

- 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1465—75.
54. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613—22.
55. London G., Asmar R., Schmieder R., Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (5): 183A.
56. Bair D., Beisher N.A., Bygdeman M. et al. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1988; 2: 66—72.
57. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887—98.
58. Wassertheil-Smoller S., Psaty B., Greenland P. et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *J. A. M. A.* 2004; 292: 2849—59.
59. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. Available at: <http://www.escardio.org/about/Documents/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf>

Поступила 15.05.14
Received 15.05.14

© КАНЕВСКАЯ М.З., 2014

УДК 616-002.77-06:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Каневская М.З.

ФГБУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991 Москва

Представлен обзор литературы по проблеме ревматологических проявлений ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: инфекция вирусом иммунодефицита человека; ревматологические аспекты.

Для цитирования: Клини. мед. 2014; 12: 12—19.

RHEUMATOLOGICAL SYNDROMES IN HIV-INFECTION

Kanevskaya M.Z.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

This review covers publications on rheumatological syndromes associated with HIV-infection.

Key words: HIV-infection; rheumatological aspects.

Citation: Klin. med. 2014; 12: 12—19. (In Russian)

В начале XXI века инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по-прежнему остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем [1—3]. По данным ВОЗ, в 2007 г. в мире насчитывалось 33,2 млн ВИЧ-инфицированных людей. При этом ВИЧ-инфекция была причиной 2,1 млн летальных исходов. Ежегодно диагностируется около 2,5 млн новых случаев ВИЧ-инфекции, преимущественно в странах Центральной и Восточной Азии и в Африке [1]. К ВИЧ-инфицированным относятся лица, у которых в организме обнаружен ВИЧ, относящийся к семейству ретровирусов. К этой категории пациентов относятся носители ВИЧ; больные с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции; больные с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) — пациенты с различными проявлениями, наблюдаемыми при выраженном поражении иммунной системы ВИЧ-инфекцией [4].

В России, по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, на 31.10.12 количество инфицированных составляло 703 781 (из них 6193 детей), больных СПИДом — 19 012. За 10 мес 2012 г. сообщено о 53 616 новых случаях ВИЧ-инфекции среди граждан РФ. За аналогичный период 2011 г. было сообщено о 51 209 новых случаях, 2010 г. — о 47 496, а 2009 г. — 48 229, однако с учетом того, что стадия СПИДа начинается лишь через не-

сколько лет после передачи ВИЧ, зарегистрированное количество ВИЧ-положительных людей — это лишь часть реального числа инфицированных как в России, так и во всем мире [3].

Очень часто при ВИЧ-инфекции у больных имеются поражения суставов и позвоночника, которые могут имитировать ревматические болезни и синдромы, поэтому их еще называют ревматическими масками ВИЧ-инфекции или ревматическими синдромами при ВИЧ-инфекции [4, 5]. Значительная распространенность заболевания определяет необходимость знания практическим врачом клинических и лабораторных особенностей ревматических синдромов для своевременной диагностики ВИЧ-инфекции.

Этиология и патогенез. ВИЧ является РНК-содержащим вирусом, относится к семейству ретровирусов и содержит ряд ферментов — обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу и протеазу. ВИЧ поражает дифференцированные клетки макроорганизма, несущие рецептор CD4. При проникновении ВИЧ внутрь клетки происходит реверсия вирусной РНК в ДНК, которая в свою очередь встраивается в ДНК клетки-хозяина, оставаясь там пожизненно (ДНК-провирус). В дальнейшем под влиянием ряда факторов происходит активация ВИЧ-инфекции с прогрессирующим поражением указанных клеточных структур. По мере

прогрессирования заболевания запускаются аутоиммунные процессы, снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и опухолям. Все это обуславливает полиорганность поражения и разнообразие клинической симптоматики [1, 6]. Резистентность к ВИЧ связывают с мутациями гена, кодирующего рецептор CCR-5. Известна тропность вируса к Т-хелперам, а также к макрофагам, клеткам нейроглии центральной нервной системы (ЦНС), эпителию прямой кишки, островкам Лангерганса, клеткам тимуса, лимфатических узлов и селезенки — все эти клетки содержат антиген CD4. При заражении в чувствительные клетки внедряется именно сердцевина вируса, затем под влиянием обратной транскриптазы происходит реверсия РНК в двунигратую ДНК, а последняя проникает в ядро, где может длительно сохраняться как провирус, обеспечивая носительство ВИЧ. Активация провирусов у носителей ВИЧ возможна под влиянием герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса), метаболитов простейших или грибов, перенесенных стрессов, неполноценного питания и т. п. После внутриклеточного размножения вируса зараженные Т-хелперы погибают и возникает виремия. Она сопровождается основными симптомами ранней фазы ВИЧ-инфекции — лихорадкой и лимфаденопатией. Но не только гибель зараженных Т-хелперов обуславливает развитие иммунодефицита у пациентов — важно и другое: тысячи Т-хелперов под влиянием gp41 ВИЧ становятся функционально неполноценными; ВИЧ угнетает образование клеток-предшественников Т- и В-лимфоцитов в костном мозге и вызревание Т-лимфоцитов в тимусе; ВИЧ индуцирует апоптоз незараженных Т-лимфоцитов; ВИЧ-инфицированные макрофаги в отличие от Т-хелперов не гибнут, сохраняются и обеспечивают гиперсекрецию таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухолей α и интерлейкин 6, а последние активируют зараженные клетки. Таким образом, содержание CD4+ постепенно, но неуклонно уменьшается (логично предположить, что инфицирование ВИЧ пациента с ревматическим заболеванием Th1-типа должно сопровождаться ремиссией последнего, что и отмечают на этой стадии) [6, 7].

В норме отношение CD4+/CD8+ составляет 1,5—1,7. Нарушение этого баланса и дисфункция CD4-звена обуславливают последующий дефицит клеток CD8+, т. е. дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров. Отношение CD4+/CD8+ менее 0,5—1 свидетельствует о развитии иммунодефицита. CD8+ — клеточные механизмы связаны с развитием многих ревматических проявлений ВИЧ-инфекции [7].

Рано вовлекаются и В-лимфоциты (клетки CD19+): прежде всего при выработке вируснейтрализующих антител происходит селекция вирусов, из-за чего их новая популяция становится более стойкой. Латентная внутриклеточная ВИЧ-инфекция (провирусы) недостижима для антител, что способствует ее персистенции. Вовлечение В-клеточного звена объясняет причину многих волчаночно- и васкулитоподобных проявлений

ВИЧ-инфекции, а также обострение предрасполагающих ревматических заболеваний такого типа [8].

Клинические проявления. Ревматические маски ВИЧ-инфекции — это разнообразные поражения периферических суставов и позвоночника, а также системные проявления, сопровождающие развитие этой инфекции и имитирующие истинные ревматические болезни и синдромы [9, 10]. Кроме собственно ВИЧ-инфекции, такие синдромы известны для ряда оппортунистических инфекций (грибковых, микоплазменных, герпесвирусных и т. д.). И наконец, особый интерес представляет изменение клинического течения уже имеющихся ревматических заболеваний в случае инфицирования пациентов ВИЧ [11].

Показатели частоты выявления и интерпретация ревматических симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции в литературе очень разнятся, нередко оттого, что не принимаются во внимание стадии этой болезни, наличие предшествующих «самостоятельных» ревматических заболеваний и влияние оппортунистических инфекций. Ревматологические проявления при ВИЧ-инфекции встречаются в 30—70% случаев [12].

Первые сообщения о ВИЧ-ассоциированных ревматических синдромах появились в середине 80-х годов прошлого столетия [5]. Они включали описания случаев полимиозита, васкулита, реактивного артрита и синдрома Шегрена, который в дальнейшем получил название диффузного инфильтративного лимфоцитарного синдрома. Спектр описанных ревматических синдромов, связанных как непосредственно с ВИЧ-инфекцией, так и с антиретровирусной терапией, весьма широк [2, 13, 14].

Суставные синдромы возникают не менее чем у 60% ВИЧ-инфицированных: артралгии — примерно у 45%, ассиметричный олиго- и полиартрит — у 30%, реактивный артрит и синдром Рейтера — у 10%, псориатический артрит — у 2%, другие поражения суставов — у 10% [1, 15, 16]. Описывают артралгию как наиболее частую (25—45%) ревматическую манифестацию ВИЧ-инфекции. Боль, как правило, слабовыраженная, перемежающаяся. Чаще поражение олигоартикулярного типа, захватывает преимущественно коленные, плечевые, голеностопные, локтевые и пястно-фаланговые суставы [17—19].

Один из вариантов болевого суставного поражения при СПИДе характеризуется развитием очень сильной боли и выраженных нарушений функции, коленных и голеностопных суставов, при этом в синовиальной жидкости нет никаких признаков воспаления, облегчение наступает в покое, при назначении нестероидных противовоспалительных средств и использовании методов физиотерапии. При болевом суставном синдроме, как правило, поражаются коленные, плечевые и локтевые суставы. Продолжительность приступа небольшая — от 2 до 24 ч. Предполагают, что он возникает в результате транзиторной ишемии костей. Типичными считают следующие ВИЧ-ассоциированные (собственно вирусные) артриты.

Первый вариант — подострый асимметричный олигоартрит с поражением коленных и/или голеностопных суставов, сопровождающийся очень сильной болью в костях и значительным ограничением движений [2, 20, 21]. Длительность таких артритов — от 1 нед до 1,5 мес. Следует помнить, что стойкий болевой синдром может быть обусловлен развитием остеонекроза [22, 23]. ВИЧ-ассоциированный артрит (3,4—10%) аналогичен артриту, развивающемуся при других вирусных инфекциях, и проявляется подострым олигоартритом с преимущественным поражением суставов нижних конечностей при отсутствии поражения мягких тканей и ассоциации с HLA-B27 [21]. В синовиальной жидкости воспалительные изменения не определяются. При рентгенографии суставов патологическая симптоматика не обнаруживается. Как правило, наблюдается спонтанное купирование суставного синдрома [24].

Второй вариант — остро развившийся симметричный ревматоидоподобный полиартрит (РпА) — преимущественно отмечается у мужчин [25]. Постепенное развитие РпА может быть обусловлено сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С, а развитие собственно ревматоидного артрита у ВИЧ-инфицированных невозможно. Дебют тяжелого полиартикулярного серонегативного суставного синдрома у мужчин в программе обследования требует обязательного исследования гепатотропных вирусов и ВИЧ [20, 21].

ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит (РеА) диагностируется у 3—10% больных, реже (0,5—3%) развивается клиническая картина синдрома Рейтера [2, 17, 27, 28]. Типично появление олигоартрита и уретрита, конъюнктивит возникает редко. РеА может возникать более чем за 2 года до установления диагноза ВИЧ-инфекции либо на фоне начала клинических проявлений СПИДа, однако наиболее часто дебютирует в период уже имеющегося тяжелого иммунодефицита. Характерна типичная симптоматика серонегативного периферического артрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, развитием тяжелых энтезопатий (патологический процесс в месте прикрепления к костям сухожилий, фасций и связок), подошвенного фасциита, ахиллобурсита, дактилита («пальцы—сосиски») и выраженным ограничением подвижности у больных. Наблюдаются изменения ногтей и кожи. Реже возникают баланит и стоматит. Поражение костно-мышечного аппарата туловища нехарактерно. При наличии ярких внесуставных проявлений (кератодермия, кольцевидный баланит, стоматит, конъюнктивит) наблюдается развернутая симптоматика ВИЧ-ассоциированного комплекса (субфебрилитет, похудение, диарея, лимфаденопатия) и частая ассоциация с HLA-B27. Как правило, заболевание протекает хронически, с рецидивами и ремиссиями, с артритом средней степени тяжести [27], однако наблюдаются и тяжелые эрозивные артриты, приводящие к инвалидизации больных. Частота обнаружения HLA-B27 у ВИЧ-инфицированных с синдромом Рейтера такая же, как и у других больных с аналогичным вариантом артропа-

тии. Патогенетические механизмы описанных синдромов гетерогенны. Доказывают как непосредственное поражение суставов вирусом, обнаруживая в тканях антиген p24-ВИЧ, так и активацию триггерных инфекций (в частности, иерсиний) у носителей HLA-B27. Специфических гистологических признаков при ВИЧ-ассоциированных синовитах не находят. Реактивные артриты при ВИЧ-инфекции бывают связаны с хламидийной, иерсиниозной, шигеллезной или сальмонеллезной инфекцией, частота связи их с HLA-B27 точно не установлена. Синдром Рейтера обычно проявляется на фоне тяжелого иммунодефицита и протекает чрезвычайно тяжело, с развитием эрозивных и остеолитических суставных деструкций. Характерно сочетание олигоартрита и уретрита, развитие дактилитов, энтезопатий, подошвенного фасциита, изменений кожи и ногтей. Интересно, что поражения слизистых оболочек (конъюнктивит, стоматит, баланит) и осевого скелета (особенно сакроилеит) наблюдаются редко [1, 5].

Хороший эффект реализуется при использовании нестероидных противовоспалительных средств в сочетании с лечебной физкультурой и физиотерапией. Кортикостероиды в низких дозах и зидовудин в лечении артрита неэффективны. В случае тяжелого течения артрита или энтезопатий препаратами выбора считают сульфасалазин. Метотрексат и другие иммуносупрессивные препараты следует назначать с большой осторожностью, так как они могут спровоцировать молниеносное течение СПИДа, развитие саркомы Капоши или присоединение оппортунистической инфекции. В последние годы появились сообщения об успешном лечении тяжелых вариантов РеА, обусловленного ВИЧ-инфекцией, генно-инженерными биологическими препаратами [28].

В 5—10% случаев (чаще на поздних стадиях болезни) может иметь место интенсивный болевой синдром: в течение суток, отмечается выраженная боль, чаще в крупных суставах верхних и нижних конечностей, что нередко обуславливает необходимость применения наркотических анальгетиков.

Псориаз диагностируют часто, обычно на стадии СПИДа, что является фактором неблагоприятного прогноза. Псориазический артрит (ПсА) возникает более чем в трети таких случаев и характеризуется тяжелыми энтезопатиями и дактилитами. Именно у ВИЧ-инфицированных нередко развивается злокачественная форма ПсА: на фоне эритродермии и генерализованого пустулезного псориаза возникает полиартрит, доминирующий в клинической картине. Выраженность боли и воспаления чрезвычайно высока, общее состояние тяжелое: возможны изнуряющая лихорадка, похудение, лимфаденопатия, алопеция, атрофия мышц, признаки сердечной и почечной недостаточности, энцефало- и полиневропатии, нередко поражение глаз (ирит, иридоциклит). Нарастает анемия, гипергаммаглобулинемия, СОЭ повышена, иногда до 60 мм/ч [19, 29, 30]. Развитие псориаза — плохой прогностический признак у ВИЧ-инфицированных, так как он является предвестником

рецидивирующих и угрожающих жизни инфекций, в первую очередь пневмоцистной пневмонии. К отличительным особенностям ВИЧ-ассоциированного ПА относят быстрое прогрессирование суставных проявлений и корреляцию между выраженностью поражения кожи и суставов, неэффективность терапии [21].

ПА лечат так же, как и артрит при синдроме Рейтера. Псориатические кожные изменения у ВИЧ-инфицированных больных часто резистентны к общепринятой терапии. Препаратом выбора является зидовудин, применение которого приводит к выраженной положительной динамике. Метотрексат и ультрафиолетовое облучение назначают лишь при очень тяжелом течении псориаза, так как они могут усугубить иммуносупрессию или спровоцировать развитие саркомы Капоши. В то же время определенные успехи в ранней диагностике ВИЧ-инфекции и ее лечении позволили в настоящее время использовать генно-инженерную биологическую терапию, например инфликсимаб, для лечения тяжелого псориаза у ВИЧ-инфицированных [31]. Подчеркивают, что любой больной с тяжелой атакой псориаза или формой болезни, устойчивой к традиционной терапии, должен быть обследован на ВИЧ-инфекцию.

Практически маркером связи суставного синдрома с ВИЧ-инфекцией называют недифференцированную спондилоартропатию и перекрестные (сочетанные) формы спондилоартритов (т. е. выявление у пациента признаков двух и более заболеваний этой группы), причем в литературе чаще встречается их определение не как вирусных, а как HLA-B27-ассоциированных артритов при ВИЧ-инфекции. Наиболее характерно сочетание ПА с РеА или же с синдромом Рейтера. Как известно, сочетанные формы спондилоартритов имеют более тяжелое течение, чем классические [21]. Типичны острое начало, высокая лабораторная активность и полиморфные системные проявления — миокардит, полисерозит, полиневропатия. У 3—10% больных развиваются олигоартриты, спондилиты, энтезопатии, дактилиты, онихолизис (атрофия ногтевых пластин), баланит, уретрит, однако для установления диагноза РеА или ПсА симптомов недостаточно. Симптомы отмечаются обычно до нескольких месяцев, что нередко приводит к инвалидизации больных. Таким больным ставят диагноз недифференцируемой спондилоартропатии.

Мышечная атрофия и кахексия при ВИЧ-инфекции могут быть выраженными, особенно у больных, имеющих сопутствующую спондилоартропатию. Миопатия может наблюдаться при ВИЧ-обусловленной кахексии, диагностическими критериями которой является потеря более чем 10% от исходной массы тела, хроническая диарея (более 30 дней), хроническая усталость и документированная лихорадка (более 30 дней) при отсутствии других причин.

Поражение мышц при ВИЧ-инфекции встречается в 30% случаев и варьирует от неосложненной миопатии и фибромиалгии или асимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы до тяжелых инвалидизирующих форм полимиозита [29, 32—34]. ВИЧ-ассоциированный

полимиозит развивается достаточно рано и может быть одним из первых проявлений заболевания. Классическая картина полимиозита при ВИЧ-инфекции и его диагностика аналогичны таковым при идиопатическом полимиозите. В клинической картине отмечают слабость проксимальных мышечных групп, повышение концентрации креатинфосфокиназы, миопатический тип изменений на электромиограмме и признаки воспаления в биопсийном материале. При миографии выявляют так называемый миопатический тип изменений. Таким образом, развитие симптомов полимиозита у взрослых требует исключения не только опухоли, поскольку от 30 до 60% случаев являются проявлением паранеопластического синдрома, но и ВИЧ-инфекции.

Описывают также развитие ВИЧ-ассоциированных мягкотканых поражений — тендинитов, бурситов, адгезивного капсулита, карпального туннельного синдрома, контрактуры Дюпюитрена.

Реже у ВИЧ-инфицированных возникают собственно инфекционные (т. е. гнойные, септические) артриты [35, 36]. Риск их развития существенно возрастает у инъекционных наркоманов и больных гемофилией; при этом возможна комбинация с гнойным бурситом и остеомиелитом. Инфекционные артриты у наркозависимых больных обычно обусловлены *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* и *Staphylococcus aureus*. Грибом *Candida albicans* заражено до 90% ВИЧ-инфицированных, на фоне иммунодефицита острая грибковая костно-суставная инфекция может доминировать в клинической картине заболевания. Риск инвазивного микоза возрастает у новорожденных (особенно недоношенных), лиц с глубокой и длительной нейтропенией, пациентов, более 2 нед получавших антибиотики, имеющих туберкулез, злокачественные новообразования, гепатит или цирроз печени, женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, получавших глюкокортикоиды и т. д.

Развитие кандидозного остеомиелита может быть следствием кандидемии при ВИЧ-инфекции или результатом занесения *C. albicans* при инъекциях contaminated наркотических средств, хирургическом вмешательстве, травме. Обычно поражаются смежные позвонки или трубчатая кость — возникает локальная боль. Для верификации остеомиелита проводят рентгенографию, грибковый генез подтверждает выделение культуры *C. albicans* из кости (используется открытая или игольчатая биопсия). Реже *C. albicans* вызывают моноартрит коленного сустава как проявление многоочагового микоза, что сопровождается конституциональными признаками, часто остеомиелитом. Во всех случаях из синовиальной жидкости может быть выделена культура *C. albicans*; гистологическое исследование биоптатов синовиальной оболочки выявляет неспецифическое, реже гранулематозное воспаление. Возбудители кокцидиомикоза (*Coccidioides immitis*) первично поражают дыхательные пути, а костно-суставные очаги являются результатом гематогенной диссеминации, особенно на стадии СПИДа. Типично

постепенное развитие гонита — боль и незначительная припухлость коленного сустава, ранние рентгенологические изменения. Хронизация процесса происходит в 70% случаев. Инвазия синовиальных оболочек другой локализации чаще происходит при распространении *S. immitis* из очагов остеомиелита (в позвонках, костях запястья, таза, кистей, стоп, длинных трубчатых костях). У большинства больных отмечается позитивный кокцидиоидиновый кожный тест. В биоптатах синовиальной оболочки определяют гранулематозное воспаление и типичные сферулы. В части случаев удается выделить культуру *S. immitis* (из синовиальной жидкости — лишь в 5% случаев) [32]. Преходящий полиартрит обычно отражает микоаллергию при кокцидиозном поражении легких и сочетается с лихорадкой, узловой или мультиформной эритемой, эозинофилией и лимфаденопатией.

Именно грибковые пневмонии при ВИЧ-инфекции IV клинической стадии нередко сопровождаются преходящими полиартикулярными артралгиями или синовитами, а также полиморфной кожной сыпью, синдромом бронхиальной обструкции — проявлениями микогенной аллергии (как, например, при кокцидиозе, гистоплазмозе).

Суставной споротрихоз встречается нечасто, у ослабленных больных: артралгии слабые или не выражены; возможны как моно-, так и полиартикулярные поражения. Вовлекаются коленные, локтевые и плечевые суставы. Именно воспаление мелких суставов рук отличает споротрихоз от других грибковых артритов. Отмечается склонность к распространению инфекции на окружающие мягкие ткани; при этом формируются свищи. Конституциональные симптомы споротрихозу не присущи, однако это заболевание может оказаться смертельным у ВИЧ-инфицированных при сочетании деструктивных артритов с субфебрилитетом, похудением, экзантемой, анемией, поражением глаз и ЦНС. Рентгенологические данные переменны — от субхондральной остеопении до характерных «пробойников» кости. При исследовании биоптатов синовию отмечают инвазивный рост паннуса, при микроскопии — гранулемы, реже неспецифическое воспаление. Диагностика часто основана на выявлении культуры возбудителя из синовиальной жидкости.

В терминальной стадии ВИЧ-инфекции отмечают проявления внелегочного туберкулеза, в том числе костно-суставного, либо в связи с активацией инфекции в первичном комплексе, либо с ее распространением из лимфатических узлов [20]. В большинстве случаев наблюдается специфический моноартрит тазобедренных, коленных или плечевых суставов. Даже стойкий полиартрит кистей обычно является аллергическим и не приводит к деструкциям и деформациям. Коксит поначалу имеет реактивный, транзиторный характер; возникают стойкая боль в паху, иррадиирующая в бедро, ограничение всех движений в суставе. В ряде случаев отмечают холодный абсцесс на передне-внешней поверхности бедра. Прогрессируют слабость,

потливость, похудение. С помощью рентгенографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии выявляют очаги деструкции в вертлужной впадине, головке и шейке бедренной кости (симптом тающего сахара). Гонит начинается с боли. Припухлость возникает либо внезапно (при прорыве костного очага в полость сустава), либо постепенно (при прорастании специфических гранулем), обычно стойкая. На рентгенограмме выявляют эпифизарный остеопороз и эрозии большеберцовой кости. При воспалении плечевого сустава движения в нем невозможны, плечо приведено, атрофия мышц резко выражена, припухлости нет (*caries sicca* — сухая форма). На рентгенограмме определяются дефекты головки плечевой кости, секвестрация не характерна.

При туберкулезном спондилите возникает стойкая боль в грудном или поясничном отделе; при пальпации обычно болезненны два смежных позвонка (Th_{ix} — Th_x). Для ранней диагностики остеонекроза информативна компьютерная томография, изменения на рентгенограммах отмечают позднее: снижение высоты межпозвоночных дисков, узурация суставных поверхностей тел позвонков, казеозный остит и, наконец, клиновидная деформация позвонков [17].

Частота развития НСV-инфекции у ВИЧ-инфицированных чрезвычайно высока, а у наркозависимых больных превышает 70% [20]. Суставной синдром может проявиться острым полиартритом межфаланговых суставов, суставов запястья, плечевых, коленных и тазобедренных суставов и даже соответствовать критериям ревматоидного артрита. Он часто сочетается с карпальным туннельным синдромом и ладонными теносиновитами. Даже при затяжном и хроническом течении артриты не бывают деструктивными и прогностически более важны прочие ревматические синдромы, ассоциированные с НСV-инфекцией. Как известно, в общей популяции они представлены проявлениями криоглобулинемии (эссенциальный криоглобулинемический и изолированный кожный васкулит, синдром Рейно, полиневропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит), а также синдромом Шегрена, фибромиалгией, полимиозитом, идиопатическим легочным фиброзом и тромбоэмболиями. Связь этих синдромов с НСV-инфекцией на фоне ВИЧ-инфекции не изучена, однако установлено, что фибромиалгия возникает более чем у 30% ВИЧ-инфицированных, синдром Шегрена имеет значительные клинико-иммунологические отличия от первичного. Возможно, дальнейшие исследования покажут влияние НСV-инфекции на так называемые ревматические маски ВИЧ-инфекции.

Мышечная атрофия может быть чрезвычайно выраженной у больных со злокачественным ПСА и другими тяжелыми ВИЧ-ассоциированными спондилоартритами. Наконец, встречаются гнойные миозиты, обычно вызванные золотистым стафилококком: чаще поражается четырехглавая мышца бедра, в 75% случаев отмечен одиночный абсцесс (очевидно, вследствие инъекций наркотических веществ нестерильными шприцами). У пациентов с нейтропенией возможны

кандидозные миозиты — от диффузных поражений до локализованных абсцессов.

Развитие множества ревматических симптомов и синдромов (особенно внесуставных) при ВИЧ-инфекции связывают с CD8-клеточными механизмами, учитывая высокую частоту обнаружения разнообразных антител, прежде всего антинуклеарных, антифосфолипидных (особенно к кардиолипину), ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов [37—39]. Также выявляются антитела к нервным клеткам, клеткам крови, париетальным клеткам желудка.

Вместе с тем развитие синдрома Шегрена у ВИЧ-инфицированных не сопровождается появлением ревматоидного фактора, SSA- и SSB-антител. Ксерофтальмия, ксеростомия и увеличение околоушных слюнных желез сочетаются с лимфоцитарной инфильтрацией (клетками CD8) внутренних органов. Отсюда и название — диффузный инфильтративный лимфоцитарный синдром (ДИЛС). Синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза — это состояние, которое напоминает таковое при синдроме Шегрена и наблюдается у ВИЧ-инфицированных больных. Клинические проявления ДИЛС включают лихорадку, лимфаденопатию, похудение и двустороннее увеличение слюнных желез [12, 20, 25, 40]. В отличие от большинства пациентов с первичным синдромом Шегрена у больных с ДИЛС в большей степени развивается ксеростомия, нежели ксерофтальмия и сухой кератоконъюнктивит. При ДИЛС также могут наблюдаться рецидивирующие синуситы и срединные отиты, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимфоцитарный гепатит, инфильтрация слизистой оболочки желудка, имитирующая скирр, лимфоцитарный интерстициальный нефрит, асептический менингит, сенсорно-двигательные невропатии, увеит и паралич черепных нервов. Клеточный инфильтрат при ДИЛС состоит из CD8+, а не из CD4+, как при синдроме Шегрена. Кроме того, у пациентов с ДИЛС отсутствуют антитела к Ro/SS-A и La/SS-B. В отличие от других ВИЧ-инфицированных больных у пациентов с ДИЛС СО4+ сохраняются на том же уровне, что и у носителей ВИЧ, к тому же у них не развиваются оппортунистические инфекции или саркома Капоши, зато они в 4 раза чаще страдают высокодифференцированной неходжкинской В-клеточной лимфомой слезных или слюнных желез или иной локализации. Особенно важны поражения легких (пневмонит), нервной системы (асептический менингит, парезы черепных нервов, симметричная двигательная полиневропатия), печени (гепатомегалия, гиперферментемия) и почек (интерстициальный нефрит с развитием почечной недостаточности, канальцевый ацидоз типа IV). Как известно, при болезни Шегрена внутренние органы вовлекаются реже и типичны ассоциации с антигенами B8, DR3, DW3 и DW4. Синдром Шегрена у ВИЧ-инфицированных европеоидов связывают с носительством DR6 и DR7, у негроидов — DR5 [40].

Синтез антифосфолипидных антител, особенно к кардиолипину, возрастает как на фоне собствен-

но ВИЧ-инфекции, так и в связи с сопутствующими вирусными, бактериальными инфекциями и паразитарными инвазиями. Несмотря на высокую частоту обнаружения таких антител (у 60—80% пациентов; у большинства — транзиторно), гиперкоагуляцию они не усиливают и тромбозами не сопровождаются.

Что касается васкулитов и васкулопатий, то на фоне ВИЧ-инфекции возможно развитие признаков узелкового полиартериита, синдрома Чарджа—Стросса, геморрагического и гиперсенситивного васкулитов, а также изолированного васкулита ЦНС [20]. Частота, клиничко-морфологические особенности и прогностическая ценность их изучены мало. Ряд васкулитов и васкулопатий у ВИЧ-инфицированных обусловлен оппортунистическими инфекциями (в том числе вирусные гепатиты В и С) [20, 36].

Развитие истинных ревматоидных артритов и системной красной волчанки (СКВ) на фоне ВИЧ-инфекции невозможно. При заражении ВИЧ течение имеющегося у пациента РпА изменяется: возникает стойкая ремиссия, очевидно обусловленная уменьшением содержания клеток CD4+, но в отдельных случаях активность болезни может возрасти. Что касается случаев заражения ВИЧ больных СКВ, то проблема недостаточно изучена; описывают как ремиссии, так и обострения заболевания. Более типична все же проблема дифференциальной диагностики волчаночноподобных проявлений СКВ и ВИЧ-инфекции (в том числе и разнообразные ассоциированные лимфомы). Вместе с тем инфицирование ВИЧ отягощает течение реактивного урогенного артрита и болезни Лайма. Эти факты подчеркивают важную роль Т-лимфоцитов CD4 в патогенезе СКВ и РпА по сравнению с РеА и болезнью Лайма [20, 41].

Заключение

Предполагать обусловленность суставных и прочих ревматических синдромов ВИЧ-инфекцией необходимо прежде всего у пациентов из групп риска. Следует учитывать клиничко-anamnestические и иногда лабораторные особенности, присущие ВИЧ-ассоциированным ревматическим синдромам и отличающие их от истинных ревматических заболеваний: тяжелый резистентный псориаз/псориатический артрит; недифференцированная и перекрестные спондилоартропатии; очевидно, все случаи синдрома Рейтера, реактивного артрита; синдром Шегрена/диффузный инфильтративный лимфоцитарный синдром с вовлечением внутренних органов и описанными серологическими особенностями; острый дебют ревматоидоподобного полиартрита у мужчин; внезапные ремиссии ревматоидоподобного полиартрита; отсутствие эффекта или усиление суставных симптомов при применении метотрексата, системной терапии глюкокортикоидами; фибромиалгия; упорные артралгии; некоторые васкулиты (узелковый полиартериит, синдром Чарджа—Стросса, геморрагический, гиперсенситивный васкулиты, изолированный васкулит центральной нервной системы).

Рутинные лабораторные исследования мало помогают при интерпретации ревматических синдромов: неспецифично повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, часто выявляются HLA-B27, разнообразные антитела (как уже отмечалось, особенно антинуклеарные, антикардиолипиновые, ревматоидный фактор) и циркулирующие иммунные комплексы. Кроме того, изменения общеклинических и биохимических показателей зависят также от стадии ВИЧ-инфекции, наличия и характера осложнений и сопутствующих заболеваний. Так, например, вначале возможен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, а на стадии СПИДа возникает панцитопения. Наиболее важна серологическая диагностика ВИЧ-инфекции — выявление ее специфических маркеров.

Как известно, существует перечень клинических показаний, при которых пациенты подлежат рекомендованному медицинскому освидетельствованию на выявление заражения ВИЧ. Обследование проводится

с согласия пациента или его законного представителя (для несовершеннолетних, недееспособных). В этот перечень вошли лихорадка неясного генеза, генерализованная лимфаденопатия, выраженное похудение, длительные и рецидивирующие бактериальные инфекции и паразитарные инвазии, хронические воспалительные заболевания женской половой сферы, установленный туберкулез, вирусные гепатиты В и С, некоторые герпесвирусные, грибковые и паразитарные заболевания, болезни крови и лимфопролиферативные заболевания, частые гемотрансфузии, заболевания, передающиеся половым путем, а также наркомания, токсикомания, гомо- и бисексуальная активность и занятия проституцией. Ревматические заболевания и синдромы в этом перечне не значатся, тем не менее знание описанных выше клинических особенностей поможет врачу предположить именно ВИЧ-инфекцию в качестве их истинной причины.

Сведения об авторе:

Каневская Марина Зиновьевна — д-р мед. наук, проф.; e-mail: kanevskaya.m@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

2. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии. В кн.: Насонова В.А., Бунчук Н.В. *Избранные лекции по клинической ревматологии*. М.: Медицина, 2001: 74—82.
3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль: Верхняя Волга, 1999.
17. Насонов Е.Л., ред. *Клинические рекомендации. Ревматология*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
37. Насонов Е.Л. *Антифосфолипидный синдром*. М.: Литтерра, 2004.

Остальные номера см. References.

REFERENCES

1. Cite: Espinoza L.R. Retrovirus-associated rheumatic syndromes. In: McCarty D.J., Koopman W.J. (eds). *Arthritis and Allied Conditions*, 12ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2087—100.
2. Agababova E.R. Spondyloarthropathies as an object of promising research in rheumatology. In: *Selected lectures on clinical rheumatology*. In: Nasonova V.A., Bunchuk N.V. M.: Meditsina; 2001: 74—82. (In Russian)
3. Nasonov E.L., Baranov A.A., Silkina I.E. *Vasculitis and vasculopathy*. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. (In Russian)
4. Berman A., Espinoza L.R., Diaz J.D. et al Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.* 1988; 85: 59—64.
5. Calabrese L.H., Kelley D.M., Myers A. et al Rheumatic symptoms and the human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variable in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 257—263
6. Lipman M., Breen R. Immune reconstruction inflammatory syndrome in HIV. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2006; 19: 20—25.
7. Fauci A.S. The immunodeficiency virus. Infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science.* 1988; 239: 617—622.
8. Calabrese L.H. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1991; 17: 131-148.
9. Espinoza L.R. Retrovirus-associated rheumatic syndromes. In: McCarty D.J., Koopman W.J., eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 2001: 2670—83.
10. Espinoza L.R., Aguilar J.L., Berman A. et al. Rheumatic manifestations associated with the human immunodeficiency virus infection. *Arthr. and Rheum.* 1989; 32: 1615—22.
11. Winchester R. AIDS and the rheumatic diseases. *Bull. Rheum. Dis.* 1990; 39: 1—10.
12. Kaye B.R. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 158—67.
13. Itescu S., Brancato L.J., Buxbaum J. et al. CDS lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection A host immunoreponse associated with HLA-DR5. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 3—10.

14. Reveille J.D. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin. Arthr. Rheum.* 2000; 30: 147—66.
15. Medina Rodriguez F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2003; 29: 145—61.
16. Colmegna I., Koehler J.W., Garry R.F., Espinoza L.R. Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 88—95.
18. Calabrese L.H. Rheumatic aspects of acquired immunodeficiency syndrome. In: Kippel J.H., Dieppe D.A., eds. *Rheumatology*. Mosby Year Book Ltd.; 1994; sect. 4: 7.1—7.10.
19. Reveille J.D., Williams F.M. Rheumatologic complications of HIV infection. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006; 20 (6): 1159—79.
20. West S.G. *Rheumatology Secrets*. 2-nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2002.
21. Maganti R.M., Reveille J.D., Williams F.M. Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008; 4 (8): 428—38.
22. Allison G.T., Bostrom M.P., Glesby M.J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS.* 2003; 17: 1—9.
23. Morse C.G., Mican J.M., Jones E.C., Joe G.O., Rick M.E., Formentini E., Kovacs J.A. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 739—48.
24. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. Spondyloarthropathies. In: *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia et.: W.B. Saunders Co.; 2008: 969—1014.
25. Lauthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 92—9.
26. Walker U.A., Tyndall A., Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology.* 2008; 47 (7): 952—9.
27. Winchester R., Bernstein D.H., Fischer H.D. et al. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 19—26.
28. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 407—11.
29. Herman M., Neighart M., Gay S. et al. Retrovirus-associated rheumatic syndromes. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10: 347—54.
30. Winchester R., Itescu S. Rheumatological aspects of HIV infection. In: *Oxford Textbook of Rheumatology*. 1998; vol. 2: 906—26.
31. Sellam J., Bouvard B., Masson C., Rousiere M., Villoutreix C., Lacombe K. et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine.* 2007; 74 (2): 197—200.
32. Espinoza L.R., Aguilar J.L., Espinoza C.G. et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in human immunodeficiency virus infection — distinction from azidothymidine-induced myopathy. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 1991; 17: 117—29.

33. Bessen L.J., Greene J.B., Louie E., Seitzman P., Weinberg H. Severe polymyositis-like syndrome associated with zidovudine therapy of AIDS and ARC. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 708.
34. Miro O., Petrol E., Gebrian M. et al. Skeletal muscle studies in patients with HIV-related wasting syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1997; 150: 153—9.
35. Belzunegui J., Santisteban M., Gorordo M., Barastay E., Rodriguez-Escalera C., Lopez-Dominguez L. et al. Osteoarticular mycobacterial infections in patients with the human immunodeficiency virus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22: 343—5.
36. Louthrenoo W., Thamprasert K., Sinsanthana T. Osteoarticular penicilliosis marneffeii. A report of eight cases and review of the literature. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 1145—50.
37. Olive A., Salavert A., Manriquez M., Clotet B., Moragas A. Parotid lipomatosis in HIV positive patients: a new clinical disorder associated with protease inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 749.
38. Florence E., Schrooten W., Verdonck K., Dreezen C., Colebunders R. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 82—4.
39. Kordossis T., Paikos S., Amoni K. et al. Prevalence of Sjögren's-like syndrome in a cohort of HIV-1 positive patients: Descriptive pathology and immunopathology. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 691—5.
40. Calabrese L.H. Rheumatic aspects of acquired immunodeficiency syndrome. In: Klippel J.H., Dieppe P.A., eds. *Rheumatology*. Mosby Year Book; 1994: 1—4.

Поступила 08.05.14
Received 08.05.14

© ТИТОВ В.Н., 2014

УДК 615.272.4.036:616.13-004.6-084

ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Титов В.Н.

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552 Москва

Гиполипидемические препараты, несмотря на различие механизмов, действуют по единому алгоритму. Все они нормализуют рецепторное поглощение клетками полиеновых жирных кислот (ПНЖК), восстанавливают их функциональное, регуляторное и структурное действие. Атеросклероз — патология in vivo каждой из клеток, лишенных возможности активно поглощать ПНЖК. Атеросклероз — синдром дефицита в клетках ω -3 и ω -6 ПНЖК. Компенсаторный синтез гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) из эндогенной ω -9 C 20:3 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ненасыщенной ЖК наделяет их столь нефизиологическими свойствами, которые нарушают активность in vivo всех функциональных процессов, функцию клеток, формируя многоплановую клиническую картину патологии и атероматоз. Атеросклероз и атероматоз — это связанные, но разные процессы. Ни статины, ни иные гиполипидемические препараты плейотропного действия не оказывают. Они нормализуют активное поглощение клетками ПНЖК; вот они-то и проявляют плейотропную, присущую им in vivo активность. Ω -3 эйкозаноиды как пролифераторы перокси-сом окисляют избыточное количество экзогенной пальмитиновой кислоты. Гиполипидемическое действие инсулина реализовано в превращении всей синтезированной in vivo из глюкозы пальмитиновой ЖК в олеиновую. Гиполипидемические препараты — это не средство первичной профилактики гиперлипидемии и атеросклероза. Основой ее могут быть нормализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии и приведение качественного и количественного состава пищи (индукции субстратом) в соответствии с реальными, довольно ограниченными, функциональными возможностями Homo sapiens. В первичной профилактике гиперлипидемии и атеросклероза важная роль принадлежит также биологической функции интеллекта.

Ключевые слова: атеросклероз; гиполипидемические препараты, плейотропное действие, гиперлипидемия, никотиновая кислота.

Для цитирования: Клини. мед. 2014; 12: 19—29.

THE BASIS PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

Titov V.N.

Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow, Russia

Hypolipidemic drugs have a common algorithm of action despite differences in its mechanisms. They normalize interaction of cellular receptors with polyenic fatty acids (PFA), restore their functional, regulatory and structural action. Atherosclerosis is in vivo pathology of individual cells unable to incorporate PFA and a syndrome of ω -3 and ω -6 PFA deficiency. Compensatory synthesis of humoral mediators (eicosanoids). from endogenous unsaturated ω -9 C 20:3 dihomo- γ -linolenic (mead) FA imparts on them non-physiological properties and thereby affects in vivo activity of all functional processes and cellular functions, forms the multifaceted clinical picture of pathology and atheromatosis. Atherosclerosis and atheromatosis are related but different processes. Neither statins nor other hypolipidemic drugs exhibit pleiotropic action. They normalize active incorporation of PFA that possess intrinsic in vivo pleiotropic activity. Omega-3 eicosanoids act as peroxisome proliferators and oxidize excess palmitic acid. The hypolipidemic action of insulin is mediated through transformation of all palmitic FA synthesized from glucose into oleinic FA. Hypolipidemic drugs are unsuitable for primary prophylaxis of HLP and atherosclerosis that should be based on (a) normalization of biological function of trophology and biological reaction of exotrophy, (b) bringing (by substrate induction) qualitative and quantitative food composition in correspondence with real, rather limited functional capacity of Homo sapiens. Biological function of intellect plays an important role in primary prophylaxis of HLP and atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis; hypolipidemic drugs; pleiotropic action; hyperlipoproteinemia; nicotinic acid.

Citation: Klin. med. 2014; 12: 19—29. (In Russian)

Клиническое применение гиполипидемических препаратов, по данным мультицентровых протоколов, выявило замедление развития атеросклероза, атероматоза

и атеротромбоза (деструктивное воспалительное поражение интимы) коронарных артерий и улучшение прогноза острого коронарного синдрома [1]. Среди