

Глава 8

ИНФЕКЦИИ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА (СПИД)

Син.: синдром приобретенной иммунной недостаточности (СПИН), ВИЧ-инфекция.

СПИД - инфекционное заболевание, вызываемое лимфотропными ретровирусами, которые поражают тимусзависимое звено иммунной системы, в результате чего организм становится высокопредрасположенным к вторичной инфекции и злокачественным опухолям.

Исторические сведения. Изучение проблемы СПИДа начинается с 1981 г., когда в США были зарегистрированы первые случаи болезни у молодых мужчин-гомосексуалистов в виде пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши, которые заканчивались смертью. Поскольку непременным условием возникновения этих редких для США заболеваний являлось угнетение иммунитета, в первую очередь Т-хелперного звена иммунцитов, болезнь получила название синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В дальнейшем подобные иммунные расстройства были обнаружены у больных с различной клинической симптоматикой инфекционных и опухолевых процессов, отличающихся прогрессирующим течением болезни и неблагоприятным исходом. Эпидемическое распространение СПИДа не только на территории США, но и в странах Африки и Западной Европы дало возможность в 1982 г. суммировать основные признаки заболевания и назвать его новой болезнью XX в.

В 1983 г. из лимфатического узла больного СПИДом во Франции (L. Montagnier) и лимфоцитов периферической крови больных в США (R. Gallo) был выделен идентичный по морфологии и антигенным свойствам вирус (HTLV-III), названный ВОЗ в 1987 г. HIV - Human immunodeficiency virus или ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

С момента открытия СПИД обнаружен более чем в 150 странах мира на всех континентах, а число инфицированных людей превысило 10 млн.

Этиология. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к семейству Retroviridae. Известны 2 типа вирусов. Как все ретровирусы, он содержит в геноме РНК и обладает уникальным ферментом - обратной транскриптазой (ревертазой), позволяющим синтезировать на основе собственной РНК необходимую для размножения вируса ДНК.

Для ВИЧ, как и для других представителей семейства ретровирусов, характерна тропность к Т4-лимфоцитам и длительная персистенция в форме как латентной, так и манифестной инфекции.

Вирионы в диаметре достигают 100-140 нм, имеют сферический тип симметрии, конический нуклеокапсид. Сердцевина вируса образована белками р24 и р 18, 2 спиральями РНК и несколькими молекулами фермента обратной транскриптазы. Оболочка состоит из двойного слоя липидов с включением гликопротеинов (gp 120 и gp41), выявление которых имеет диагностическое значение.

В геноме вируса насчитывают 9500 нуклеотидов. ВИЧ генетически неоднороден, отличается биологической активностью, обладает высокой степенью изменчивости.

Вирус культивируется на перевиваемых линиях Т- и В-лимфоцитов, первичных культурах моноклеарных клеток.

ВИЧ нестоек во внешней среде. Инактивируется при нагревании (56° - 30 мин) и кипячении (1-5 мин); при резком изменении рН среды (менее 1, более 13); под воздействием дезинфектантов в концентрациях, обычно используемых в лабораторной практике (3 % перекись водорода, 1 % лизол, 0,2 % гипохлорит натрия, 1 % глутаральдегид, 70° этанол, эфир, ацетон). Фиксирующая смесь этилового спирта с ацетоном (1:1) инактивирует ВИЧ в течение 10 мин. Вирус устойчив к ультрафиолетовому облучению и ионизирующей радиации.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной СПИДом человек или носитель ВИЧ.

ВИЧ определяется в различных биосубстратах зараженного человеческого организма (сперма, кровь, вагинальный и цервикальный секреты, слюна, грудное молоко, слезная жидкость, секрет потовых желез, цереброспинальная жидкость). При этом наибольшую эпидемиологическую значимость представляют сперма, кровь, вагинальный секрет.

Пути передачи инфекции: половой, вертикальный от матери к ребенку и парентеральный, когда вирусный агент заносится непосредственно в кровь восприимчивого организма (переливание крови или ее препаратов), пересадка органов или биосубстратов, внутривенное введение препаратов (наркотика) общими шприцами или иглами, исполнение ритуальных обрядов, связанных с кровопусканием, порезы зараженным ВИЧ инструментом.

При ведущем, половом пути передачи источником инфекции могут быть как мужчина, так и женщина. Риск заражения возрастает при половых перверсиях, нередко сопровождающихся травматизацией слизистой, сношениях в менструальный период, при беспорядочных половых связях с частой сменой половых партнеров.

Вертикальная передача ВИЧ происходит от матери к ребенку до, во время или вскоре после родов. Вероятность заражения вирусом новорожденного составляет 25-50 %.

Группы риска заражения СПИД составляют мужчины - гомосексуалисты, "внутривенные" наркоманы, проститутки, лица с большим числом половых партнеров, частые реципиенты крови, больные гемофилией, дети, рожденные от инфицированных ВИЧ лиц. Высокая степень зараженности выявлена среди гаитян.

Предположительно ВИЧ распространился на человека от африканских зеленых мармушеток, у которых в 1985 г. был обнаружен вирус, родственник ВИЧ - STLV-III. Ареал этих обезьян включает почти всю Экваториальную Африку.

Вслед за этим вирусом в Западной Африке была открыта группа ретровирусов - промежуточных форм между STLV-III и ВИЧ, вызывающих иммунный дефицит.

По гипотезе R. Gallo, вирус STLV-III, попав в организм человека, возможно при укусе обезьяны, подвергся мутации, и через промежуточные формы образовался патогенный для человека вирус HIV, вызывающий СПИД.

Это предположение подтверждает успешный опыт заражения приматов ВИЧ и получения подобной СПИДу клинической картины только на этой биологической модели - обезьяний СПИД (ОСПИД).

Считают, что до начала 1970-х годов вирус имел узкую локализацию, затем распространился по всей Центральной Африке. В середине 1970-х годов из Африки болезнь передалась на Гаити и в США, затем в Европу и другие части света. Во всех странах заболевание диагностируется преимущественно в крупных городах.

Патогенез и патологическая анатомия. ВИЧ обладает тропностью к определенным клеткам человеческого организма с рецепторами CD4: Т4-лимфоцитам, макрофагам, моноцитам, колоректальным эпителиоцитам, а также глиальным элементам нервной ткани, эпителию тимуса. Основной мишенью вируса являются Т-лимфоциты-хелперы, в которых он активно размножается.

При попадании в организм человека через поврежденные покровы тела и непосредственно в кровь вирус внедряется в лимфоциты, при этом гликопротеиды gp120 внешней оболочки ВИЧ взаимодействуют с CD4-рецепторами, которые обеспечивают проникновение вируса в клетку за счет механизма эндоцитоза.

Внутри зараженной клетки благодаря уникальным свойствам фермента ВИЧ - обратной транскриптазы, по вирусной РНК как по матрице синтезируется соответствующая ей ДНК-копия, осуществляется синтез вирусных белков. ДНК вируса проникает в ядро клетки и встраивается в ее хромосомную ДНК, что впоследствии обуславливает репликацию ВИЧ.

Однако размножения не происходит, и вирус пребывает в латентном состоянии на стадии провируса (латентный период болезни), пока не начинается иммунологическая стимуляция Т-лимфоцитов. Подобное воздействие может оказывать реинфекция ВИЧ, другие острые и хронические инфекции, вызванные внутриклеточными паразитами, иммуносупрессия химиопрепаратами и биосубстратами, интоксикация наркотиками, алкоголем, сенсбилизация спермой разных партнеров, т. е. различные инфекционные и неинфекционные антигены. Тогда вирус стремительно размножается в зараженных клетках, вызывая их гибель.

На фоне общей лимфопении происходит резкое снижение популяции Т4-лимфоцитов, извращается соотношение между Т4-хелперами и Т8-супрессорами. При норме Т4: Т8=1,8-2,0 из-за резкого снижения количества Т4 клеток в сочетании с нормальным или повышенным количеством клеток Т8 инверсия достигает 0,3-0,5. С уменьшением показателя ухудшается прогноз заболевания.

Поражение ВИЧ приводит к угнетению специфической и неспецифической цитотоксичности естественных киллеров и моноцитов, снижению бласттрансформации Т-клеток, нарушению антигенспецифического дифференцирования В-лимфоцитов.

Одновременно происходит поликлональная активация В-клеток. В крови повышается содержание иммуноглобулинов (особенно G и A), формируются циркулирующие иммунные комплексы. Возникают и клинически проявляются аутоиммунные процессы, отражающие противолимфоцитарную активность.

Существует гипотеза, что поражение Т-клеток наряду с прямым цитопатическим действием ВИЧ обусловлено аутоиммунным процессом с избирательным поражением Т4-лимфоцитов.

У больных СПИДом нарушается способность к формированию первичного специфического гуморального ответа, что затрудняет серологическую диагностику в ранний период заболевания. Вторичный гуморальный ответ, как правило, сохранен.

Нарушение регуляции иммунитета проявляется также в повышении уровня кислотолабильного альфа-интерферона, альфа1-тимозина, альфа2-микροглобулина, в снижении продукции интерлейкина-2. Указанные изменения иммунного статуса не являются строго специфическими для СПИДа и могут обнаруживаться при других патологических состояниях (вирусные инфекции, гемофилия, интоксикация и др.).

Наряду с поражением иммунной системы ВИЧ оказывает патологическое воздействие на ЦНС, обусловленное репликацией и экспрессией генома вируса в нервных и глиальных клетках. Неврологические расстройства могут иметь место и при отсутствии нарушений иммунной системы. Развернутый период болезни характеризуется возникновением вторичных инфекций и опухолевых процессов. При биопсии лимфоузлов определяется неспецифическая фолликулярная гиперплазия железистой ткани, плазмоцитоз и гистиоцитоз синусов и пролиферация эндотелиальных клеток. Подобная картина биоптата напоминает псевдоангиоиммунобластоз. Менее чем в 5 % случаев полиаденопатии в лимфоузлах наряду с фолликулярной гиперплазией определяются очаги пролиферации фибробластов и эндотелия сосудов, аналогичные саркоме Капоши.

Клиническая картина. Продолжительность периода от момента инфицирования ВИЧ до развития СПИД насчитывает от нескольких месяцев до 8-10 лет. СПИД представляет наиболее тяжелую форму ВИЧ-инфекции. В этой форме заболевание протекает примерно у 10% носителей ВИЧ. Около 30 % инфицированных лиц переносят менее тяжелую (малую) форму болезни, которую называют еще преСПИД, параСПИД, СПИД-ассоциированный комплекс. У большей части лиц из числа зараженных вирусом (примерно у двух третей) в течение 5- 8 лет не выявляется никаких клинических симптомов СПИДа.

Первичное инфицирование ВИЧ человека может приводить к клиническим проявлениям, сходным с инфекционным мононуклеозом или гриппом. Гриппоподобный период протекает остро, с высокой лихорадкой, ознобом, недомоганием, головной болью, миалгией, обильным гипергидрозом, исчезновением аппетита. На 2-3-й день возможно появление катаральной или гнойной ангины, кореподобной сыпи, увеличение поверхностных лимфоузлов, селезенки, печени. В результате болезни отмечается снижение массы тела. В среднем через 1 мес после заражения в

крови у больных обнаруживается лимфопения и выявляются антитела к ВИЧ. Такие гриппоподобные заболевания определяются в анамнезе примерно у половины больных с клинической картиной СПИДа. Заболевание может проходить бесследно в течение нескольких недель (сменяется скрытым периодом), либо оставлять субклинические признаки инфекции, или персистирующую полиаденопатию.

Синдром полиаденопатии (моноклеозоподобный) возникает остро или в большинстве случаев постепенно с прогрессирующим вовлечением в процесс поверхностных лимфатических узлов шейной, затылочной, подмышечной и паховой областей. Характерно двустороннее симметричное поражение лимфатических узлов, умеренно увеличенных в размерах (обычно не более 3 см в диаметре), безболезненных и не спаянных с подлежащими тканями. Одновременно в ряде случаев обнаруживается небольшая спленомегалия.

Симптомами - предвестниками СПИДа (малая форма) являются перемежающаяся лихорадка 38-39 °С, без видимых причин прогрессирующая потеря массы тела до 15% и более, профузные ночные поты.

Характерно поражение желудочно-кишечного тракта. Более чем у половины больных отмечается учащение стула или понос. Появляется неукротимая диарея, иногда как реакция на отдельные пищевые продукты. В полости рта, особенно на языке, возникают кандидозные поражения, часто наблюдаются эзофагиты.

Поражения наружных покровов представляются гнойничковыми заболеваниями кожи и половых органов, себорейным дерматитом, преимущественно вокруг крыльев носа и на щеках, опоясывающим лишаем, шелушением кожи. Характерны появления элементов герпетической и кандидозной инфекции на слизистых половых органов, заднего прохода.

Поражение дыхательных путей характеризуется сухим упорным кашлем, рентгенологически наличием интерстициальных изменений. В ряде случаев возникает очаговая пневмония, сопровождающаяся повышением количества Т-лимфоцитов в бронхоальвеолярных ходах.

Неврологическая симптоматика может проявляться в виде менингитов, радикулитов и других периферических сенсорных нейропатий, а также острых энцефалитов. У больных определяются расстройства психики: потеря памяти, деменция, нарушение концентрации внимания, галлюциноз. Наиболее часто отмечаются физическая астения, снижение потенции.

В ряде случаев для ВИЧ-инфекции характерна так называемая тромбоцитопеническая пурпура со снижением числа тромбоцитов до 50- 109/л и менее, а также появление аутоантител к антигенам сосудистой мембраны. Число мегакариоцитов в костном мозге при этом не снижается.

У части больных с указанными проявлениями малой формы ретровирусной инфекции заболевание прогрессирует и переходит в классический СПИД. Вероятность такого исхода достигает 30%.

Клиническая картина СПИДа обусловлена возникновением вторичных оппортунистических инфекций, диссеминирующей и прогрессирующей саркомой Капоши, лимфомами, что является следствием угнетения иммунной системы.

Наиболее характерными возбудителями вторичных инфекций служат:

- 1) вирусы (Herpes virus 1,11; H. Zoster-varicella, Cytomegalovirus, Epstein - Barr-virus, Papovavirus);
- 2) бактерии (Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella, Shigella);
- 3) простейшие (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidia, Lamblia intestinalis);
- 4) грибы (Candida albicans, Cryptococcus neoformans).

Менее характерны инфекции, вызванные легионеллами, лейшманиями, листериями, гистоплазмой. Возможна септицемия, вызванная пиогенными бактериями. Часто наблюдается микст-инфекция.

Полиморфизм клинических проявлений объясняется не только разнообразием вероятных возбудителей, но и возможным поражением при СПИДе всех органов и систем организма человека.

Для клинической практики условно выделяют 4 типа течения болезни: легочный, желудочно-кишечный, церебральный и диссеминированный.

Легочный тип характеризуется развитием инфильтративной пневмонии, преимущественно пневмоцистной этиологии, которая наблюдается у 60 % больных.

Желудочно-кишечный тип протекает с тяжелой хронической диареей и связанной с ней потерей массы тела. Упорный понос, обычно обусловленный простейшими, главным образом криптоспоридиями, отмечается в 60 % случаев.

Церебральный тип болезни с поражением ЦНС в виде различных неврологических синдромов от острого энцефалита до хронических процессов выявляется более чем у 30 % больных.

При церебральном типе различают следующие основные формы:

- абсцессы, менингоэнцефалиты и лейкоэнцефалопатии;
- первичные и вторичные опухоли головного мозга;
- сосудистые осложнения, вызванные небактериальным тромботическим эндокардитом или тромбоцитопенической церебральной геморрагией;
- недиагностированные поражения ЦНС с очаговыми мозговыми явлениями.

Возможны осложнения со стороны периферической нервной системы: периферические невриты, поражение черепных нервов, радикулит, полимиозит.

Диссеминированный тип характеризуется стойкой лихорадкой неясного происхождения, сопровождается нарастающей слабостью и потерей массы тела, поражением различных органов. Во время лихорадки от больного может быть выделен M. avium intracellulare.

Возможны проявления аутоиммунных процессов: гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка у детей.

Диссеминирующая и висцеральная саркома Капоши проявляется повреждениями на различных частях тела в виде черных или темно-коричневых изъязвлений, а также поражением различных

органов (пищеварительного тракта, легких, сердца, головного и костного мозга, селезенки, печени). На коже саркома Капоши определяется в виде ангиомоподобных черно-фиолетовых пятен различной, обычно умеренной величины. Повреждения локализуются на различных участках тела, конечностях, часто на лице.

В желудочно-кишечном тракте элементы саркомы Капоши обнаруживаются практически на всех уровнях: во рту (обычно на верхнем небе), в желудке, в тонком и толстом отделах кишечника. Висцеральные поражения сердца, легких, мозга при саркоме Капоши могут иметь такие клинические проявления, как нарушения сердечного ритма, пневмония. Однако поражение внутренних органов в ряде случаев клинически не проявляется и обнаруживается только при аутопсии.

Для СПИДа характерны первичные поражения головного мозга в виде прогрессирующего многоочагового лейкоэнцефалита, а также лимфома головного мозга, которые плохо поддаются медикаментозному лечению.

В ряде случаев кахексия и лихорадка, вызванные бессимптомной вторичной инфекцией, например цитомегаловирусной, неуклонно прогрессируют. У таких больных обнаруживают нарушения эндокринной системы (болезнь Аддисона). Часто с начальных стадий болезни развивается деменция вследствие атрофии головного мозга. Эти клинические признаки нарушений ЦНС чаще всего связаны с поражением головного мозга непосредственно ретровирусами, что в ряде случаев наблюдается при отсутствии симптомов угнетения иммунной системы. Реже отмечаются случаи многоочагового прогрессирующего энцефалита.

Ретровирусная инфекция у новорожденных от матерей-вирусоносителей может проявляться лихорадкой, полиаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией, нарушением умственного и физического развития, а также пневмониями чаще пневмококковой природы.

Прогноз при классическом СПИДе неблагоприятный. Продолжительность жизни больных составляет от нескольких месяцев до 3-4 лет, наиболее длительное течение отмечается в случаях СПИДа, проявляющихся саркомой Капоши. Злокачественным течением отличается сочетание саркомы Капоши и пневмоцистоза.

Диагностика. Определяется клинической картиной СПИДа при подтверждении серологическими или вирусологическими методами. Иммунологические исследования имеют вспомогательное значение.

По данным ВОЗ, критериями для дифференциальной диагностики СПИДа являются:

1. Саркома Капоши у лиц моложе 60 лет.
2. Хроническая диарея более 2 мес, не поддающаяся лечению, с наличием в кале криптоспоридий.
3. Длительная лихорадка неясного генеза.
4. Лимфомы центральной нервной системы.
5. Хроническая пневмония, не поддающаяся терапии при выделении из мокроты пневмоцист.
6. "Беспричинное" снижение массы тела больного на 10 % и более.
7. Лимфопения неясной этиологии.

8. Частые инфекции, вызванные условно-патогенными и патогенными микроорганизмами (простейшими, гельминтами, бактериями, грибами, вирусами), особенно микст-инфекции.

Критериями, исключающими СПИД, являются:

1. Наличие предшествующей иммуносупрессивной терапии.
2. Врожденные иммунодефициты иной этиологии.
3. Иммунодефицит, обусловленный острым белковым голоданием, злокачественными новообразованиями, тяжелыми соматическими болезнями.

Ранними клиническими симптомами СПИДа служат потеря массы тела на 10-20 % и персистирующее увеличение лимфатических узлов различных групп в течение 2-3 мес без видимых причин.

Постановке диагноза способствует выявление в эпиданамнезе больного склонности к гомосексуализму, наркомании, множественным половым связям.

При лабораторном исследовании крови у больных СПИДом обнаруживаются лимфопения, тромбоцитопения, анемия, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия с увеличением циркулирующих в крови иммунных комплексов.

Выделение вируса из патологического материала от больных проводится в специализированных лабораториях.

Антитела к вирусу определяются не ранее чем через 1 мес после заражения и могут исчезать на поздних стадиях болезни. Для обнаружения антител используют твердофазный радиоиммунологический анализ, методы радио-иммунопреципитации, иммунофлюоресценции и иммуно- ферментный. Для подтверждения специфичности указанных способов используют метод иммуноблоттинга "вестерн-блот" - встречной преципитации в геле антител сыворотки больного с различными вирусными белками, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и затем нанесенными на нитро- целлюлозную мембрану. Возможно применение РНАт (реакции нейтрализации антител).

Наличие антител к вирусу у лиц без клинических проявлений болезни не является доказательством СПИДа или безусловным прогностическим признаком его развития.

Лечение. В настоящее время специфическая терапия СПИДа не разработана. Наиболее обнадеживающие из применяемых методов лечения основаны на подавлении обратной транскриптазы, которая синтезирует вирусную ДНК, внедряющуюся затем в клеточный геном в виде провируса. Для этого используют препараты - аналоги нуклеотидов, входящих в состав ДНК. При попадании в клетку, инфицированную ВИЧ, подобные препараты включаются в ДНК вируса, препятствуя присоединению следующего нуклеотида. Синтез вирусной ДНК прекращается. Применение подобного препарата - азидотомидина - позволило отсрочить летальный исход у больных СПИДом, облегчить течение болезни и предотвратить развитие классического СПИДа у больных с малой формой.

Определенный стабилизирующий эффект терапии получен при использовании синтетического заменителя интерферона - реоферона, который обладает противовирусным и

иммуностимулирующим действием, интерлейкина-2. Особенно эффективен реоферон при лечении саркомы Капоши.

Для стимуляции синтеза Т-лимфоцитов используют гормоны вилочковой железы и модуляторы иммунитета (левамизол, тималин), стимуляторы гемопоэза.

Для купирования аутоиммунных процессов в ряде случаев назначают цитостатические препараты (циклоспорин А).

Вторым направлением терапии СПИДа является лечение вторичных инфекций и опухолей. Выбор препаратов зависит от природы заболевания и чувствительности возбудителей. Так, при пневмоцистной пневмонии препаратами выбора служат бисептол, пентамидин. По показаниям используют симптоматические средства.

Профилактика. Специфическая профилактика СПИДа пока не разработана. Основные усилия сконцентрированы на создании вакцины ПРОТИВ СПИДа. Сложность в решении этой задачи определяется высокой генетической вариабельностью вируса.

Важное значение имеет организация лабораторного исследования донорской крови и ее препаратов на наличие ВИЧ с целью исключить заражение в результате гемотрансфузии.

Для предотвращения инфицирования ВИЧ в медицинских учреждениях необходимо строго соблюдать требования противоэпидемического режима и стерилизации медицинских инструментов. Профилактические мероприятия, аналогичные таковым при гепатите В, в полной мере защищают от заражения ВИЧ медицинский персонал и окружающих.

В целях пресечения распространения СПИДа в СССР, как и в ряде стран, введены правила медицинского освидетельствования на выявление заражения вирусом СПИДа советских и прибывающих иностранных граждан, которые включают обязательное медицинское обследование по показаниям. Нарушители привлекаются к ответственности.

Проводится анонимное лабораторное обследование крови.

Основной профилактикой СПИДа является здоровый образ жизни, изживание вредных привычек (алкоголизм, наркомания) и исключение случайных половых связей. Большое значение в этом вопросе имеет целенаправленное и грамотное санитарное просвещение.

Источник: Шувалова Е. П. Инфекционные болезни: Учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1990. -560 с.: ил. (Учеб. лит. для студ. мед. ин-тов).