РЕФЕРАТ

Вторичная иммунологическая недостаточность

2009

**ИММУНОДЕФИЦИТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

В последнее десятилетие достигнуты существенные успехи в изучении регуляторных основ иммунитета, а также избирательного влияния на него лекарственных веществ, подавляющих или в некоторых условиях усиливающих иммунный ответ. В настоящей работе рассматривается действие наиболее важных лекарственных препаратов, обычно используемых для системной иммунотерапии.

Стероиды

Функцию иммунной системы регулируют по меньшей мере четыре основных механизма: гормональный, цитокиновыи, опосредованный сетевыми взаимодействиями и антигенный. Глюкокор-тикоиды являются наиболее сильными естественными модуляторами иммунного ответа, оказывая выраженное влияние на большинство его стадий и компонентов. Помимо прямого гормонального действия на миграцию и функции иммунных клеток, стероиды оказывают сильный опосредованный эффект, существенно влияя на синтез цитокинов.

**Действие на клеточную миграцию.** Стероидные препараты вызывают резкие изменения в популяционном составе циркулирующих лейкоцитов. Этот эффект имеет место даже при использовании стероидов в низких дозах, например таких, какие применяют для создания их физиологических концентраций у адреналэктоми-рованных больных. Характер эффекта зависит от типа клеток.

Применение стероидов приводит к снижению числа циркулирующих лимфоцитов —.шмфоци-топении, максимальной через 4—6 ч после введения препарата; через 24 ч содержание этих клеток восстанавливается до нормального. При этом число В-клеток падает меньше, чем Т-клеток, а среди последних субпопуляция CD4+ уменьшается в большей степени, чем CD8+. Экспериментальные данные указывают на то, что происходит перераспределение этих клеток с их миграцией в костный мозг и селезенку.

Кроме того, применение стероидов вызывает моноцитопению, наиболее выраженную через 2 ч после введения препарата; через 24 ч число моноцитов в крови восстанавливается до нормального уровня. Однако в отличие от эффекта, оказываемого на лимфоциты, в данном случае при повторном ежедневном введении стероида содержание моноцитов существенно не меняется.

Лечение стероидами приводит также к возникновению нейтрофшши, частично обусловленной поступлением в кровь зрелых клеток из костного мозга и частично — их задержкой в циркуляции. После введения стероидов здоровым индивидам одновременно с нейтрофилией наблюдается быстрое и продолжительное падение числа циркулирующих в крови эозинофилов и базофилов.

Влияние **на клеточные функции.** Стероиды ингибируют активацию и пролиферацию Т-клеток, лишая их способности отвечать на ИЛ-1 и, следовательно, синтезировать ИЛ-2. В-клетки чувствительны к стероидам только на самых ранних стадиях своего созревания; на зрелые В-лимфоциты стероиды действуют слабо. Тем не менее при длительном введении высоких доз гормонов в определенной степени снижается содержание в крови иммуноглобулинов всех изотипов.

Стероиды ингибируют продукцию ИЛ-1 и ФИО моноцитами, но эффект действия цитокинов на фагоцитоз при этом не падает, а наоборот, может быть даже повышенным. Так, введение стероидов в низких дозах может усиливать связывание ИФуи последующую экспрессию молекул HLA-DR и Fc-рецептора. В то же время на функции полиморфноядерных лейкоцитов стероиды в фармакологических концентрациях не влияют, судя по хемотаксической, фагоцитарной и цитотоксической активности этих клеток.

**Действие на синтез цитокинов.** Как показывают исследования in vitro, стероиды в физиологических и фармакологических концентрациях ингибируют синтез цитокинов, однако не затрагивают существенно их функции. Более выражено влияние стероидов in vivo: после их введения наблюдается снижение продукции ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10, ФНОос и ЗЦг. Это может быть обусловлено различными механизмами." 1) связыванием с потенциальными глюко-кортикоид-чувствительными элементами в области промотора генов цитокинов; 2) ингибированием факторов активации транскрипции ИЛ-2, ИЛ-8 и ФНОос путем их прямого связывания или 3) ускоренным расщеплением мРНК. Основными следствиями этих эффектов являются угнетение активации Т-клеток, а также подавление активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы.

Циклофосфамид

Циклофосфамид, как и хлорамбуцил, относится к группе иммуномодулирующих агентов, действие которых основано на ковалентном алкилировании других молекул. Сам по себе циклофосфамид не обладает алкилирующими свойствами, однако они присущи многим его метаболитам: имея два активных участка, они перекрестно связывают цепи ДНК, препятствуя их расхождению во время деления клетки. Основной побочным эффект этого препарата — токсическое действие на костный мозг, поэтому при терапевтическом применении циклофосфамида необходимо постоянно контролировать число лейкоцитов.

**Действие на иммунную систему.** Циклофосфамид главным образом снижает число лимфоцитов и подавляет их функции, что особенно проявляется при ежедневном приеме препарата внутрь в низких дозах. На число полиморфноядерных клеток он действует незначительно. Пероральная терапия низкими дозами больше влияет на клеточный иммунитет, тогда как периодическое одноразовое введение большой дозы циклофосфамида в большей степени сказывается на антителообразовании. И у человека, и у экспериментальных животных после введения небольшой дозы этого препарата содержание В-лимфоцитов падает значительнее, чем Т-клеток; однако с повышением дозы циклофосфамида примерно одинаково уменьшается число клеток всех типов. Экспериментально установлено, что избирательное поражение С08-клеток при введении низких доз циклофосфамида сопровождается парадоксальным усилением некоторых функций, регулируемых этими клетками, в частности повышением продукции антител. Существующие данные об эффекте низких доз циклофосфамида, полученные в экспериментах, еще не позволяют говорить о том, что подобный же эффект может быть воспроизведен у человека в условиях клинического применения этого агента.

Поскольку эффект ииклофосфамида сказывается как на В-, так и на Т-клетках. он способен существенно подавлять и гуморальный, и клеточный иммунный ответ, что было установлено в экспериментах на животных и в исследованиях, проведенных на людях. Поэтому циклофосфа-мид можно с успехом применять для лечения аутоиммунных заболеваний и предотвращения отторжения аллогенных трансплантатов.

Азатиоприн

Этот препарат in vivo оказывает эффект за счет быстрого неферментативного превращения в 6-меркаптопурин и дальнейшего метаболизиро-вания до тиоинозиновой кислоты, которая конкурентно ингибирует обмен пуринов и включается в молекулу ДНК как ложное основание. Таким образом, основное действие азатиоприна состоит в ингибировании синтеза ДНК. В отличие от циклофосфамида, обладающего цитотоксическими свойствами, азатиоприн служит цитостатиче-ским агентом и действует лишь на делящиеся клетки, давая максимальный эффект при введении в ближайшие сроки после антигенного стимула. Аллопуринол, ингибитор ксантиноксида-зы, повышает эффективность азатиоприна в 4 раза, поэтому при лечении больных, которые получают аллопуринол по клиническим показаниям, например при подагре, дозу азатиоприна необходимо уменьшать до 25%.

**Действие на иммунную систему.** Азатиоприн обладает умеренным имуносупрессивным действием и вызывает не слишком сильное снижение числа Т- и В-клеток после продолжительного приема внутрь в дозах 2—3 мг/кг в сутки. По-видимому, он специфически действует на К- и НК-клетки, подавляя их активность. В дозах, применяемых в клинике, азатиоприн не влияет на гуморальный иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа, хотя лимфоциты больных, получавших препарат, отвечают сниженной реакцией на митоген лаконоса.

М и кофенол ат-мофетил

Этот препарат был разработан с целью избирательного воздействия на конечную стадию синтеза пуринов, которая специфична для лимфоцитов, пролиферируюших в ответ на антигенную стимуляцию. Таким образом, в отличие от азатиоприна и других аналогов нуклеозидов он не ингибирует функцию ферментов, репарирующих повреждения ДНК, и не включается в ДНК как ложный аналог пуринов. Микофенолат быстро гидролизуется in vivo с образованием активного метаболита — микофеноловой кислоты.

Действие **на иммунную систему.** Микофенолат блокирует пролиферативные Т- и В-клеточный ответы при введении в дозах, которые, видимо, не влияют на клетки других типов. Кроме того, он ингибирует гликозилирование молекул адгезии, играющих роль в миграции лейкоцитов через сосудистый эндотелий, и тем самым ограничивает развитие воспалительных реакций.

Метотрексат

Это соединение представляет собой структурный аналог фолиевой кислоты и блокирует метаболические процессы, протекающие с ее участием и необходимые для синтеза ДНК.

**Действие на иммунную систему.** В ряде работ приводятся данные о том, что применение метотрексата в течение трех месяцев вызывает значительное снижение уровня иммуноглобулинов всех изотипов, угнетая их синтез. Ни кратковременное, ни длительное применение этого препарата не вызывает соответственного изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Противовоспалительные свойства метотрексата связаны с тем, что он ингибирует дигидрофолат-редуктазу и тем самым вызывает высвобождение аденозина, который служит мощным ингибитором активированных полиморфноядерных лейкоцитов. Противовоспалительные свойства могут быть обусловлены и другими эффектами ме-тотрексата, в частности подавлением метаболизма арахидоновой кислоты, однако еще более сильное антивоспалительное действие проявляется в быстром падении таких показателей воспалительного процесса, как содержание С-реактив-ного белка и скорость оседания эритроцитов. Эти изменения возникают столь быстро, что не могут быть вызваны действием метотрек-сата на функции клеток иммунной системы или синтез иммуноглобулинов.

Циклоспорин, такролимус и рапамицин

Все три агента оказывают сложные по характеру эффекты на внутриклеточную передачу сигнала и, следовательно, функцию Т-клеток. Эти вещества связываются с цитоплазматическими белками иммунофилинами, обладающими пептидил-пролилизомеразной активностью. В результате связывания активность этих белков подавляется. Предположительно иммунофилины выполняют решающую роль в передаче сигналов с клеточной поверхности в ядро.

Циклоспорин связывается с белками одного из семейств иммунофилинов, циклофилинами, тогда как такролимус и рапамицин соединяются с FK-связывающими белками. Комплекс циклоспорин—циклофилин воздействует на серин-треонин-фосфатазу — белок, называемый каль-цинейрином. Комплекс рапамицина с FK-связы-вающим белком действует иначе. И циклоспорин, и такролимус блокируют пути передачи сигналов, связанные с повышением внутриклеточной концентрации свободного кальция, а также ингибируют активацию транскрипции генов цитокинов и других генов, важных для пролиферации и функционирования Т-клеток. Рапамицин блокирует Т-клеточную пролиферацию другим путем, ингибируя ИЛ-2-зависимые механизмы передачи сигналов, не связанные с изменениями концентрации кальция; на транскрипцию генов цитокинов он не влияет.

**Действие на иммунную систему.** Циклоспорин существенно подавляет ранние стадии пролиферации Т-клеток, индуцированной в смешанной культуре лимфоцитов, конка-навалином А или фитогемагглютинином. Кроме того, циклоспорин специфически действует на В-клетки: ингибирует их пролиферативнуюреакцию, вызванную антиглобулином, не влияет на пролиферацию, стимулированную липополиса-харидом, и угнетает антигенпрезентирующую функцию моноцитов и клеток Лангерганса. Таким образом, иммуносупрессивное действие циклоспорина, наиболее выраженное в отношении Т-лимфоцнтов, распространяется и на другие клетки иммунной системы. Такролимус действует, как считается, подобно циклоспорину, хотя эти агенты связываются с разными иммунофилинами. Рапамицин поражает также клетки негемо-поэтического происхождения; например, он ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки после ее повреждения при катетеризации; поэтому данный препарат может быть эффективен для предотвращения повторного стеноза после реконструкции сосудов. Рапамицин подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов на более поздних стадиях по сравнению с циклоспорином или такролимусом. поэтому его можно использовать совместно с этими агентами или же в тех случаях, когда к одному из них развивается рефрактерность.

ПИТАНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

На существование связи между питанием и устойчивостью к инфекциям указывают исторические сведения о распространении инфекционных заболеваний среди населения в голодные годы, а также клинические наблюдения и эпидемиологические данные. Как правило, иммунные реакции при недостаточном питании нарушают ся. Наиболее всего этот фактор влияет на пять форм иммунологической реактивности: клеточный иммунитет, фагоцитарную функцию, активность системы комплемента, секрецию антител и синтез цитокинов. По данным мировой статистики, истощение — это самая частая причина иммунодефицитных состояний.

Как социальное явление недостаточность питания наиболее широко распространена в экономически неблагополучных странах, а также среди бедных слоев населения индустриально развитых государств. Кроме того, во многих случаях дефицит питания возникает у больных как следствие разнообразных системных нарушений: опухолевых заболеваний, хронических почечных расстройств, ожогов, множественных травм, хронических инфекций. Вместе с тем парадоксальным образом ожирение и избыточное питание также ассоциированы с ослаблением иммунных реакций.

Недостаточность питания и инфекция

Недостаточность питания обычно утяжеляет течение инфекций, и наоборот, инфекционное заболевание усиливает расстройства, вызванные недостатком питания. Однако такая зависимость наблюдается не при всех инфекциях; на клиническое течение и конечный исход пневмонии, диареи, кори и туберкулеза дефицит питания действует благоприятно; при некоторых инфекционных заболеваниях эффект недостаточности питания минимален, а при таких, как грипп и ВИЧ-инфекция, характер питания оказывает лишь умеренное влияние.

Существует множество факторов, предрасполагающих к развитию инфекций при недостаточном питании. К ним относятся плохие санитарные условия, употребление загрязненных пищи и воды, отсутствие гигиенических навыков в питании и повседневной жизни, большая скученность в местах проживания.

Лимфоидные ткани

Лимфоидные ткани чрезвычайно чувствительны к отрицательным эффектам недостаточности питания. Масштаб и степень нарушения иммунных функций, возникаюшего при дефиците питательных веществ, зависят от ряда факторов, в том числе от скорости клеточной пролиферации, интенсивности синтеза белка и значения отдельных элементов питания в основных метаболических процессах. Для функционирования многих ферментов, играющих ключевую роль в иммунных реакциях, необходимо поступление в организм цинка, железа, витамина В6 и других микроэлементов и витаминов.

Выраженный признак недостаточности питания — это атрофия лимфоидной ткани. У детей раннего возраста чувствительным «барометром», отражающим характер питания, является тимус, и явное падение веса и объема этого органа у истощенных в результате плохого питания лиц получило название «пищевой тимэктомии». При гистологическом исследовании такого тимуса обнаруживается нарушение дольчатого строения, исчезновение границы между корковой и мозговой зонами, уменьшение содержания лимфоид-ных клеток. Тельца Гассаля при этом увеличены и находятся в состоянии дегенерации, некоторые из них кальцифицированы. Атрофия захватывает тимус-зависимые периартериолярные районы селезенки, а также паракортикальную область лимфатических узлов.

Белково-калорическая недостаточность питания

Умеренная или тяжелая БКНП сопровождается значительным угнетением клеточного иммунитета, на которое указывают снижение числа Т-хел-перов CD4+ и уменьшение соотношения клеток CD4+/CD8+. Эксперименты по совместному культивированию показывают, что при этом В-лимфоциты не получают достаточной Т-клеточной «помощи». Отмечено снижение способности лимфоцитов отвечать пролиферацией на митоген. Состояние незрелости циркулирующих Т-клеток выражается в повышенной активности лейкоцитарной дезоксинуклеотидил-трансферазы. В основе изменений числа и функций Т-клеток может лежать снижение активности тимулина. При иммунизации обычно применяемыми вакцинами наблюдается недостаточно высокая продукция секреторных антител IgA — возможная причина частых инфекционных поражений слизистых оболочек.

В условиях БКНП страдает фагоцитарная функция. Ослаблен процесс опсонизации, в основном в результате снижения уровня различных компонентов комплемента — СЗ, С5 и фактора В.

Поглощение микроорганизмов фагоцитами не изменяется, тогда как способность фагоцитарных клеток разрушать захваченные микробы нарушена. Снижена также продукция некоторых цитокинов, в частности ИЛ-2 и ФИО.

Кроме того, БКНП сопровождается изменением некоторых показателей врожденного иммунитета, втом числе незначительным уменьшением образования лиюцима. При недостаточности питания данного вида большое число бактерий связывается с эпителиальными клетками, что ухудшает заживление ран. Относительно качества и количества продуцируемой при БКНП слизи сведений крайне мало.

Отдельные элементы питания

Хорошо изучено заметное влияние, которое оказывает на иммунный ответ недостаток цинка. Оно состоит в ослаблении кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа, снижении соотношения клеток CD4+/CD8+, нарушении функций Т-клеток. Острым и патогномоничным признаком недостаточности цинка является уменьшение активности сывороточного тимули-на — нонаполипептида, содержащего цинк.

Железо представляет собой, образно говоря, обоюдоострое оружие: оно необходимо для роста большинства микроорганизмов и наряду с этим для активности железо-зависимых ферментов, обеспечивающих функции лимфоцитов и фагоцитов. Поэтому дефицит железа в целом ведет к уменьшению способности нейтрофилов уничтожать бактерии и грибы, к снижению реакции лимфоцитов на митогены и нарушению активности З К-клеток.

Селен и медь также играют роль в осуществлении иммунного ответа. По новейшим данным, вирусы могут мутировать и изменять свою вирулентность при инфицировании животных, в питании которых имеется дефицит этих элементов. Вирус Коксаки. выделенный от мышей с дефицитом селена, вызывал сильное поражение миокарда; по сравнению с вирусом введенного мышам исходного, авирулентного штамма, вирулентный вирус от дефицитных по селену мышей имел 6 нуклеотидных замен.

Недостаток витамина А неблагоприятно отражается на структуре эпителия, приводя к метаплазии клеток и повышенному связыванию бактерий. Уменьшается число некоторых субпопуляций лимфоцитов и снижается их реакция на митоген. Недостаток витамина В6 и фолата вызывает нарушения клеточного иммунитета, в особенности пролиферативной реакции лимфоцитов.

Ожирение и избыточное питание

У тучных людей и животных наблюдаются изменения различных типов иммунореактивности, включая цитотоксичность, активность НК-кле-ток и способность фагоцитов лизировать поглощенные бактерии и грибы. Причиной нарушений иммунного статуса может быть изменение содержания в организме отдельных микроэлементов, липидов и гормонов.

Некоторые питательные вещества при умеренно избыточном поступлении с пищей усиливают ряд иммунных реакций, в частности клеточный иммунитет. К таким элементам питания относятся витамин Е, витамин А, цинк и селен. Однако для большинства питательных веществ существует верхний предел потребления, превышение которого ведет к нарушению иммунных функций.

Клиническое значение питания

В настоящее время открыты новые возможности предупреждения первичных и вторичных инфекций у лиц из групп повышенного риска при помоши соответствующего режима питания. В больничных условиях пациенты в состоянии истощения подвергаются повышенному риску возникновения оппортунистических инфекций. Усиленное питание в этом случае повышает иммунитет и снижает вероятность развития таких осложнений, как сепсис и плохое заживление ран. Улиц пожилого возраста, для которого характерна повышенная чувствительность к респираторным инфекциям, пишевые добавки при употреблении в умеренном количестве улучшают иммунные реакции и, что еще более существенно, снижают частоту инфекций дыхательных путей, ограничивая тем самым необходимость применения антибиотиков. Кроме того, улиц, получающих пищевые добавки, при вакцинации развивается более эффективный иммунный ответ, чем в случае питания без пищевых добавок.

СПИД

Возбудителем СПИДа является вирус иммунодефицита человека, который передается половым путем, при гемотрансфузии или при введении препаратов крови, а также от больной матери ребенку в перинатальный период. Существуют два основных варианта вируса - ВИЧ-1 и ВИЧ-2, причем последний эндемичен для Западной Африки и, по-видимому, менее патогенен.

Более 80% инфицированных ВИЧ людей проживают в развивающихся странах, где в 80% случаев вирус передается половым путем. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2000 году общее число ВИЧ-инфицированных лиц на планете составит 30 млн., а число погибших от СПИДа достигнет 2 млн. в год.

Вирус

ВИЧ относится к вирусам, содержащим двухце-почечную РНК; диаметр его частицы составляет 100-120 нм. Основные гены ВИЧ — это gag, pol и env. Кроме того, несколько дополнительных генов служат для регуляции синтеза вирусных белков. Рецептором для ВИЧ является антиген CD4, который присутствует на Т-лимфоцитах CD4+ и клетках моноцитарно-макрофагального ряда. С молекулой CD4 связывается вирусный гликопротеин gpl20; в процессах последующего слияния вируса с клеткой и его интернализации, опосредуемых глико-протеином gp41, участвуют хемокиновые коре-цепторы.

Расстройства иммунных функций

Спектр этих расстройств весьма широк и включает нарушения активации клеток иммунной системы в результате прямого действия ВИЧ, а также истощение и дисфункцию субпопуляции Т-клеток CD4+, развивающиеся со временем и составляющие основную причину возникновения иммунодефицита. Каким образом вирус убивает клетки-мишени, еше не совсем ясно. Для объяснения предложены разные механизмы, в частности накопление РНК и неинтегрирован-ной ДНК в цитоплазме и внутриклеточное связывание CD4 с gpl20. Инфицированные клетки могут соединяться с неинфицированными в результате взаимодействия gp 120—CD4, при этом образуются гигантские многоядерные клетки и синцитий. Связываясь с поверхностью неинфи-цированных Т-клеток CD4+, gpl20 делает их также чувствительными к антителозависимой клеточной цитотоксической активности; инфицированные клетки могут уничтожаться gpl20-cрeцицичecкими цитотоксическими Т-лимфоцитами. Белки ВИЧ способны действовать как суперантигены, вызывая выраженну экспансию пула иммунокомпетентных клеток с его последующим истощением. Кроме того, ВИЧ может индуцировать апоптоз Т-клеток и вызывать повреждение клеточной мембраны и лизис при отпочковывании вирусных частиц с поверхности клетки.

Нарушения иммунных функций под влиянием ВИЧ состоят в истощении субпопуляции Т-клеток CD4+ и угнетении их реакций на антигены, митогены, аллоантигены и антитела анти-CD3 с параллельным снижением продукции ИЛ-2 и другими изменениями продукции цито-кинов. В результате этих нарушений утрачиваются способность цитотоксических Т-клеток к ВИЧ-специфичному ответу и некоторые анти-генпрезентирующие клеточные функции. При этом возрастает число активированных и ареак-гивных Т-клеток CD8+, повышается содержание р2-микроглобулина и неоптерина в сыворотке, происходит поликлональная В-клеточная активация с появлением В-лимфоцитов, невосприимчивых к действию Т-независимых В-клеточ-ных активаторов, возрастает образование аутоан-тител и иммунных комплексов.

Результаты модельных опытов по определению реакции вируса и Т-клеток CD4+, содержащихся в плазме крови, на антивирусную терапию показали, что среднее время полужизни вируса и инфицированных клеток в циркуляции составляет менее 2 сут. Ежедневно из инфицированных клеток высвобождаются 109— 1010 вирусных частиц и сходное число новых клеток подвергается инфицированию и погибает.

Клиническое течение заболевания

Первичная ВИЧ-инфекция может сопровождаться кратковременными расстройствами, напоминающими инфекционный мононуклеоз, с недомоганием, мышечными болями, припухлостью лимфатических узлов, фарингитом и сыпью. Происходит временное уменьшение числа периферических Т-клеток CD4+, повышение содержания Т-лимфоцитов CD8+ и содержания ВИЧ в плазме крови. С помощью им-муноферментного метода в период от 2 до 6 нед после инфицирования удается обнаружить антитела к сердцевинному и оболочечному белкам вируса. Хроническая инфекция не сопровождается клиническими проявлениями, однако примерно 33% больных имеют увеличенные лимфатические узлы. У половины инфицированных в течение 9—10 лет развивается СПИД.

На поздних стадиях заболевания отмечаются неспецифические симптомы общего характера: лихорадка, ночная потливость, диарея и потеря веса наряду с «минорными» явлениями, главным образом со стороны слизистых оболочек и кожи; например, у больных может возникать кандидоз ротовой полости, опоясывающий лишай, герпетические поражения аноректальной области и различные кожные инфекции. Часто эти расстройства служат предвестниками развития тяжелых оппортунистических инфекций и опухолей, которое и представляет собой собственно СПИД. К этому времени число Т-клеток CD4+ обычно становится меньше 200/мкл.

Наиболее часто встречающимся видом новообразований при СПИДе является саркома Калоши — многоочаговая опухоль эндотелиального происхождения. Широко распространяясь, опухоль поражает кожу, слизистые оболочки, внутренние органы и лимфатические узлы. С развитием опухоли ассоциирована инфекция, возбудителем которой является вирус герпеса человека 8, HHV8. Описано также возникновение у больных СПИДом В-клеточных лимфом, поражающих головной мозг, кишечник и костный мозг.

Оппортунистические инфекции развиваются большей частью в результате реактивации микробов, присутствующих в организме в латентном состоянии, и в некоторых случаях вследствие инфицирования микроорганизмами из внешней среды, с которыми человек постоянно контактирует. Эти инфекции трудно диагностировать, и лечение часто лишь подавляет их проявления, не приводя к полному выздоровлению. Для них характерно возникновение рецидивов, что делает необходимым проведение постоянной супрессивнон или поддерживаюшсй терапии; при этом применяются лекарственные препараты, опасные из-за своих побочных эффектов.

Главными объектами поражения при СПИДе являются три системы: дыхательная, пищеварительная и нервная. Обычная оппортунистическая инфекция при СПИДе — пневмония, и чаше всего ее вызывает Pneumocystis carinii. Однако возбудителями заболеваний легких могут быть и другие бактерии, включая Mycobacterium tuberculosis, а также грибы. Причиной расстройства глотания обычно является кандидоз, и, кроме того, возможны язвенные поражения пищевода, вызываемые цитомегаловиру-сом. У больных с потерей веса, страдающих диареей, чаще всего могут быть выделены патогенные простейшие, однако обнаруживаются также и энтеробактерии — Salmonella и Campylobacter.

Неврологические осложнения СПИДа обусловлены либо прямым действием на нервную систему ВИЧ и возбудителей оппортунистических инфекций, либо развитием лимфомы. Связанная со СПИДом деменция, первоначально диагностируемая у 10—20% больных с другими проявлениями СПИДа, теперь возникает реже благодаря применению более эффективных методов антивирусной терапии. Встречаются также заболевания спинного мозга и периферических нервов. Токсоплазмоз вызывает образование кист в головном мозге и расстройства неврологических функций. Гриб Cryptococcus neoformans может вызывать менингит. Ряд поражений нервной системы возникает под влиянием других инфекционных агентов: цитомегаловирус вызывает воспаление сетчатки, головного и спинного мозга и спинномозговых корешков, вирус полиомы, который инфицирует олигодендроциты в головном мозге, — возникновение быстро прогрессирующего летального демиелинизирующего заболевания — лейкоэнцефалопатии.

Противовирусная терапия

В 1987 г. для лечения ВИЧ-инфекции был предложен зидовудин, первый из полученных нуклеозидных аналогов — ингибиторов обратной транскриптазы. С того времени были достигнуты знаиительные успехи в разработке и применении других НИОТ, а также ненуклеозид-ных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеаз.

Монотерапия зидовудином на поздних стадиях заболевания снижает смертность в ближайшие сроки после начала лечения и задерживает про-грессирование болезни. Будучи применен в ранний период инфекции, этот препарат дает слабый и преходящий клинический эффект и не повышает выживаемость. В связи с этим были применены комбинации двух или большего числа терапевтических агентов в расчете на их аддитивный или синергичный эффект, а также с целью задержать развитие лекарственной резистентности; такую задержку может обеспечивать снижение частоты мутаций RT-гена или же возникновение обратных мутаций, которые могут приводить к утрате резистентности или делать вирус менее компетентным. Комбинация двух НИОТ снижала скорость прогрессирования СПИДа и смертность от него примерно на 40% в интервале от 1 до 3 лет по сравнению с монотерапией. Оказалось также клинически эффективным сочетан-ное применение НИОТ и ингибиторов протеаз. Использование других комбинаций, в состав которых входят и НИОТ, и ННИОТ, и ингибиторы протеаз, дает многообещающий противовирусный эффект вместе с резким кратковременным увеличением числа Т-клеток CD4+ — дополнительный фактор, улучшающий клиническое течение заболевания.

Остается неясным вопрос об оптимальном сроке начала терапии, однако большинство врачей считает, что лечение нужно начинать тогда, когда при повторном определении содержания С04+-клеток их число оказывается сниженным до 200—400/мл, а также во всех случаях, когда у больных возникают симптомы заболевания. Ориентиром может также быть уровень вирусной РНК в сыворотке крови. Необходимо указать, что даже монотерапия относится к дорогостоящим способам лечения, и это создает трудности для лечения больных СПИДом в развивающихся странах. Поскольку в настоящее время не имеется средств, излечивающих СПИД полностью, как нет и вакцины против этой инфекции, главным оружием в борьбе со СПИДом может быть профилактика, т. е. пропаганда здорового образа жизни и контроль за распространением инфекции