеточная метаплазия (состояние, кольпоскопические признаки которого похожи на плоскую кондилому, метаплазия — это естественный, нормальный процесс заживления «эрозии» — замещения нормального цилиндрического эпителия шейки матки плоским, это норма, не требующая никакого лечения), в) плоская кондилома (койлоцитоз, может быть акантоз и дискератоз, гиперкератоз — нарушения созревания и ороговения эпителия, в данном случае вызванные хронической вирусной инфекцией), г) дисплазия (нарушение строения эпителия шейки матки трех степеней тяжести — слабая, умеренная и тяжелая дисплазия, последняя является показанием к хирургическому лечению) — доброкачественное изменение, не всегда опухолевой природы, очень часто имеет воспалительную причину и д) карцинома *in situ*, рак шейки матки.

Клиническая картина

Инкубационный период колеблется от 1 до 12 мес, составляя в среднем 3—6 мес.

Заболевание длительное время может протекать скрытно, без клинических проявлений несколько десятков лет. У большинства больных половые бородавки не вызывают каких-либо неприятных ощущений. Больной может прожить всю жизнь без клинических проявлений болезни, будучи при этом источником заражения.

А. В. Семена (2005) рекомендует следующую клинико-гистологическую классификацию (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Клинико-гистологическая классификация папилломавирусной инфекции

По основным клиническим проявлениям	По расположению	По течению
I. Кондиломы 1. Экзофитная форма: — остроконечные кондиломы. 2. Эндофитная форма: — плоские; — инвертирующие (инвертированные, интраэпителиальных); — атипические. 3. Гигантская кондилома Бушке — Левенштейна. II. Бородавки (кожные папилломы): — простые (вульгарные) бородавки; — подногтевые бородавки; — подошвенные бородавки; — мозаичные бородавки; — юношеские бородавки; — плоские бородавки; — ародигитальные бородавки (филиформный апилломатоз). III. Папилломатоз гортани: — ювенильный папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)	I. Кожные (*HPV cutaneous*) II. Слизистые (*HPV mukosal*): — низкого онкогенного риска; — высокого онкогенного риска	Клиническая форма Субклиническая форма Латентная форма

В настоящее время условно выделяют две формы кондилом — эндофитную и экзофитную, которые могут диагностироваться как порознь, так и в различных сочетаниях.

Экзофитная форма вируса папилломы человека представлена остроконечными кондиломами, являющимися наиболее характерным проявлением папилломавируса. Это фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых на тонкой ножке, реже — на широком основании в виде одиночного узелка, либо в форме множественных выростов, напоминающих цветную капусту или петушиные гребни. Поверхность кондилом покрыта многослойным плоским эпителием и нередко кератинизирована. Различна локализация генитальных кондилом. Так, у женщин чаще они локализованы в местах возможной мацерации: малые половые губы, влагалище, шейка матки, клитор, область ануса, а также прилегающие кожные покровы. Кондиломы могут достигать гигантских размеров, величиной с кулак, но могут быть крайне мелкими, различимыми только в микроскоп.

Так как беременность предрасполагает к активизации процесса, остроконечные кондиломы достигают больших размеров, закрывая вход во влагалище, уретру, занимая область промежности, задний проход и наружные половые органы. У мужчин остроконечные кондиломы чаще располагаются на коже и слизистых оболочках половых органов, в перианальной области и только у 0,5—5 % больных мужчин локализуются в уретре.

Эндофитные кондиломы шейки матки гистологически разделяются на плоские, инвертирующие и атипические. Плоские кондиломы обычно располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом. Инвертирующие кондиломы отличаются от плоских способностью псевдоинвазивного проникновения в подлежащую строму или отверстия желез шейки. Атипичные кондиломы не имеют четких контуров и нередко выявляются только с помощью кольпоскопии.

Гигантская кондилома Бушке — Левенштейна представляет собой массивные папилломатозные, вегетирующие разрастания с бородавчатой поверхностью, захватывающие обширные участки гениталий и перианальной области.

Рак шейки матки наиболее часто встречают у женщин, страдающих остроконечными кондиломами.

Кожные папилломы клинически протекают в виде простых (вульгарные), подногтевых, подошвенных, мозаичных, юношеских и плоских бородавок.

Простые (вульгарные) бородавки встречаются наиболее часто и представляют собой одиночные или множественные плотные резко очерченные папулы размером от булавочной головки до крупной горошины; поверхность их покрыта роговыми наслоениями желтовато-серого цвета и трещинами. Нередко наблюдается более крупная — «материнская» бородавка, а рядом мелкие, или «дочерние». Чаще всего вульгарные бородавки локализованы на пальцах и тыле кистей («бородавки мясников»).

Подногтевые бородавки выявляются редко, так как на коже бородавки могут отсутствовать. Но они обусловливают косметический дефект и чувство дискомфорта.

Подошвенные бородавки отличаются значительной плотностью, выраженным гиперкератозом, глубокие подошвенные бородавки обычно болезненны.

Мозаичные бородавки — это возвышающиеся над кожей бляшки, локализующиеся в области подошв.

Юношеские бородавки — локализующиеся чаще на кистях рук мелкие узелки диаметром от 1 до 4 мм, цвета нормальной кожи или серовато-желтой окраски, округлых или полигональных очертаний, с гладкой уплощенной поверхностью.

Плоские бородавки характеризуются диссеминированными папулезными образованиями цвета кожи с плоской поверхностью, локализуется обычно на тыле кистей или лице.

Бородавки *акродигитальные* (филиформный папилломатоз) проявляются папилломатозными нитевидными образованиями с гиперкератотической поверхностью, цвета кожи, располагающиеся, как правило, на лице.

На фоне иммуносупрессии, в частности у больных ВИЧ/СПИД, наблюдается диссеминация бородавок.

Ювенильный папилломатоз гортани относится к редкой патологии и, как правило, выявляют у детей в возрасте до 5 лет, заразившихся перинатально. Для клиники характерны разрастания на голосовых связках, приводящие к речевым затруднениям и нарушениями циркуляции воздуха в верхних отделах дыхательных путей.

Диагноз и дифференциальный диагноз

В типичных случаях диагноз папилломавирусной инфекции не представляет трудностей. Приходится дифференцировать кондиломы, вызванные ВПЧ, от широких кондилом вторичного сифилиса, для чего пользуют серологические реакции. Плоские и инвертирующие кондиломы необходимо дифференцировать с интраэпителиальной карциномой. Кондиломы, удаленные из уретры у мужчин, необходимо отличать от злокачественных новообразований.

В лабораторной диагностике папилломавирусной инфекции применяют исключительно ДНК-методы.

Лечение

На сегодня отсутствуют методы терапии, обеспечивающие полную гарантию от рецидивов. Поэтому лечение проявлений папилломатоза обязательно комплексное — лечение «основного» заболевания, коррекция иммунитета (иногда длительное). Удаление же папиллом — средство вспомогательное и от повторения образования бородавок не гарантирует, как, впрочем, и другое лечение: человек является пожизненным носителем вируса, и «убрать» его из организма современная медицина не может.

При лечении кондилом используют:

— противовирусные препараты — бенафтона в виде 0,5—2 % мази; риодоксола (трийодрезорцина) — 0,25 % и 0,5 % мазь; 3 % оксолиновая мазь;

— цитотоксические препараты в виде местных аппликаций + подофиллин, подофилотоксин, 5-фторурацил;

— деструктивные методы — физические (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция), химические (трихлоруксусная кислота, ферезол, солкодерм);

— хирургические методы (в том числе и электрохирургическое иссечение);

— иммуноактивные препараты (α-, β- и γ-интерфероны, индукторы интерферонов, рекомбинантные интерлейкины — ИЛ-2), их чаще используют в комбинированной терапии, хотя, в отдельных случаях интерфероны иногда можно применять в виде монотерапии;

— комбинированные методы — сочетание различных методов лечения (криотерапия, лазерное иссечение, электрокоагуляция, диатермокоагуляция, озонотерапия, интерфероны, цитотоксические препараты).

Бородавки довольно часто могут исчезать спонтанно, хотя риск рецидивов остается достаточно высоким в течение всей жизни. Для удаления бородавок используют метод «выжигания» салициловой кислотой, настойкой йода, формалином, применением лазера, а также замораживанием или термокоагуляцией. Менее желательно их хирургическое лечение, так как в большинстве случаев бородавки или папилломы вновь появляются на прежнем месте.

Лечение папилломатоза гортани проводится ЛОР-врачом. В терапии преобладает комбинированный метод, включающий хирургическое или лазерное удаление папиллом и иммуномодулирующее воздействие на организм препаратами интерферонов. Это связано с тем, что в патогенезе этого заболевания ведущую роль играют нарушения иммунной системы — дефицит Т-лимфоцитов, NK-клеток; угнетение их функциональной активности; деффектность системы интерферона и др.

Поскольку полного излечения от папилломавирусной инфекции в настоящее время достичь невозможно, ряд исследователей целью терапии считает удаление кондилом и бородавок, а не элиминацию возбудителя.

Эффективность лечения кондилом составляет 50—94 %, уровень рецидивирования исчисляется 25 % в течение трех месяцев после лечения. Рецидивы по большей части связаны с реактивацией, а не реинфекцией.

Лечение папилломавирусной инфекции, находящейся вне обострения, обычно не проводится. Рекомендуются мероприятия, направленные на поддержание иммунитета — закаливание, здоровый образ жизни, хороший сон и т. д.

В настоящее проводятся исследования по разработке терапевтической вакцины, способной нивелировать онкогенное действие вируса, разрушая онкопротеины, стимулируя иммунную систему к разрушению зараженных атипичных клеток. Полученные варианты вакцуины эффективны для лечения предраковых состояний.

Профилактика

В практическом плане каждая женщина, у которой выявлена папилломавирусная инфекция, должна каждый год посещать гинеколога (после 42—43 лет — каждые полгода) для своевременного выявления проблем с шейкой матки.

Для женщин с генитальными кондиломами, вызванными вирусами низкого риска, после проведения лечения рекомендуется осмотр гинеколога и исследование на папилломавирус через 3 и 6 мес и далее не реже 1 раза в год. При выявлении клеточной дисплазии и положительных результатов на папилломавирусы, после лечения, диспансерное наблюдение проводится через 3, 6 мес и далее не реже 1 раза в 6 мес у гинеколога-онколога (цитологическое и вирусологическое исследование). Мужчины после лечения кондилом наблюдаются у уролога не реже 1 раза в год. Дети и взрослые после лечения папилломатоза гортани должны находится под наблюдением педиатра и ЛОР-врача.

Учитывая роль онкогенных штаммов ВПЧ как этиологичесчких факторов рака (с вирусом было связано свыше 99 % случаев рака шейки матки, 90 % случаев злокачественных новообразований анальной области, 70 % рака вульвы и вагины и 60 % злокачественных новообразований полового члена; в мире до внедрения профилактической вакцины в год регистрировалось около 470 тыс. рака шейки матки, которые приводили к 233 тыс. смертей), в 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешило первую профилактическую вакцину против ВПЧ компании Мерк&Ко под торговым названием Гардасил. Например, в Великобритании вакцинация девочек против ВПЧ стартовала в 2008 г., с 2019 г. программа будет расширена и на мальчиков в возрасте 12—13 лет. В результате в стране рассчитывают в ближайшие 40 лет предотвратить около 100 тыс. случаев злокачественных новообразований с помощью вакцинации против ВПЧ и девочек, и мальчиков, в том числе по подсчетам экспертов, вакцинация позволит к 2058 г. предотвратить 64 тыс. случаев рака шейки матки и 50 тыс. случаев других видов злокачественных новообразований, вызванных ВПЧ.

В конце 2006 г. Главный санитарный врач РФ утвердил Инструкцию по применения вакцины Гардасил на территории Российской Федерации. Согласно оценке специалистов, прививка одного подростка в России стоит около 9 тыс. руб., прививка всех подростков составила бы около 90 млрд руб. По инициативе глав регионов вакцина уже применяется для иммунизации девочек в Московской области, в Ханты-Мансийском округе, в г. Челябинске и в Санкт-Петербурге.

По мнению специалистов, вакцинация имеет потенциальную возможность уменьшить на 2/3 частоту смертности от рака шейки матки в мире.

В настоящее время в мире и на территории нашей страны лицензированы две инактивированные вакцины для профилактики инфекций, вызванных ВПЧ — «Гардасил®» (Нидерланды)) и «Церварикс®» (Бельгия). Результаты масштабных исследования с многолетним наблюдением показали почти 100 % защиту от предшествующих раку состояний шейки матки, связанных с онкогенными генотипами вируса.

6.4. Прионные болезни

Формирование нового направления в инфектологии — *учение о медленных инфекциях* — шло параллельно в медицине и ветеринарии. В медицине оно связано с именами немецких врачей H. G. Creutzfeldt и A. M. Jakob. Г. Крейтцфельдтом (1920) была впервые описана прогрессирующая деменция у 22-летней женщины, а на следующий год А. Якоб сообщил о четырех подобных случаях. Заболевание проявляется спастическим псевдосклерозом с кортикостриоспинальной дегенерацией и развитием деменции. Это особая форма невропатологии.

В 1957 г. в горных районах острова Новая Гвинея американец К. Гайдушек описывает новое заболевание среди папуасов-каннибалов, известное теперь под названием «куру» (за открытие ему была присуждена Нобелевская премия). Для болезни были характерны:

— длительный (до 30 лет) инкубационный период;
— многомесячное медленно прогрессирующее течение;
— поражение только головного мозга;
— обязательный смертельный исход.

В 1960 г. Б. Сигурдсон обнаруживает, что одна из типичных медленных инфекций овец — висна — является заболеванием вирусной этиологии.

Через несколько лет был установлен факт, что хорошо известные вирусы кори и краснухи способности вызывать не только широко распространенные детские инфекции, но и медленный инфекционный процесс у детей и подростков. Как правило, медленная коревая инфекция чаще всего развивается у детей, которые перенесли корь в возрасте до одного года. Через несколько месяцев от начала клинических проявлений этих медленных инфекций наступает смерть. Вирус краснухи обусловливает развитие прогрессирующего панэнцефалита, медленной вирусной инфекции с прогрессирующими нарушениями двигательной и умственной функций с неизбежным смертельным исходом.

Постепенно накопились данные, свидетельствующие о том, что многие хорошо известные, как возбудители острых инфекционных заболеваний, вирусы способны при определенных условиях вызывать медленный инфекционный процесс, полностью отвечающий всем четырем признакам медленных инфекций. Эту группу сегодня представляют вирусы кори, краснухи, герпеса, клещевого энцефалита, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, африканской лихорадки свиней, инфекционной анемии лошадей, вирусы семейства папова, гриппа, ВИЧ и др., всего установлено около 30 медленных вирусных инфекций, причина которых твердо установлена.

В настоящее время у человека известны две группы заболеваний, вызываемых прионами: а) спонгиоформные трансмиссивные энцефалопатии; б) спонгиоформный миозит с прион-ассоциированными включениями. Наиболее изученными на сегодняшний день являются спонгиоформные трансмиссивные энцефалопатии.

Группа прионных трансмиссивных спонгиоформных энцефалопатий человека включает:

— болезнь Крейтцфельдта — Якоба;
— синдром Герстмана — Штраусслера — Шейнкера;
— синдром «фатальной семейной бессонницы»;
— болезнь Куру;
— хроническую прогрессирующую энцефалопатию детского возраста, или болезнь Альперса.

Клиника болезни Крейтцфельдта — Якоба представлена четырьмя формами:

— спорадическая форма (85—90 % всех случаев);
— семейная форма (10—15 %);
— ятрогенная форма (частота еще окончательно не установлена);
— по предложению британских исследователей, в настоящее время выделена еще одна форма, так называемая *новая атипичная форма* болезни Крейтцфельдта — Якоба, которую правильнее называть *эпидемической формой*, так как человек инфицируется от животных, больных «бешенством коров», эпидемия которой в конце XX в. распространилась в Великобритании.

Болезнь Крейтцфельдта — Якоба

Болезнь Крейтцфельдта — Якоба — подострая энцефалопатия, заболевание прионной природы, характеризуется *медленной прогрессирующей гибелью нейронов*, один из видов человеческих инфекционных губчатых энцефалопатий. Болезнь Крейцфельдта — Якоба составляет около 85 % всех прионных энцефалопатий человека, ей подвержены люди всех национальностей и рас вне зависимости от пола и возраста. Манифестация клиники наступает, как правило, в среднем или позднем возрасте, в типичных случаях на пятом десятке жизни, но может возникнуть в любом возрасте. Выделяют классический и новый вариант болезни. Дебют классической формы варьирует от 17 до 87 лет (средний возраст — 64 года), в то время как средний возраст новой формы значительно меньше и составляет 29 лет.

Среди медленных инфекций человека и животных по мере накопления данных выделилась группа заболеваний, при которых картина поражения организма существенно отличалась характерным своеобразием. При этих болезнях патологические изменения наблюдаются только в центральной нервной системе с образованием вакуолей без признаков воспаления — губкообразная (мозговая ткань на гистологических срезах выглядит как губка из-за огромного количества вакуолей) энцефалопатия с одновременным образованием в мозговой ткани амилоидных бляшек. При этом отсутствовало не только воспаление, но и не было иммунного ответа на явно инфекционный процесс.

Этиология

Причина развития болезни Крейтцфельдта — Якоба — прионы. В течение длительного времени этиология медленных инфекций с характерным поражением центральной нервной системы оставалась предметом дискуссий, так как из тканей ЦНС пациентов и зараженных животных не удавалось выделить какой-либо инфекционный агент. Первым среди возбудителей медленных инфекций человека был идентифицирован возбудитель болезни Кройтцфельдта — Якоба, состоящий из набора специфичных белков и аномальных изоформных клеточных белков и получивший название прион.

В 1982 г. молодой американский биохимик из Сан-Франциско Стэнли Прузинер подошел к изучению причины губчатообразных энцефалопатий как биохимик. Постепенно очищая мозговую ткань зараженных хомяков и одновременно строго следя за сохранением инфекционной способности, он установил, что инфекционность связана с низкомолекулярным белком, не содержащим никакой нуклеиновой кислоты. Он назвал их «прионными белками» (от искаженной аббревиатуры ПРОИН — протеиноподобная инфекционная частица). Так был открыт новый класс инфекционных агентов, принципиально отличающихся от простейших, бактерий, вирусов и даже вироидов — класс прионов. За свое открытие С. Прузинер в 1997 г. (т. е. через 15 лет) был удостоен Нобелевской премии.

С. Прузинер установил, что прион — протеин (PrP) существует в двух формах: а) в виде нормальной, неинфекционной формы — *клеточный* прион-протеин (PrP^c) и б) в виде патогенного, или инфекционного приона (PrP^{Sc} — от англ. *scrape* — скрейпи, возбудителя первой открытой трансмиссивной губчатообразной энцефалопатии овец).

По своему строению инфекционные прионы PrP^{Sc} представляют собой беспрецедентный класс возбудителей, составленных только *из измененных белковых молекул хозяина*. Прионы не содержат нуклеиновых кислот и, таким образом, отличаются от всех известных микроорганизмов, таких как бактерии, грибы, вирусы и вирусоподобные частицы, являются патологической, инфекционной формой и накапливаются в головном мозге только у больных людей и животных, страдающих спонгиформной трансмиссивной энцефалопатией. Только деформированный прион является патогеном, он способен индуцировать изменение формы соседнего здорового приона. При этом речь идет не о химическом изменении здорового приона, а только об изменении его внешней формы. Патологическая форма белка обнаруживается только в пораженной инфекционной губчатой энцефалопатией ткани мозга.

На сегодня установлено 18 различных мутаций человеческого гена PrP, которые связаны с различными прионными болезнями. Как полагают, патогенные прион-протеины являются мутантами клеточной изоформы нормального прион-протеина. Если белковая молекула нормального приона (PrP^c) имеет форму спирали (является альфа-спиральной), то инфекционная форма приона (PrP^{Sc}) своего рода «раскручена» (ее вторичная структура является бета-складчатой). Эти структурные особенности инфекционных прионов определяют их гиперустойчивость по отношению к различным внешним воздействиям.

Хотя прионы — белки, но нагревание, термическая обработка, холод, высушивание, обработка различными химическими и ионизирующими веществами их не убивает. Прионы очень устойчивы к различным физико-химическим воздействиям. Они выдерживают кипячение в течение 3 ч, хорошо и долго сохраняются в высушенном материале. Прионы устойчивы к замораживанию в 3 раза больше, чем известные вирусы: при –40 °С не теряют активности в течение нескольких лет и даже в 12 % растворе формалина активны в течение более 2 лет. Чрезвычайно устойчивыми прионы к ультрафиолетовому и ионизирующему излучению, а также к любым известным дезинфектантам. Из всего живого прион погибает последним.

Материал, содержащий прионы, заразен даже при 10-миллионном разведении. Прионы могут свободно проникать сквозь клеточную мембрану, чем обеспечивается легкость развития инфекционного процесса. И что весьма важно, прионы пока единственный класс возбудителей, который не вызывает в организме людей и животных нормальной защитной реакции, как это бывает при вирусных, бактериальных и других инфекциях. На них не развивается выраженного иммунного ответа.

Эпидемиология

С 1986 г. в Англии появилось новое, до того мало известное заболевание — бычья спонгиформная энцефалопатия, трансмиссивная губчатая энцефалопатия или иначе «коровье бешенство», представляющее собой инфекционное дегенеративное заболевание. Среди крупного рогатого скота энцефалопатией за короткий период заболело до 200 тыс. коров и более 1 млн животных заразилось. Пик заболеваемости пришелся на 1992—1993 гг., когда ежедневно выявлялось более тысячи новых случаев заболевания и уже миллионы инфицированных животных были забиты, переработаны и поступили в торговую сеть. Обеспокоенное ситуацией Европейское сообщество с 1996 г. приняло ряд мер по запрету ввоза на их территории мяса и мясопродуктов из Англии, а также ряд законов по запрету ввоза на их территории зараженной мясной продукции. Но ситуация вышла из-под контроля (в Англии оказалось около полумиллиона тонн говядины, подлежащей сожжению, а для этого потребуется не меньше 10—15 лет), ибо только по официальным данным ВОЗ, было зарегистрировано более 14 тыс. попыток незаконного вывоза говядины и ее продуктов из Англии и уже в 1995 г. случаи «коровьего бешенства» были зарегистрированы в 10 странах, в том числе в Ирландии, Португалии, Швейцарии и Франции. Губчатой энцефалопатией был поражен местный крупный рогатый скот этих стран, а в Германии, Дании, Италии, Канаде, Омане случаи заболевания были выявлены у крупного рогатого скота, импортированного из Англии.

Вскоре было установлено, что от крупного рогатого скота и овец, через продукты питания заражаются люди с развитием болезни Крейтцфельдта — Якоба. У заболевшего человека быстро снижается память,

затем развиваются нарушения психики, и он погибает. Как правило, все заканчивается в течение года.

В 1998 г. 50 экспертов Европейского регионального бюро ВОЗ, представителей из различных стран мира, предостерегли мир о нарастающей опасности для человечества губчатообразных энцефалопатий, вызываемых прионами, считая, что через 10—15 лет при неприятии достаточных мер это будет самая распространенная инфекция в мире. Есть основание пролагать, что дело обстоит именно так.

Наряду с болезнями, которые традиционно относят к прионным, к «конформационным» также относят амилоидные заболевания, такие как болезни Альцгеймера, Хангтингтона и Паркинсона. Как при амилоидных, так и при прионных заболеваниях происходит вне- или внутриклеточное накопление белковых агрегатов фибриллярной структуры, состоящих из растворимых в норме клеточных белков. Возможность передачи болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции от больного здоровому была доказана при пересадке нервной ткани лабораторным животным. Патологические белки при этих нейродегенеративных заболеваниях постепенно распространяются по нервной ткани, «заражая» все новые и новые регионы мозга, что схоже с распространением некого инфекционного агента. Прионная концепция способна объяснять как генетические случаи этих заболеваний, так и спорадические. С. Прузинера показал, что в случаях хронической энцефалопатии после перенесенных черепно-мозговых травм могут формироваться тау-протеины, которые в дальнейшем начинают распространяться по головному мозгу, обусловливая утрату мозговой ткани и прогрессирования заболевания. В 2011 г. Morales et al. в статье, опубликованной в журнале *Molecular Psychiatry*, высказались, что прионы могут быть вероятной причиной развития болезни Альцгеймера. В 2018 г. появилось сообщение, что установлен ген, ответственный за создание приона, вызывающего болезнь Альцгемера.

Что касается передачи прионов, то доказано три пути:

— алиментарный путь — инфицированные продукты животного происхождения, пищевые добавки из сырых бычьих органов и др.;

— передача при гемотрансфузии, введении препаратов животного происхождения, пересадке органов и тканей, использовании инфицированных хирургических и стоматологических инструментов;

— передача через иммунобиологические препараты.

В силу особенностей клинической картины прионные болезни стали междисциплинарной проблемой, объектом внимания инфекционистов, психиатров, эпидемиологов, невропатологов, педиатров, терапевтов.

Патогенез и патологоанатомическая картина

Открытие прионов позволило ввести новое обозначение вызываемых ими заболеваний — «прионные болезни», в основе которых лежат незначительные, лишь пространственные изменения клеточного прионного белка. Это уже новый вид размножения. В результате соедине-

ния одной молекулы инфекционного прионного белка (PrP^{Sc}) с одной молекулой клеточного (нормального) прионного белка (PrP^{c}) в молекуле последнего происходят пространственные изменения. Это пространственное изменение приводит к тому, что молекула такого белка становится инфекционной по формуле: $PrP^{Sc} + PrP^{c} = 2\ PrP^{Sc}$. Следовательно, инфекционный прионный белок не синтезируется заново, а накапливается исключительно за счет превращения нормального клеточного белка в инфекционный. Причем инфекционный прион проявляет высокую устойчивость к ультрафиолетовому свету, проникающей радиации, переваривающему действию некоторых ферментов и к повышенной температуре. А это уже далеко идущие прогнозы пессимистического характера для человечества в целом.

Энцефалопатия губкообразная — зоонозная медленная инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением центральной нервной системы и абсолютной летальностью. Основные морфологические признаки связаны с губкообразным перерождением внешних мембран клеток серого вещества мозга под воздействием возбудителя.

Учитывая уникальность прионных болезней с генетической и инфекционной точки зрения, С. Прузинер (1991) предложил современную концепцию патогенеза спонгиоформных трансмиссивных энцефалопатий. Согласно этой концепции, человек может быть инфицирован прионами двумя способами:

а) наследственная передача в соответствии с законами Менделя (аутосомно-доминантный тип наследования); это наследование последовательное, через предварительную генную ауторепликацию инфекционного агента;

б) трансмиссия инфекционного агента алиментарным или ятрогенным путем.

Следовательно, прионные заболевания являются одновременно и инфекционными, и наследственными болезнями. Они могут иметь спорадические распространение, и фактор риска среди заболевших отсутствует, хотя наиболее вероятно, что инфекция была приобретена одним из двух ранее указанных способов.

Передача прионных энцефалопатий определяется тремя факторами: дозой инфекта, путем инфицирования, видовым барьером. Доза инфекционного агента, полученная хозяином, зависит от количества ткани инфекта и его вирулентной способности. Однако при повторной экспозиции существует риск кумулятивного эффекта.

По степени значимости путей инфицирования они распределяются в следующей последовательности:

— интрацеребральный;
— интравенозный;
— интраперитонеальный;
— подкожный;
— оральный.

Значимость дозы и пути поступления инфекта при инфицировании прионами характеризуют эксперименты, которые показали, что доза, необходимая для заражения прионами мышей при оральном пути, должна быть в 200 000 раз выше, чем при интрацеребральном.

Экспериментальные исследования показали, что при различных способах введения патогенных прионов (в брюшную полость, желудок и др.), инфекционный агент сначала появляется в клетках лимфоретикулярной системы миндалин, тимуса, лимфатических узлов и, особенно, селезенки, локализуясь прежде всего в В-клеточных зонах. Дифференцированные В-лимфоциты принимают участие в нейроинвазии прионов.

В случаях алиментарного заражения прионы в пейеровых бляшках тонкой кишки проникают через клеточные мембраны во внутренние структуры лимфоидных клеток. Оттуда в дальнейшем они попадают в лимфатические узлы, селезенку, миндалины и другие органы иммунной системы, где, очевидно, идет частичная репликация прионов. Из этих органов прионы по нервам достигают ближайших аксонов, здесь уже может происходить их значительная репликация. По мере накопления прионы продвигаются по направлению к спинному, а затем головному мозгу. Патологические изменения в мозге появляются на 25-й неделе с момента инфицирования, а клинические — с 34-й недели. Хотя все пораженные органы содержат до 10 млн инфекционных единиц на 1 г, однако, за исключением головного мозга, в органах не обнаруживается никаких патологических изменений.

В эксперименте показано, что репликация прионов может происходить как в нейронах, так и в глиальных элементах. Астроциты и другие глиальные клетки, возможно, играют ключевую роль в патогенезе прионной инфекции.

При внутрицеребральном внедрении в организм животных прион-протеина PrP^{Sc}, он начинает избирательно накапливаться в мозге., транспортировка PrP^{c} и PrP^{Sc} осуществляется вдоль аксонов. Подобно другим протеинам, изоформа прион протеина Р PrP^{Sc} проходит внутрь клетки через фиссуры, находящиеся на поверхности клетки, накапливаясь в клетке. Накопление PrP^{Sc} происходит в структурах вторичных лизосом, содержащих фигуры миелина, богатые фосфолипидами. После повреждения лизосом и гибели клетки прионы заселяют другие клетки. Внутриклеточное накопление PrP^{Sc} в головном мозге проявляется спонгиоформной дистрофией нейронов, гибелью нервной клетки и реактивным астроцитозным глиозом, что и определяет нейроморфологию прионных заболеваний.

Нейропатология прионных болезней человека характеризуется четырьмя классическими микроскопическими признаками: а) *спонгиозным изменениями*; б) *потерей нейронов*; в) *астроцитозом*; г) *формированием амилоидных бляшек.*

Макроскопически во всех случаях прионных энцефалопатий отмечено незначительное уменьшение массы головного мозга, в отдельных

наблюдениях отмечена умеренная атрофия извилин, главным образом у лиц с пролонгированным течением заболевания.

При микроскопии выявляют спонгиформную энцефалопатию с наличием множества овальных вакуолей (спонгиоз) в нейропиле серого вещества конечного мозга. Вакуоли от 1 до 50 микрон в диаметре в виде единичных или группами, разделенными на участки, могут выявляться в любом слое коры мозга. Вакуоли могут сливаться в микроцисты в диаметре до 200 микрон и более, в силу чего существенно искажается цитоархитектоника коры.

Вакуолизация также может выявляться в цитоплазме больших нейронов коры головного мозга.

Спонгиозные изменения нейропиля и вакуолизация цитоплазмы нейронов помимо коры выявляется по ходу всех полей аммоновых рогов, зубчатой фасции, в области подкорковых ядер, таламусе и коре мозжечка. Вовлечение в патологический процесс мозжечка является наиболее характерным проявлением этой болезни, хотя степень спонгиоза в нем очень вариабельна.

Обусловленные прионами спонгиоформные изменения постоянно сопровождаются уменьшением числа нейронов различных отделов коры, преимущественно страдают нейроны III—VI слоя. В сохранившихся нейронах выявляется вакуолизация цитоплазмы, некоторые нейроны сморщены, гиперхромны.

Как правило, степень выпадения нейронов коррелирует с выраженностью спонгиоформных изменений и соответствует длительности заболевания.

Изменения в нейронах сочетаются с пролиферацией клеток астроглии, в астроцитах обнаруживают различные дистрофические изменения, начиная с вакуолизации цитоплазмы и кончая появлением тучных форм с последующим клазматодендрозом.

Вакуолизация и поражение нейронов сопровождается грубой вакуолизацией, полным коллапсом коры головного мозга в виде нерегулярно искаженного каркаса глиальной ткани с небольшими вкраплениями сохранившихся нейронов. В базальных ганглиях и таламусе гибель нейронов может сочетаться с глиозом и атрофией. Выраженные дистрофические изменения вплоть до гибели зернистых клеток и клеток Пуркинье наблюдаются в мозжечке.

Характерным морфологическим признаком прионных энцефалопатий является наличие *прион-протеиновых* (*PrP*) *бляшек*, которые обычно видны как округленные эозинофильные структуры. Как правило, количество, локализация и даже микроскопические признаки бляшек варьируют при различных формах и типах прионных энцефалопатий. Такие бляшки характерны для болезни Куру, реже они встречаются при спорадической и семейной болезни Крейтцфельдта — Якоба, но очень часто (более 70 %) при ее новой форме — варианте, развивающемся в случаях заражения от крупного рогатого скота, больного губчатым

энцефалитом. В единичных наблюдениях их описывают при семейной фатальной бессоннице.

Клиническая картина

Клиника прионных болезней зависит от нозологической формы.

Спорадическая (классическая) форма описана Крейтцфельдтом (1920) и Якобом (1921). Заболеваемость в мире составляет 0,5—1 случай на 1 млн человек в год; во Франции регистрируется 30—50 случаев в год. До эпидемии «коровьего бешенства» 90 % всех случаев болезни Крейтцфельдта — Якоба приходилось на классическую форму. Заболевание обычно дебютирует в 55—75 лет, за 70 лет со времени описания зарегистрировано лишь 20 случаев заболевания в возрасте 16—40 лет, которые рассматриваются сейчас как британский вариант. Характерно постепенное прогрессирование симптомов поражения ЦНС, хотя возможно формирование развернутой клиники болезни в течение *нескольких дней*.

Для клиники характерны депрессия и расстройство ментальных функций (в 1/3 случаев), неврологические симптомы с преимущественным поражением зрительных функций и мозжечка (в 1/3 случаев) или их сочетание. Симптомы быстро прогрессируют: развивается глубокая деменция, часто в сочетании с мутизмом. Характерны атаксия, тремор и ригидность, которые обусловливают двигательные расстройства вплоть до иммобилизации. Развивается смешанная кортико-ретинальная слепота. В более поздние сроки нередко выявляются пирамидные расстройства, миоклонии и эпилептические припадки. Смерть наступает до истечения года с момента появления первых симптомов, причем в 90 % случаев — к 5-му месяцу.

Диагностика

Диагностика спорадической формы болезни Крейтцфельдта — Якоба затруднена. Параклинические данные неспецифичны. На ЭЭГ — периодические судорожные разряды. Ликворограмма в норме, на компьютерной томограмме — атрофия коры полушарий и мозжечка.

Семейная (*генетическая*) *форма* составляет 5—6 % всех случаев болезни Крейтцфельдта — Якоба. Она наследуется по аутосомно-доминантному механизму. Клиника болезни развертывается на 5—10 лет раньше, чем при классической форме, течение заболевания такое же.

В некоторых этнических группах болезнь Крейтцфельдта — Якоба встречается в 30—100 раз чаще, чем у населения планеты в целом, что обусловлено особенностями генотипа и специфичностью мутаций. К ним относятся ливийские евреи (Средний Восток и Средиземноморье), словацкие и чилийские общины, в которых распространены внутрисемейные браки.

Ятрогенная форма болезни Крейтцфельдта — Якоба появилась в последние годы, случаев, к счастью, пока мало, но в психологическом,

этическом и медико-юридическом аспектах проблем много. В зависимости от механизма инфицирования выделяют две группы.

1. Центральное заражение: оно происходит во время операций, хирургических манипуляций, через трансплантаты и хирургический инструмент. Документально подтверждены 24 случая заражения при пересадке взятой у погибших от болезни Крейтцфельдта — Якоба твердой мозговой оболочки, 1 случай — при пересадке роговицы, 2 случая — после стереотаксической операции. Инкубационный период в этих случаях колебался от 7 до 120 мес.

2. Периферическое заражение, связанное с введением соматотропного или гонадотропного гормонов. Из всех 50 зарегистрированных случаев большая часть приходятся на Францию, единичные — на Австралию.

Инкубационный период ятрогенной формы болезни зависит от очень многих факторов: от способа и ворот поступления инфекта в организм, его фенотипа, дозы инфекта, от генотипа реципиента и т. д. Если внедрение агента происходило непосредственно в центральную нервную систему, инкубационный период составлял от 10 до 30 мес, и первыми признаками в клинической картине была деменция. В то время, когда инфекция поступала в организм из периферии, например, при введении гормонов роста или гонадотропинов, инкубационный период удлинялся до 5 лет и более, достигая иногда 35 лет.

Клиническая картина больше похожа на симптоматику болезни Куру и проявляется неврологическими симптомами, которые преобладают над интеллектуальной деградацией.

Эпидемическая (*Британская*, *атипическая*) *форма* болезни Крейтцфельдта — Якоба развивается у молодых людей. В 1968 г. была доказана трансмиссивная (инфекционная) природа этого заболевания у приматов. Заражение происходит при употреблении в пищу мяса коров, больных аналогичным заболеванием.

Эта группа больных отличается по своим клиническим симптомам от больных спорадической формой болезни Крейтцфельдта — Якоба. По клинике она ближе к болезни Куру и ятрогенным формам болезни Крейтцфельдта — Якоба. У больных выраженно преобладает атаксия над деменцией. Время развития болезни от момента первых клинических проявлений до их завершения составляет около 12 мес.

Специфического лечения не существует и болезнь имеет 100 % летальность.

Профилактика

Основное профилактическое мероприятие эпидемической формы болезни Крейтцфельдта — Якоба — прекращение употребления мяса и мясопродуктов от животных из неблагополучных по болезни районов. Так, в конце минувшего века на высоте эпизоотии «коровьего бешенства» в целях профилактики болезни в Российской Федерации был введен запрет на ввоз в страну мяса, мясных и других продуктов убоя крупного рогатого скота из Великобритании, Португалии, Швейцарии, ограничен ввоз этих продуктов из 9 департаментов Франции и 6 графств Республики Ирландия. Органам санэпидслужбы было предписано обеспечить проведение обязательного эпидемиологического расследования каждого случая болезни Крейтцфельдта — Якоба и других прионных болезней с учетом их клинических проявлений.

Заключение

Инфекционные болезни остаются одной из наиболее распространенных патологий человека, появляются новые формы инфекционной патологии, возвращаются «старые» инфекции, растет удельный вес вирусных болезней, в том числе их латентных и субклиническиз форм.

Глобальные катаклизмы природы, часто с сотнями и тысячами травмированных, высокий уровень дорожного и производственного травматизма, локальные войны определяют актуальность трансфузиологии. Тенденции перехода на первичных доноров крови определяют рост удельного веса инфицированности среди них, неся угрозу реципиентам. Существующие методы лабораторной диагностики пяти возбудителей инфекционных болезней, включенных в обязательные для обеспечения инфекционной безопасности донорской крови, не обеспечивают абсолютного предупреждения инфицирования реципиента в связи с существованием оккульных форм вирусов гепатита В и С, серонегативного периода ВИЧ, наличием ложноотрицательных результатов лабораторного анализа.

Общий показатель инфицирования первичных доноров крови, по нашим данным, в 2015 г. составил 7,4 %, в том числе в связи с ВИЧ-инфекцией — 1,3 %, с гепатитами В и С (АлАТ, HBsAg, анти-HCV) — 5,0 %, сифилисом — 1,1 %; уровень АлАТ превышал норму в 3,8 % случаев, уровень общего билирубина — в 9,3 % случаев.

Среди инфекционных болезней с потенциальной возможностью передачи с донорской кровью возбудителей реципиентам, помимо пяти декретированных инфекций, несут реальную угрозу два ретровируса (HTLV 1 и 2) и парвовирус В19, цитомегаловирус, папилломавирус и вирус Эпстайна — Барр. Рекомендуется вирусы HTLV 1, 2 и парвовирус В19 включить в группу скрининга донорской крови.

Учитывая роль гемотрансфузий в распространении возбудителей инфекционных болезней, когда переливание компонентов крови, как средство лечения, несет прямую угрозу здоровью и даже жизни реципиенту, гемотрансфузии оправданы только по жизненным показаниям.

Рекомендуемая литература

Антипова, А. Ю. Значение лабораторной диагностики краснушной и парвовирусной инфекций в период элиминации краснухи : автореферат диссертации … кандидата биологических наук / А. Ю. Антипова. — Санкт-Петербург, 2013. — 22 с.

Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция: медико-социальные аспекты / Е. С. Белозеров, В. И. Горбунов, Н. Н. Мурыванова. — Ульяновск : Изд-во УлГУ, 2014. — 258 с.

Белозеров, Е. С. Медленные инфекции / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, Е. А. Иоанниди. — Элиста : АПП «Джангар», 2009. — 318 с.

Белозеров, Е. С. Опухоли вирусной природы / Е. С. Белозеров, И. И. Антонеева. — Алматы : Print-S, 2002. — 76 с.

Белозеров, Е. С. Инфекционные болезни : учебник для студентов медицинских вузов / Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, Е. П. Шувалова. — Санкт-Петербург : Издательство «СпецЛит», 2019. — 576 с.

Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Вып. 9 / под редакцией В. И. Покровского, А. Б. Жебруна. — Санкт-Петербург : ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. — 168 с.

Беляков, Н. А. ВИЧ/СПИД. Каталог и руководство для врачей / Н. А. Беляков ; под редакцией Н. А. Белякова. — Санкт-Петербург : Балтийский медицинский образовательный центр. — 2015. — 90 с.

Военная трансфузиология // Труды Военно-медицинской академии / под редакцией Е. Б. Жибурта. — Санкт-Петербург, 2000. — Т. 250. — 170 с.

ВОЗ. Наличие, безопасность и качество крови // Шестьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, 21 мая 2010 г. [Электронный ресурс] : URL: http://docplayer.ru/34793357-Shestdesyat-tretya-sessiya-vsemirnoy-assamblei-zdravoohraneniya.html

Жибурт, Е. Б. Трансфузиология / Е. Б. Жибурт. — Санкт-Петербург : Питер, 2002. — 750 с.

Избранные вопросы терапии инфекционных больных / под редакцией Ю. В. Лобзина. — Санкт-Петербург : Фолиант, 2005. — 909 с.

Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. — Санкт-Петербург : «СпецЛит», 2013. — 190 с.

Распространенность папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска и ассоциированной с вирусом папилломы человека онкогинекологической патологии среди пациенток дерматовенероло-

гического профиля / Д. А. Куевда [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — № 4. — С. 28—32.

Моор, Ю. В. Совершенствование комплексного подхода к повышению эффективности безвозмездного донорства крови и ее компонентов : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Ю. В. Моор. — Новосибирск, 2018. — 23 с.

Основные итоги деятельности службы крови Российской Федерации в 2015 г. / А. В. Чечеткин [и др.] // Трансфузиология. — 2016. — № 3.

Парамонов, И. В. Система обеспечения качества и инфекционной безопасности плазмы для фракционирования в условиях ее массовой заготовки : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / И. В. Парамонов. — Киров, 2017. — 47 с.

Покровский, В. В. Эпидемиологическая ситуации по ВИЧ-инфекции в России / В. В. Покровский. 2015. [Электронный ресурс]. — URL: http://www.slideshare.net/hivlifehivlife/2015-50372889

Потапнев, М. П. Инфекционная безопасность донорской крови. Проблемы и решения / М. П. Потапнев, В. Ф. Еремин // Гематология и трансфузиология. — 2013. — № 3. — Т. 58. — С. 49—56.

Программа развития Службы крови : [Электронный ресурс]. — URL: http://yadonor.ru/programm.htm

Ракитянская, И. А. Поражение внутренних органов вирусной и хламидийной инфекцией в практике терапевта / И. А. Ракитянская. — Санкт-Петербург : «СпецЛит», 2015. — 608 с.

Распространение парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России / А. Ю. Антипова А. Ю. [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3. — № 4. — С. 44—48.

Рылкова, Л. В. Частота встречаемости маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови и ее компонентов / Л. В. Рылкова, М. Е. Дубина // Трансфузиология. — 2017. — № 2. — Т. 18 (приложение № 1). — С. 40.

Селиванов, Е. А. Служба крови России: современное состояние и перспективы развития / Е. А. Селиванов, Т. Н. Даннилова, И. Н. Дектерева // Трансфузиология. — 2010. — Т. 11. — № 4. — С. 4—31.

Существование посттрансфузионного сифилиса не доказано / Н. А. Федоров, Е. Н. Федоров, Ю. С. Суханов, А. А. Кубанова // Вестник службы крови России. — 2001. — № 1, февраль. — С. 29— 30.

Частота встречаемости маркеров гепатита В и С у доноров и пациентов ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА России в 2001— 2015 годах / Л. Н. Бубнова [и др.] // Актуальные вопросы развития безвозмездного донорства крови : Материалы II Евразийского конгресса. — Санкт-Петербург, 2016. — С. 9—10.

Частота выявления маркеров сифилиса у доноров России с 2009 по 2013 годы / А. В. Чечеткин [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. — Киров, 2015. — С. 148—150.

Чеботкевич, В. Н. Герпесвирусные инфекции и проблемы инфекционной безопасности гемотрансфузий у иммуносупрессивных больных / В. Н. Чеботкевич [и др.] // Трансфузиология. — 2012. — Т. 13. — № 1. — С. 22—41.

Чечеткин, А. В. Динамика развития донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации / А. В. Чечеткин // Вестник Службы крови России. — 2016.— № 1. — С. 4— 15.

Элижбаева, М. А. Парвовирус В19 у доноров крови и больных гематологического стационара : автореферат диссертации ... кандидата биологических наук наук / М. А. Элижбаева. М., 2011. — 26 с.

Эффективность различных систем скрининга маркеров инфекций у доноров крови / Т. Н. Савчук [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — № 2. — Т. 62. — С. 91— 94.

A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine./ L. A. Koutsky [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — 347. — P. 1645—1651.

Ali, A. The ageing population poses a global challenge for blood services / A. Ali, M. K. Auvinen, J. Rautonen // Transfusion. — 2010. — Vol. 50, № 4. — P. 584—588.

Ansari, S. «Wrong blood in tube»: solutions for a persistent problem / S. Ansari, A. Szallasi // Vox Sang. — 2011. — Vol. 100. — № 3. — P. 298—302.

Bambrick, H. Community attitudes to remunerated blood donation in Australia: results from a national telephone survey /H. Bambrick, G. Gallego // Transfusion Medicine. — 2013. — Vol. 23, № 5. — P. 302—308.

Blood use in inpatient elderly population in the United States / S. A. Anderson, M. Menis, K. O'Connell [et al.] // Transfusion. — 2007. — Vol. 47. — № 4. — P. 582—592.

Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors / Y. Furui, M. Satake, Y. Hoshi, S. Uchida, K. Suzuki, K. Tadokoro // Transfusion. — 2013. — Vol. 53. — № 10. — P. 2190—2197.

Goodnough, L. T. Concepts of blood transfusion in adults / L. T. Goodnough, J. H. Levy, M. F. Murphy // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — № 9880. — P. 1845—1855.

Hepatitis B and residual risk of infection in English and Welsh blood donors, 1996 through 2008 / L. J. Brant, C. Reynolds, L. Byrne, K. L. Davison // Transfusion. — 2011. — Vol. 51. — № 7. — P. 1493—1502.

Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil / E. C. Sabino, T. T. Gonçalez, A. B. Carneiro-Proietti [et al.] // Transfusion. — 2012. — Vol. 52. — № 4. — P. 870—879.

Kaplan, H. S. Getting the right blood to the right patient: the contribution of near-miss event reporting and barrier analysis / H. S. Kaplan // Transfus. Clin. Biol. — 2005. — Vol. 12. — № 5. — P. 380—384.

Klein, E. Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions / E. Klein, L. L. Kis, G. Klein // Oncogene. — 2007. — № 26 (9). — P. 1297—1305.

Koike, K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signalling pathways / Koike K. // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — № 22 (Suppl. 1). — P. 108—111.

Mueller, N. Overview: viral agents and cancer. / N. Mueller // Environ. Health Perspect. — 1995. — № 103 (Suppl. 8). — P. 259—261.

Platelet transfusion effectiveness / E. Zhiburt, E. B. Protopopova, I. Paramonov [et al.] // Vox Sanguinis. — 2016. — Vol. 111 (Suppl. 1). — P. 263.

Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type / S. F. Leung [et al.] // Cancer. — 2003. — № 98. — P. 288—291.

Prevalence and trends of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among blood donors in Iran, 2004 through 2007 / S. A. Kafi-abad, H. Rezvan, Abolghasemi H., A. Talebian // Transfusion. — 2009. — Vol. 49. — № 10. — P. 2214—220.

Prevalence of serologic markers for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors and incidence and residual risk of transfusion transmission of hepatitis C virus / C. de Almeida-Neto, E. C. Sabino, J. Liu, P. F. Blatyta, A. Mendrone-Junior , N. A. Salles [et al.] // Transfusion. — 2013. — Vol. 53. — № 4. — P. 827—834.

Prophylactic platelet transfusions / R. N. Pietersz, H. W. Reesink, S. Panzer [et al.] // Vox Sang. — 2012. — Vol. 103. — № 2. — P. 159—176.

The epidemiology of red cell transfusion // P. J. Barr, M. Donnelly, K. Morris [et al.] / Vox Sanguinis. — 2010. — Vol. 99. — № 3. — P. 239—250.

Virologic and immunologic parameters that predict clinical response of AIDS-associated Kaposi's sarcoma to highly active antiretroviral therapy / C. Pellet [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2001. — № 117. — P. 858—863.

Global status report on road safety 2015. — Geneva, 2015 / World Health Organization (WHO). — 322 p.

Наши книги можно приобрести:

Учебным заведениям и библиотекам:
в отделе по работе с вузами
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: vuz@urait.ru

Частным лицам:
список магазинов смотрите на сайте urait.ru
в разделе «Частным лицам»

Магазинам и корпоративным клиентам:
в отделе продаж
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: sales@urait.ru

Отзывы об издании присылайте в редакцию
e-mail: gred@urait.ru

Новые издания и дополнительные материалы доступны на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru, а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»

Учебное издание

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: ГЕМОКОНТАКТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Учебное пособие для вузов

Под редакцией *Е. С. Белозерова*

Формат 70×100 $^{1}/_{16}$.
Гарнитура «Charter». Печать цифровая.
Усл. печ. л. 29,33

ООО «Издательство Юрайт»
111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 4а.
Тел.: (495) 744-00-12. E-mail: izdat@urait.ru, www.urait.ru

ЮРАЙТ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА

111123, Москва, ул. Плеханова, 4а
тел. +7 (495) 744 00 12 доб. 123

Юрайт.Библиотека
Установите мобильное приложение и читайте книги даже без доступа к интернету

Google play | Available on the App Store

Медиаучебники
Интерактивные курсы с использованием видео и аудиоматериалов позволяют успешнее освоить дисциплину

Умное тестирование
Проверьте, усвоен ли материал учебника с помощью онлайн-тестирования. Система сама предложит материалы для повторения

Шаблоны рабочих программ
Генерируйте и скачивайте рабочие программы к самым популярным и востребованным учебникам

Получите доступ к подписке вашего учебного заведения

1 Зарегистрируйтесь на urait.ru → 2 Подтвердите свою принадлежность к организации → 3 Читайте книги из коллекции организации с компьютера и мобильного телефона!

Подробнее на https://urait.ru/info/how-to-read

Нет подписки? Отправьте заявку!

Авторизуйтесь на urait.ru и перейдите в каталог

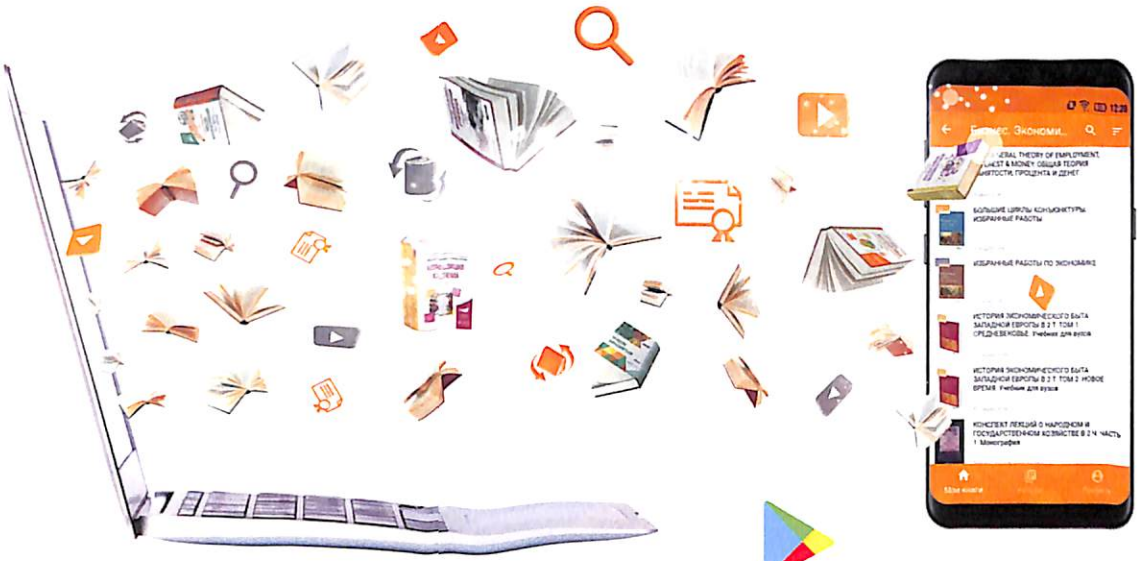
Выберите нужную книгу и нажмите «В заявку»

В разделе «Заявка» укажите количество книг или электронных доступов

Выберите ваше учебное заведение и отправьте заявку в библиотеку

urait.ru
help@urait.ru

ЮРАЙТ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА



Google play

ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

приложение Юрайт.Библиотека

видео материалы

тесты для самопроверки

urait.ru

интернет магазин

ISBN 978-5-534-11470-6