



ЕВРОПА

2 Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ

Редакторы

Ирина Ерамова

Срджан Матич

Моник Мюнз

Ключевые слова:

CLINICAL PROTOCOLS
AIDS-RELATED OPPORTUNISTIC INFECTIONS
HIV-INFECTIIONS - therapy
GUIDELINES
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen, Denmark

Кроме того, запрос на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на веб-сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Обложка: Soerine Hoffmann

Редактирование: Thomas Petruso, Misha Hoekstra

Верстка, оформление и производство: Phoenix Design Aid A/S — Denmark

Напечатано в Дании на бумаге, изготовленной без вреда для окружающей среды

Содержание

Сокращения	4
Благодарности	5
I. Общие принципы.....	6
II. Ведение пациентов с оппортунистическими инфекциями	7
1. Общие сведения	7
2. Первичное обследование	7
3. Консультирование по проблеме ОИ и другим состояниям	8
4. Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	9
5. Диагностика и лечение ОИ	10
5.1. Инфекции респираторного тракта.....	10
5.1.1. Бактериальные пневмонии.....	10
5.1.2. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями	12
5.1.3. Пневмоцистная пневмония	13
5.1.4. Пневмонии другой этиологии у лиц с иммунодефицитом	15
5.2. Инфекции желудочно-кишечного тракта.....	15
5.3. Кандидоз	16
5.4. Криптококковый менингит	19
5.5. Гистоплазмоз.....	20
5.6. Саркома Капоши (СК).....	21
5.7. Рак шейки матки	22
5.8. Другие злокачественные новообразования	23
5.8.1. Неходжкинская лимфома.....	23
5.8.2. Лимфома Беркитта.....	23
5.9. Инфекции нервной системы	24
5.9.1. Токсоплазмоз.....	24
5.9.2. Инфекция, вызванная ВПГ	25
5.9.3. Опоясывающий лишай (48)	27
5.9.4. Цитомегаловирусная инфекция.....	28
5.9.5. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр	29
III. Общие симптомы.....	30
1. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия у ВИЧ-инфицированных взрослых	30
2. Лихорадка	31
3. Потеря веса у ВИЧ-инфицированных взрослых.....	31
4. Хроническая диарея у ВИЧ-инфицированных взрослых	32
5. Поражения полости рта.....	32
6. Заболевания кожи и ногтей.....	33
6.1. Дерматомикозы	33
6.2. Онихомикозы	33
6.3. Себорейный дерматит	34
6.4. Чесотка.....	34
6.5. Стафилококковый фолликулит	35
6.6. Контагиозный моллюск.....	36
Библиография.....	37

Сокращения

АРВ	антиретровирусные
АРТ	антиретровирусная терапия
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
в/в	внутривенно
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
в/м	внутримышечно
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВСВИ	воспалительный синдром восстановления иммунитета
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИП	ингибиторы протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛЖВС	люди, живущие с ВИЧ/СПИДом
МАК	комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НСПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НХЛ	неходжкинская лимфома
ОИ	оппортунистическая инфекция
Пап-мазок	мазок, окрашенный по Папаниколау, для цитологического исследования
ПГЛ	персистирующая генерализованная лимфоаденопатия
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПЦП	пневоцистная пневмония
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СК	саркома Капоши
СМЖ	спинномозговая жидкость
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТМП/СМК	триметоприм/сульфаметоксазол
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦИН	цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс
СНОР	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон (схема химиотерапии)
ЕРОСН	этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин (схема химиотерапии)

Благодарности

Этот клинический протокол разработал и написал Christian Traeder (Vivantes Auguste-Victoria-Klinikum, Германия). Это один из 13 клинических протоколов по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для Европейского региона ВОЗ, выпущенных Европейским региональным бюро ВОЗ в 2006 г.

Редакторы и автор благодарят экспертов, принявших участие в рецензировании протокола и внесших свои комментарии: Keikawus Arastéh (Vivantes Auguste-Victoria Klinikum, Германия), Josip Begivac (University Hospital of Infectious Diseases, Хорватия), Volodimir Kurpita (WHO country office, Украина), Александр Полищук и Нина Саутенкова (Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания).

Особую благодарность мы выражаем сотрудникам Европейского регионального бюро ВОЗ Bente Drachmann, Nico Kerski, Jeffrey V. Lazarus и Andrea Nelsen, принимавшим участие в подготовке протокола на разных стадиях его создания.

Ирина Ерамова, Срджан Матич и Моник Мюнз
Программа по инфекциям, передаваемым половым путем/ВИЧ/СПИДу
Европейское региональное бюро ВОЗ

I. Общие принципы

- Выявление и лечение оппортунистических инфекций (ОИ) — обязательный элемент комплексной медицинской помощи пациентам с ВИЧ/СПИДом.
- Лечение должны получать *все* больные с ОИ, независимо от пола и социального положения, в том числе потребители инъекционных наркотиков (ПИН), работники коммерческого секса, заключенные, иммигранты и другие уязвимые группы населения. Решение о необходимости лечения принимается исключительно по медицинским показаниям.
- Во время медикаментозной профилактики или лечения ОИ лечение других сопутствующих заболеваний необходимо продолжать.

II. Ведение пациентов с оппортунистическими инфекциями

1. Общие сведения

Обусловленные ВИЧ-инфекцией ОИ перечислены в табл. 1.

Бактериальные инфекции	Грибковые инфекции	Вирусные инфекции	Инфекции, вызванные простейшими	Другие болезни
Туберкулез Инфекции дыхательных путей Кишечные инфекции Инфекции, вызванные атипичными микобактериями Бартонеллез	Кандидозный эзофагит Криптококкоз Гистоплазмоз Пневмоцистная пневмония Кокцидиоидомикоз	Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса Опоясывающий лишай Цитомегаловирусная инфекция Инфекция, вызванная герпесвирусом человека типа 8 (герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши) Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия Гепатиты В и С (у ВИЧ-инфицированных протекают тяжелее)	Токсоплазмоз Криптоспоридиоз Микроспоридиоз Изоспориаз Лейшманиоз	Саркома Капоши Неходжкинская лимфома Рак шейки матки Энцефалопатия Вакуолярная миелопатия

В Европейском регионе ВОЗ самыми распространенными являются следующие ОИ:

- туберкулез (ТБ);
- бактериальные инфекции;
- пневмоцистная пневмония (ПЦП);
- герпетические инфекции [включая, опоясывающий лишай (вирус варицелла-зостер), инфекции, вызванные вирусом простого герпеса типа 1 и 2 (ВПГ 1—2) и цитомегаловирусом (ЦМВ)];
- кандидозный эзофагит;
- криптококковый менингит;
- токсоплазмоз.

Реже встречаются следующие заболевания:

- инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАК);
- саркома Капоши (СК);
- неходжкинская лимфома (НХЛ);
- цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (ретинит, колит, энцефалит).

В зависимости от различных факторов (как связанных, так и не связанных с эпидемией ВИЧ-инфекции) порядок заболеваний в этом перечне может меняться.

2. Первичное обследование

Пациентам с неизвестным ВИЧ-статусом, у которых обнаружено заболевание из числа часто встречающихся при ВИЧ-инфекции, необходимо предложить тестирование на ВИЧ и консультирование. Врач должен объяснить пациенту причины, по которым ему предлагается пройти тестирование на ВИЧ, и важность полученного результата для правильного лечения. Однако пациент имеет право отказаться от тестирования.

Первичная оценка ВИЧ-статуса должна включать:

- дотестовое консультирование;
- серологическое исследование (как правило, ИФА или экспресс-методы) на антитела к ВИЧ с подтверждением полученного результата иммуоблоттингом;
- послетестовое консультирование (независимо от результата исследования включает информацию о снижении рискованного поведения);

При положительном результате тестирования проводят первичное клиническое обследование для определения стадии ВИЧ-инфекции и выявления сопутствующих заболеваний и состояний. Подробнее см. в Протоколе 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков*».

3. Консультирование по проблеме ОИ и другим состояниям

- Врачи и медсестры должны объяснять пациентам и их родственникам, что ВИЧ-инфекция — это хроническое заболевание, которое может сопровождаться ОИ.
- Необходимо проинформировать пациентов о том, что некоторые ОИ можно предупредить (табл. 2).
- Пациенты должны понимать важность ранней диагностики ОИ и необходимость обращения к врачу при подозрении на прогрессирование ВИЧ-инфекции.
- Необходимо рассказать о симптомах, которые могут указывать на ОИ и о которых следует сообщить лечащему врачу. К ним относятся:
 - ◊ одышка: ПЦП, ТБ, пневмония другого происхождения;
 - ◊ кашель: ПЦП, ТБ, пневмония другого происхождения;
 - ◊ кровохарканье: ТБ, пневмония другого происхождения;
 - ◊ неврологические нарушения: церебральный токсоплазмоз, церебральная лимфома или менингит/энцефалит;
 - ◊ потеря веса, лихорадка, ночная потливость: ТБ, атипичный микобактериоз, лимфома;
 - ◊ снижение остроты зрения: ретинит, вызванный ЦМВ;
 - ◊ боль при глотании: кандидозный эзофагит;
 - ◊ диарея: колит, вызванный ЦМВ, криптоспоридиоз, микроспоридиоз, сальмонеллез и др.;
 - ◊ сужение полей зрения (чтение газеты — хороший тест);
 - ◊ слабость в конечностях: церебральный токсоплазмоз;
 - ◊ любые изменения психического состояния или поведения, которые замечают друзья и/или родственниками пациента и которые могут быть признаком психических нарушений: герпетический менингит, токсоплазмоз, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и пр.);
 - ◊ поражения кожи или (чаще) слизистой ротовой полости: кандидоз («молочница») — может быть признаком неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ).
- Пациенты должны понимать важность наблюдения за проявлениями хронических заболеваний, которые у них имеются.
 - ◊ Пациенты с хроническим гепатитом должны дважды в год проходить УЗИ брюшной полости в связи с риском развития гепатоклеточной карциномы.
 - ◊ Пациенты с ТБ в анамнезе должны раз в год проходить рентгенологическое исследование грудной клетки.
- ◊ ВИЧ-инфицированные пациенты старшего возраста, страдающие ожирением и гипертонической болезнью и получающие АРТ с ингибиторами протеазы (ИП), должны проходить регулярные исследования для выявления возможных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и другие заболевания.
- Пациентов необходимо обеспечить графиком регулярных лабораторных и клинических и исследований. График может меняться при изменении состояния или появлении сопутствующих заболеваний.

Дополнительную информацию по консультированию см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков».

4. Профилактика ОИ у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Некоторые ОИ у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом (ЛЖВС), можно предупредить.
- Профилактика ОИ у ЛЖВС должна быть частью комплексной помощи, которая им предоставляется.
- Отмена первичной профилактики ОИ допустима в случаях, когда на фоне АРТ в течение 3—6 месяцев число лимфоцитов CD4 увеличивается до определенного уровня (например, для ПЦП >200/мкл, для токсоплазмоза >100/мкл, для инфекции, вызванной МАК >50/мкл). Отмена вторичной профилактики допустима при тех же условиях, однако требуется тщательное наблюдение за пациентом. Если число CD4 вновь падает ниже указанных уровней, профилактику возобновляют.

В табл. 2 обобщены самые современные рекомендации по профилактике ОИ.

Возбудитель	Показания	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Число лимфоцитов CD4 <200/мкл или кандидоз полости рта и глотки	ТМП/СМК (котримоксазол), 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 1 раз в сутки	<ul style="list-style-type: none"> • ТМП/СМК, 80/400 мг (1 таблетка с обычной дозой) внутрь 1 раз в сутки (1). • ТМП/СМК, 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница). • Дапсон, 50 мг внутрь 2 раза в сутки. • Дапсон, 100 мг внутрь 1 раз в сутки (2). • Пириметамин 50 мг + дапсон 50 мг + фолиевая кислота 15 мг 1 раз в сутки. • Пентамидин (ингаляции), 300 мг 1 раз в 3 недели (3). • Можно также использовать клиндамицин или атоваквон (4, 5)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Положительная проба Манту (диаметр папулы ≥5 мм) или недавний контакт с больным активным ТБ	Изониазид, 300 мг внутрь + пиридоксин 50 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 месяцев (6)	В географических областях с высоким распространением устойчивости к изониазиду, необходимы дальнейшие исследования для разработки альтернативных методов химиопрофилактики ТБ
<i>Toxoplasma gondii</i> (первичная профилактика)	Число CD4 <100/мкл	ТМП/СМК, 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 1 раз в сутки	<ul style="list-style-type: none"> • ТМП/СМК, 80/400 мг (1 обычная таблетка) внутрь 1 раз в сутки (7, 8). • Дапсон, 50 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин, 50 мг внутрь 1 раз в неделю + фолиевая кислота, 25 мг внутрь 1 раз в неделю
<i>Toxoplasma gondii</i> (вторичная профилактика)	Число CD4 <100/мкл	ТМП/СМК, 160/800 мг (1 таблетка с удвоенной дозой) внутрь 1 раз в сутки	Дапсон, 50 мг внутрь 1 раз в сутки + пириметамин 50 мг внутрь 1 раз в сутки + фолиевая кислота 15—25 мг 1 раз в сутки
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	Число CD4 <50/мкл	Азитромицин, 1200 мг внутрь 1 раз в неделю	Кларитромицин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки (9, 10)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Число CD4 <50/мкл	Флуконазол, 100—200 мг внутрь 1 раз в сутки (11)	

5. Диагностика и лечение ОИ

5.1. Инфекции респираторного тракта

- Инфекции нижних отделов респираторного тракта — самые распространенные рецидивирующие инфекции у ЛЖВС, обычно угрожающие жизни пациента. Возбудители этих инфекций — бактерии, реже вирусы и грибы.
- Бактериальные пневмонии, которые могут диагностироваться уже на ранней стадии ВИЧ-инфекции, хорошо поддаются лечению антибиотиками (12).
- ВИЧ-инфицированные пациенты особенно подвержены инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, в частности *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (13).
- В дальнейшем, по мере угнетения иммунной системы, могут развиваться ОИ, поражающие легкие, наиболее серьезной из которых является ТБ легких.
- По мере ослабления клеточного иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией могут развиваться такие опасные для жизни ОИ, как ПЦП и тяжелые пневмонии, вызванные вирусами и другими грибами. В табл. 3 суммированы заболевания респираторного тракта, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией.

Инфекции	Возможные осложнения^а
Бактериальные	
Пневмококковая пневмония	Эмпиема плевры ^б , плевральный выпот, абсцесс легкого
Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>	Плевральный выпот ^б , абсцесс легкого, эмпиема плевры
Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Эмпиема плевры ^б , плевральный выпот
Стафилококковая пневмония	Абсцесс легкого ^б , эмпиема плевры, плевральный выпот
ТБ легких	Перикардиальный выпот, абсцесс легкого, эмпиема плевры, плевральный выпот
Пневмония, вызванная МАК	Редко: абсцесс (чаще при синдроме восстановления иммунитета)
Вирусные	
ЦМВ-инфекция	Пневмонит ^б (высокая летальность)
ВПГ-инфекция	Пневмонит ^б (высокая летальность)
Грибковые	
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Пневмоторакс
Криптококкоз	
Гистоплазмоз	
Аспергиллез	Абсцесс легкого
Другие заболевания	
Саркома Капоши	Плевральный или перикардиальный выпот
Лимфомы	Плевральный или перикардиальный выпот
Карцинома (не связана с ВИЧ-инфекцией)	Перикардиальный выпот
^а Осложнения перечислены в порядке убывания частоты. ^б Самые частые осложнения.	

5.1.1. Бактериальные пневмонии

- Бактериальные инфекции нижних отделов респираторного тракта широко распространены в общей популяции, но у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом они встречаются чаще и протекают тяжелее.
- Самый распространенный возбудитель — *Streptococcus pneumoniae*.
- Пациенты с бактериальной пневмонией жалуются на кашель и лихорадку, часто на боль в груди, затрудненное или учащенное дыхание.

- При рентгенологическом исследовании можно выявить типичные признаки долевой пневмонии или бронхопневмонии; иногда выявляются атипичные инфильтративные изменения или изменения не обнаруживаются.

Диагностика

Диагноз пневмонии обычно ставится на основании клинической картины и данных рентгенологического исследования, которое позволяет выявить:

- долевые или очаговые участки затемнения;
- диффузную инфильтрацию;
- нетипичные изменения, включая каверны.

Лечение

- Если состояние пациента не слишком тяжелое и нет подозрения на ПЦП, лечение можно проводить в домашних условиях. Рекомендации по лечению приведены в табл. 4 и 5 ниже.

Таблица 4. Антибиотики первого ряда для лечения бактериальной пневмонии				
Антибиотик	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Амоксициллин (если возможна устойчивость к пенициллину/ампициллину, эти препараты назначают с ингибитором β -лактамазы)	500—1000 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7 суток или больше (до выздоровления)
<i>или</i>				
Эритромицин	500 мг	4 раза в сутки	Внутрь	7 суток
<i>или</i>				
Кларитромицин	500 мг	2 раза в сутки	Внутрь	7 суток
<i>или</i>				
Азитромицин	500 мг	1 раз в сутки	Внутрь	3—4 суток
<i>или</i>				
Фторхинолон, активный в отношении пневмококков (например, моксифлоксацин)	400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток
<i>или</i>				
Доксициклин	100 мг	2 раза в сутки	Внутрь	7 суток

- Если в течение 72 часов лечения препаратами первого ряда состояние пациента не улучшается (сохраняются лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка), необходима госпитализация и лечение антибиотиками второго ряда (табл. 5). Некоторым пациентам требуются ингаляции кислорода (в этом случае должно возникать подозрение на ПЦП).
- Тяжелобольным показана немедленная госпитализация.

Таблица 5. Антибиотики второго ряда для лечения бактериальной пневмонии				
Антибиотик	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Цефтриаксон	2 г	1 раз в сутки	В/в*	7 суток
+				
эритромицин	500 мг	4 раза в сутки		
<i>или</i>				
Ампициллин + сульбактам	1500 мг	3 раз в сутки	В/в	7 суток
+				
эритромицин	500 мг	4 раза в сутки		
<i>или</i>				
Фторхинолон, активный в отношении пневмококков (например, моксифлоксацин)	400 мг	1 раз в сутки	В/в, внутрь	7 суток
<i>или</i>				
Хлорамфеникол (если недоступны другие препараты)	12,5 мг/кг (в пересчете на основание)	4 раза в сутки	В/в	7 суток

* в/в - внутривенно

- Если лечение не помогает, необходимо исключить ПЦП и ТБ. «Золотой стандарт» диагностики — бронхоальвеолярный лаваж с выделением возбудителя до начала антибактериальной терапии (14). Целесообразно использовать также посев крови; частота выявления пневмококков с помощью этого метода выше и можно повторить посев до 5 раз.

5.1.2. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Инфекции, вызванные комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАК или МАИ), встречаются реже, чем другие ОИ. Для них характерны:

- лихорадка;
- потеря веса;
- ночная потливость;
- диарея;
- слабость.

МАК обнаруживаются в крови и выделениях пациента. Подтверждает диагноз выявление кислотоустойчивых бактерий в стерильных в норме жидкостях и тканях (в крови, СМЖ, биоптатах костного мозга и печени) .

Диагностика

- Основной метод диагностики — посев крови на специальную среду.
- У пациентов с клиническими проявлениями инфекции концентрация микобактерий в крови так велика, что посеvy крови почти всегда оказываются положительными.
- Поскольку при диссеминированных инфекциях, вызванных атипичными микобактериями, часто страдают печень и костный мозг, возбудителей можно обнаружить в биоптатах этих органов, окрашенных по Цилю—Нильсену.
- Биопсия печени позволяет поставить предположительный диагноз и выиграть время.

Лечение

Таблица 6. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями				
Антибиотик	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда (15, 16)</i>				
Кларитромицин	500—1000 мг	2 раза в сутки	Внутрь	6 месяцев; продолжительность лечения зависит от состояния пациента
+				
этамбутол	15 мг/кг	1 раз в сутки	Внутрь	6 месяцев; продолжительность лечения зависит от состояния пациента
+				
рифабутин	300—450 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6 месяцев; продолжительность лечения зависит от состояния пациента
<i>Другие препараты, активные в отношении МАК^а</i>				
Азитромицин	500—1200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6 месяцев
Ципрофлоксацин	500 мг	2 раза в сутки	Внутрь	6 месяцев
Амикацин	15 мг/кг/сут или	1 раз в сутки	В/в	Не более 4 недель
	7,5 мг/кг/сут	2 раза в сутки	В/в	
^а Рифампицин неэффективен в отношении МАК.				

- Если на фоне лечения состояние пациента улучшается, а препараты хорошо переносятся, можно начать АРТ.
- Обычно АРТ начинают через 4—6 недель после начала лечения инфекции, вызванной МАК. Через 6 месяцев, при условии, что число лимфоцитов CD4 >100/мкл, дозы антибиотиков можно уменьшить или перейти на поддерживающую терапию (вторичная профилактика).
- Отмена вторичной профилактики допустима при условии, что число лимфоцитов CD4 остается достаточно высоким и стабильным на протяжении более 3—6 месяцев.
- Необходимо продолжать лечение и вторичную профилактику инфекции, вызванной МАК, в течение 6 месяцев для достижения эффективности терапии и предупреждения рецидивов.
- Важно начинать лечение с антибактериальной терапии, для того чтобы не спутать побочные эффекты антибиотиков с побочными эффектами АРВ-препаратов.
- Под действием АРТ возможно развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) и обострение инфекции, вызванной МАК. Подробнее см. в Протоколе 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков», разделы «Клиническая неэффективность лечения» и «Воспалительный синдром восстановления иммунитета».

5.1.3. Пневмоцистная пневмония

- ПЦП — распространенная ОИ, ассоциирующаяся с ВИЧ-инфекцией. Возбудитель — грибок *Pneumocystis jirovecii* (прежнее название — *Pneumocystis carinii*).
- Типичные жалобы — кашель, одышка и лихорадка.
- В некоторых случаях при физикальном исследовании признаков поражения легких не обнаруживается.
- У пациентов с ПЦП часто наблюдаются признаки дыхательной недостаточности: одышка и цианоз.

- ПЦП может протекать очень тяжело и в отсутствие своевременного и правильного лечения приводить к смерти.

Диагностика

- Диагноз часто ставится по клиническим симптомам, которые обнаруживаются у ВИЧ-инфицированного пациента: лихорадка, дыхательная недостаточность, иногда цианоз.
- У пациента может быть сухой кашель, однако диагностическим признаком считают одышку при отсутствии или слабых признаках поражения легких при физикальном исследовании.
- Настораживающие рентгенологические изменения:
 - ◊ гомогенные затемнения (по типу матового стекла) в нижних частях обоих легких (обнаруживаются не всегда);
 - ◊ очаговые затемнения в обоих легких, сходные с таковыми при бактериальной пневмонии и ТБ.
 - ◊ У значительной части пациентов с подтвержденным диагнозом ПЦП рентгенологические признаки поражения легких отсутствуют.
- «Золотой стандарт» диагностики — исследование бронхоальвеолярного лаважа (14). Диагноз подтверждается при обнаружении цист *Pneumocystis jirovecii* в мокроте, выделенной при усиленном кашле, или аспирате, полученном при бронхоальвеолярном лаваже.
- Если бронхоскопия недоступна, диагноз ПЦП подтверждает ухудшение показателей функции внешнего дыхания и газов артериальной крови.
- Лечение следует начинать немедленно после постановки диагноза.

Лечение

Лечение проводится в условиях стационара. Может потребоваться поддерживающая терапия, в частности ингаляции кислорода. Схемы лечения приведены в табл. 7 и 8 ниже.

Антимикробные препараты	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
ТМП/СМК	240/1200 (при массе тела ≤60) и 320/1600 (при массе тела >60)	4 раза в сутки	Внутрь, в/в	21 день

Антимикробные препараты	Доза	Частота приема	Путь введения	Продолжительность лечения
Клиндамицин	600 мг	4 раза в сутки	Внутрь, в/в	21 день (17)
+				
примахин	15 мг	2 раза в сутки	Внутрь	
<i>или</i>				
Пентамидин (вместе с антибиотиками широкого спектра действия для профилактики бактериальной суперинфекции, напр., ампициллин + сульбактам в течение 10 суток)	4 мг/кг в/в 1 раз в сутки; через 5 дней лечения дозу уменьшают до 2 мг/кг (18)	1 раз в сутки	В/в	21 день

- При тяжелой пневмонии назначают преднизолон 80—250 мг в сутки внутрь или в/в в течение 1—2 недель (уменьшает интерстициальный отек легких).
- В тяжелых случаях можно использовать комбинированную терапию (например, ТМП/СМК и пентамидин); согласно нескольким сообщениям с описанием случаев,

эта схема ассоциировалась с высоким риском токсичности. При тяжелой пневмонии может потребоваться искусственная вентиляция легких или ингаляции кислорода (при $\text{SaO}_2 < 92\%$).

Необходимо следить за побочными эффектами; возможны нарушения со стороны почек (оба препарата), поджелудочной железы (пентамидин), костного мозга (ТМП/СМК). Оценка лабораторных показателей должна проводиться 2 раза в неделю.

После купирования острых проявлений ПЦП:

- необходимо продолжать вторичную профилактику ПЦП с использованием ТМП/СМК в дозе 160/800 мг внутрь 1 раз в сутки в течение продолжительного времени;
- профилактику можно отменить, когда число лимфоцитов CD4 у пациента продолжает оставаться стабильным на уровне $>200/\text{мкл}$ в течение, по крайней мере, 3 месяцев.

5.1.4. Пневмонии другой этиологии у лиц с иммунодефицитом

- К возбудителям пневмонии относятся также вирусы и другие грибы. Эти инфекции трудно диагностировать без соответствующего лабораторного оборудования и трудно лечить.
- Возбудителями вирусной пневмонии могут быть ВПГ, вирус опоясывающего лишая (вирус варицелла-зостер) и ЦМВ.
- Кроме ПЦП возможны пневмонии, вызванные другими грибами: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus* spp.

Диагностика

- При неэффективности стандартного лечения пневмонии антибиотиками следует заподозрить ТБ легких или пневмонию, вызванную вирусами, грибами или простейшими.
- Для уточнения возбудителя требуются специальные лабораторные исследования:
 - ◊ определение сверхраннего антигена ЦМВ (pp65) в крови или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже;
 - ◊ ПЦР для выявления герпесвирусов (ЦМВ, ВПГ 1 и 2, вируса опоясывающего лишая, вируса Эпштейна—Барр, герпесвирусов человека типа 6 и 8);
 - ◊ посев на специальные среды для медленно растущих возбудителей, в частности *Nocardia* spp.
- В ходе диагностики необходимо тесное сотрудничество лечащего врача и микробиолога.

Лечение

Выбор препаратов зависит от возбудителя инфекции, например при пневмонии, вызванной ЦМВ, назначают фоскарнет, при нокардиозе — длительный курс антибактериальной терапии (8 недель).

5.2. Инфекции желудочно-кишечного тракта

- Инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у ЛЖВС могут быть вызваны:
 - ◊ ВИЧ (непосредственное воздействие вируса на ЖКТ);
 - ◊ бактериями;
 - ◊ грибами;
 - ◊ вирусами;
 - ◊ простейшими;
 - ◊ паразитами.

- Иногда проблемы могут возникать из-за атрофии кишечных ворсинок, обычно приводящей к нарушению всасывания.
- Самая распространенное проявление поражения ЖКТ — диарея, которая может иметь острое, подострое или хроническое течение.
- Хроническая диарея наблюдается у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (СПИД) и часто является причиной смерти.
- Острая диарея приводит к обезвоживанию, несмотря на соответствующее лечение
- Кровотечение или примесь крови в кале указывают на дизентерию, вызванную шигеллами, или на амебную дизентерию.
- Другие нарушения со стороны ЖКТ у ЛЖВС:
 - ◊ плохой аппетит;
 - ◊ тошнота;
 - ◊ рвота;
 - ◊ нарастающая потеря веса.

В табл. 9 суммированы клинические характеристики, методы диагностики и лечения инфекций ЖКТ, которые часто наблюдаются у ЛЖВС.

Таблица 9. Инфекции ЖКТ, часто встречающиеся у ЛЖВС		
Инфекция	Клиническая картина и диагностика	Лечение
Сальмонеллез (кроме <i>Salmonella typhi</i> и <i>paratyphi</i>)	Лихорадка, боль в животе, диарея (иногда с примесью крови), похудание, потеря аппетита, гепатоспленомегалия. Диагностика: посев крови или кала	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки, >2 недель (19)
Шигеллез	Лихорадка, боль в животе, диарея с примесью крови. Диагностика: посев крови или кала	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней <i>или</i> Налидиксовая кислота 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7—10 дней <i>или</i> ТМП/СМК 160/800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней
Криптоспоридиоз	Водянистая диарея, потеря аппетита, нормальная температура тела. Диагностика: микроскопическое исследование кала	Паромомицин 1 г внутрь 2 раза в сутки + азитромицин 600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 4 недель <i>затем</i> только паромомицин в течение 8 недель (20, 21). Лечение часто неэффективно (22).
Микроспоридиоз	Водянистая диарея, потеря аппетита; нормальная температура тела. Диагностика: микроскопическое исследование кала	Альбендазол 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 4 недель; <i>Если неэффективно:</i> Мебендазол 200 мг внутрь 3 раза в сутки (хотя альбендазол обычно бывает эффективнее мебендазола) (23)

5.3. Кандидоз

- *Candida albicans* колонизирует ЖКТ людей обоих полов. *C. albicans* обнаруживается в микрофлоре влагалища примерно у трети здоровых женщин.
- У женщин с вагинальным кандидозом могут наблюдаться выделения из влагалища и зуд в области вульвы и влагалища.
- У мужчин с генитальным кандидозом развивается баланит или баланопостит, сопровождающиеся выделениями из-под крайней плоти и зудом в области полового члена и крайней плоти.
- Кандидоз полости рта («молочница») проявляется воспалением слизистой и появлением плотно прилегающих к ней белых бляшек.

- *Candida albicans* может вызывать поражение кожи — дерматит, сопровождающийся зудом.
- При выраженном иммунодефиците кандидоз полости рта может распространяться на пищевод.
- Поражение бронхов и диссеминированная инфекция встречаются редко.

Симптомы

- Кандидоз полости рта включает поражение слизистой оболочки:
 - ◊ щек;
 - ◊ языка;
 - ◊ ротоглотки;
 - ◊ десен;
 - ◊ твердого и мягкого неба.
- Возможно бессимптомное течение; иногда пациенты жалуются на жжение во рту во время еды.
- Некоторые пациенты могут жаловаться на появление белых бляшек на слизистой рта.
- При кандидозном эзофагите появляются жалобы на:
 - ◊ боль при проглатывании пищи;
 - ◊ боль за грудиной;
 - ◊ повышенное слюноотечение.

Лица, у которых чаще всего наблюдается кандидоз:

- здоровые беременные женщины и здоровые женщины, принимающие пероральные контрацептивы;
- здоровые новорожденные, особенно недоношенные;
- пациенты, получающие длительные курсы антибиотиков широкого спектра действия;
- пациенты, получающие стероидные гормоны;
- пациенты, страдающие сахарным диабетом;
- лица с врожденным или приобретенным иммунодефицитом;
- ослабленные и истощенные пациенты;
- пациенты с тяжелыми нарушениями питания;
- онкологические пациенты, а также пациенты, получающие лучевую или химиотерапию.

Диагностика

- Диагноз кандидоза ротоглотки ставится на основании клинической картины и результатов микроскопии соскоба со слизистой полости рта.
- При осмотре обнаруживаются покраснение и воспаление слизистой с белыми бляшками или без них.
- Может быть воспалена слизистая неба, глотки, десен, языка и щек; язык становится красным, сосочки сглажены.
- Подтверждение диагноза с помощью биопсии пораженных тканей необходимо только при кандидозном эзофагите и при подозрении на аспергиллез легких.
- Для кандидозного эзофагита характерны:
 - ◊ боль при глотании;
 - ◊ боль в груди, которая усиливается при глотании.
- Диссеминированный кандидоз проявляется лихорадкой и симптомами со стороны пораженного органа (например, слепота при поражении глаз).

Лечение

- Лечение локализованного кандидоза начинают с относительно недорогих препаратов для местного применения — нистатина, миконазола или клотримазола.
- При диссеминированном кандидозе, а также при неэффективности местного лечения назначают противогрибковые средства для системного применения - кетоконазол, флуконазол, итраконазол, амфотерицин В.

- При лечении кандидоза у пациентов, получающих заместительную терапию метадон, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия метадона с флуконазолом, итраконазолом и кетоконазолом (см. табл. 4 в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).

Таблица 10. Лечение кандидоза полости рта				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Препараты первого ряда (24)				
Миконазол	Таблетки для рассасывания	1 раз в сутки	Таблетку держат за щекой до полного рассасывания	7 суток
<i>или</i>				
Флуконазол	100 мг	2 раза в сутки в течение 3 дней, затем 1 раз в сутки в течение 4 дней	Внутрь	7 суток
Препараты второго ряда (25)				
Итраконазол	200—400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток

Таблица 11. Лечение кандидозного вульвовагинита				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Препараты первого ряда				
Флуконазол	100 мг	Однократно	Внутрь	Однократно
Клотримазол	500 мг	Однократно	Интравагинально	Однократно
Препараты второго ряда				
Кетоконазол	200 мг	2 раза в сутки	Внутрь	3 суток
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	7 суток
Поддерживающая терапия				
Нистатин	2—4 млн ед.	2 раза в сутки	Внутрь	10 суток
<i>или</i>				
Флуконазол	50—200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	10 суток
Препараты третьего ряда				
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	В зависимости от ответа на лечение, в среднем 7—10 суток
Итраконазол	100 мг	1 раз в сутки	Внутрь	В зависимости от ответа на лечение, в среднем 7—10 суток

Таблица 12. Лечение кандидозного эзофагита и диссеминированного кандидоза				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Препараты первого ряда				
Кетоконазол	200—400 мг	2 раза в сутки	Внутрь	21 день
<i>или</i>				
Флуконазол (эффективнее кетоконазола)	200—400 мг, через 3 суток (в зависимости от клиники) дозу можно снизить до 100 мг	1 раз в сутки	Внутрь, в/в	14 суток
Препараты второго ряда				
Амфотерицин В	0,3—0,5 мг/кг		В/в	10—14 суток
<i>или</i>				
Итраконазол	200—400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	2 недели

- Пациентам с кандидозным эзофагитом может потребоваться длительная поддерживающая терапия флуконазолом (50—100 мг), итраконазолом (100 мг) или кетоконазолом (200 мг); все препараты принимают внутрь 1 раз в сутки.
- Если лечение неэффективно, следует заподозрить ВПГ- или ЦМВ-эзофагит и направить пациента на эзофагоскопию.
- *Candida glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis* могут быть устойчивы к флуконазолу. Необходимо культуральное исследование образцов; можно уточнить чувствительность выделенного возбудителя к препарату и назначить амфотерицин В. Существуют новые препараты, такие как вориконазол, позаконазол и каспофунгин, активные в отношении всех патогенных грибов, включая *Aspergillus* spp. Устойчивость к ним встречается редко. Однако все эти препараты очень дорогие. Вориконазол может взаимодействовать с АРВ-препаратами; его нельзя назначать пациентам, принимающим эфавиренз или ритонавир. Пациенты, получающие ИП и вориконазол должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы не пропустить возможные побочные эффекты (26).

5.4. Криптококковый менингит

- Менингит — самое частое проявление криптококкоза. Легочный и диссеминированный криптококкоз встречаются реже.
- Криптококковый менингит — распространенное у ЛЖВС системное заболевание, вызванное грибами .
- **Без лечения средняя продолжительность жизни пациентов с криптококковым менингитом может составлять меньше месяца.**

Диагностика

Диагностика криптококкового менингита не представляет сложности. Обычно наблюдаются головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц и/или симптомы поражения черепных нервов; возможна потеря сознания вплоть до комы. Однако иногда признаки воспаления мозговых оболочек, например лихорадка и ригидность затылочных мышц, отсутствуют. Возбудителя можно обнаружить при микроскопии осадка, полученного после центрифугирования СМЖ (окраска тушью).

- В мазке видны дрожжевые клетки, покрытые толстой капсулой.
- Другой метод диагностики — посев СМЖ для получения культуры криптококков.
- Ценный диагностический метод — выявление криптококкового антигена в крови или СМЖ.

Лечение

Таблица 13. Лечение при криптококковом менингите				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда (27)</i>				
Амфотерицин В +	0,7—1,0 мг/кг 25 мг/кг	1 раз в сутки 4 раза в сутки	В/в В/в	14 дней
<i>затем</i>				
флуконазол	400 мг	1 раз в сутки	Внутрь	По крайней мере, 10 недель
<i>затем</i>				
флуконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	Пожизненно
<i>Препараты второго ряда</i>				
Амфотерицин В +	0,7—1,0 мг/кг	1 раз в сутки	В/в	6—10 недель
5-фторцитозин	25 мг/кг	4 раза в сутки	В/в	
<i>или</i>				
Амфотерицин В	0,7—1,0 мг/кг	1 раз в сутки	В/в	6—10 недель
<i>или (в легких случаях)</i>				
Флуконазол	400—800 мг	1 раз в сутки	Внутрь	10—12 недель
<i>затем</i>				
флуконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	Пожизненно

Вторичная химиопрофилактика или поддерживающая терапия

- Необходима пожизненная вторичная химиопрофилактика; для этого можно использовать флуконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки.
- Альтернативный препарат для долговременной вторичной химиопрофилактики — итраконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки пожизненно.
- Конкретных доказательств в пользу продолжения или прекращения профилактики после улучшения функции иммунной системы ($CD4 > 200$ /мкл) пока нет.
- При лечении пациентов, получающих заместительную терапию метадон, необходимо помнить о взаимодействии флуконазола и метадона (см. табл. 4 в Протоколе 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь»).

5.5. Гистоплазмоз

Гистоплазмоз — редко встречающаяся острая или хроническая инфекция, вызванная вдыханием спор гриба *Histoplasma capsulatum*.

- Риск заболевания зависит от состояния иммунной системы и количества попавшего в организм возбудителя.
- Для предотвращения диссеминированного гистоплазмоза важна сохранность клеточного иммунитета. Острый гистоплазмоз по клинической картине напоминает грипп:
 - ◇ лихорадка;
 - ◇ потеря аппетита;
 - ◇ артралгия;
 - ◇ миалгия;
 - ◇ сухой кашель;
 - ◇ боль в груди.
- У лиц с ослабленным иммунитетом вскоре после первых проявлений заболевания происходит диссеминация инфекции. Диссеминированный гистоплазмоз проявляется:

- ◊ потерей веса;
- ◊ поражениями на слизистой рта и коже;
- ◊ легочными симптомами;
- ◊ увеличением печени, селезенки и лимфатических узлов.
- На слизистой рта могут появляться некротизированные язвы с приподнятыми краями. Возможна перфорация твердого неба и значительное разрушение мягких тканей.

Диагностика

Диагноз ставится на основании клинической картины и подтверждается получением культуры гриба или гистологическим исследованием биоптата пораженных тканей.

- При рентгенологическом исследовании грудной клетки в острой стадии гистоплазмоза можно обнаружить:
 - ◊ увеличение прикорневых лимфоузлов;
 - ◊ рассеянные инфильтраты;
 - ◊ узлы в нижних отделах легких.
- Разработаны тесты, основанные на исследовании крови, и кожные пробы, однако широкого применения эти методы не нашли.

Лечение

При нормальном состоянии иммунной системы острый гистоплазмоз проходит самостоятельно и лечения не требует. Схема лечения пациентов с ослабленным иммунитетом приведена в табл. 14.

Таблица 14. Лечение гистоплазмоза				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Амфотерицин В	0,7—1,0 мг/кг	1 раз в сутки	В/в	10 дней
<i>Источник:</i> Johnson et al., 2002 (28)				

Вслед за первичным курсом проводят продолжительное лечение (в течение 3 месяцев после восстановления уровня CD4 >100/мкл) одним из следующих препаратов:

- ◊ итраконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки;
- ◊ флуконазол, 200 мг внутрь 2 раза в сутки;
- ◊ амфотерицин В, 1 мг/кг в/в 1 раз в неделю.

Альтернативная схема: итраконазол, 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 3 суток, затем по 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 12 недель (во время еды, запивать кислым напитком).

5.6. Саркома Капоши (СК)

- Возбудителем СК является герпесвирус человека типа 8, также известный, как вирус герпеса, ассоциированный с СК.
- Все пациенты с подозрением на СК должны быть обследованы онкологом и при необходимости направлены в онкологическую клинику.
- У ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом СК протекает тяжелее, с тенденцией к диссеминации и быстрее прогрессирует по сравнению с эндемической формой заболевания и лиц, не инфицированных ВИЧ.

Диагностика

Диагноз ставят на основании клинической картины и подтверждают при гистологическом исследовании биоптата пораженных тканей.

Клинические симптомы и признаки:

- Поражения можно обнаружить на любом участке кожи и слизистых оболочек. Кожные элементы представляют собой гиперпигментированные, синие или

багровые папулы или узлы, которые могут сопровождаться лимфостазом. При системных поражениях обычно вовлечены небо, ЖКТ, легкие и лимфоузлы.

- Элементы СК в ротовой полости можно обнаружить на твердом небе и иногда на языке, в горле, на миндалинах и деснах. Элементы представляют собой багровые папулы, обычно безболезненные. Иногда обнаруживаются крупные элементы и элементы на ножке.
- Поражения легких при СК носят инфильтративный характер и сопровождаются плевральным выпотом; часто развивается дыхательная недостаточность. СК следует отличать от бактериального ангиоматоза (бактериальная инфекция, вызванная *Bartonella* spp.), который часто встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Лечение

- СК — онкологическое заболевание, лечить которое должен онколог.
- При локализованной форме используют лучевую терапию, при генерализованной — цитостатическую химиотерапию.
- Комбинации цитостатических препаратов, которые применяют с различным успехом:
 - ◊ липосомный доксорубин в качестве монотерапии (наилучший результат) (29—31);
 - ◊ блеомицин;
 - ◊ винкристин;
 - ◊ даунорубин;
 - ◊ винбластин;
 - ◊ этопозид.
- Ремиссия достигается с трудом; часто наблюдаются рецидивы.
- Локализованные образования можно удалять хирургическим путем, использовать жидкий азот (частые рецидивы), лазер или ионизирующее излучение. Показано, что также эффективны инъекции блеомицина в область поражения.
- Обычно СК излечивается на фоне АРТ без дополнительных методов лечения. При эффективной АРТ элементы СК перестают прогрессировать и постепенно исчезают.

5.7. Рак шейки матки

- Рак шейки матки — один из самых распространенных в мире видов рака, являющихся причиной женской смертности. Оценочное число новых случаев составляет 500 000 в год (32).
- Ведущим этиологическим агентом развития рака и предраковых заболеваний нижних отделов генитального тракта, включая рак шейки матки, является вирус папилломы человека (ВПЧ).
- У женщин, живущих с ВИЧ/СПИДом, относительный риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) повышен в 5—10 раз. Изменения при цитологическом исследовании мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау (Пап-мазок) отмечаются у 20—40% женщин, инфицированных ВИЧ (33, 34).

Диагностика

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции женщине необходимо провести гинекологическое исследование и цитологическое исследование Пап-мазка. Исследование Пап-мазка повторяют через 6 месяцев и затем ежегодно.

Подробнее см. в Протоколе 9 «Поддержка сексуального и репродуктивного здоровья людей, живущих с ВИЧ/СПИДом».

5.8. Другие злокачественные новообразования

Лимфомы (в том числе НХЛ, лимфома ЦНС и лимфома Беркитта) и плоскоклеточный рак встречаются у ЛЖВС чаще, чем у лиц с нормальным иммунитетом. Все пациенты, у которых подозревают рак, должны быть обследованы онкологом и при необходимости направлены в онкологическую клинику.

5.8.1. Неходжкинская лимфома

НХЛ (обычно В-клеточная, очень редко Т-клеточная) часто наблюдается у ЛЖВС с иммунодефицитом, однако ее появление не зависит от числа лимфоцитов CD4. Полагают, что в патогенезе лимфом играют роль вирусы, в частности вирус Эпштейна—Барр.

- Опухолевые клетки НХЛ могут определяться в организме повсеместно, чаще всего в лимфоузлах и в мышцах, а также в других органах, включая печень, селезенку, легкие, сердце, головной мозг, ЖКТ и кости (реже).
- Симптомы могут быть самыми разнообразными.
- Могут пальпироваться увеличенные лимфоузлы различной локализации.
- Часто (но не всегда) пациенты жалуются на лихорадку, похудание, слабость.
- Для определения стадии заболевания (I—IV) необходимы различные исследования: компьютерная аксиальная томография (КТ), биопсия костного мозга, люмбальная пункция для получения СМЖ и гастроскопия.
- Диагноз ставится на основании положительных результатов гистологического исследования биоптата из подозрительного (увеличенного) лимфоузла.

5.8.2. Лимфома Беркитта

Лимфомы Беркитта — это подгруппа НХЛ, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Они могут наблюдаться до развития у пациентов выраженного иммунодефицита. Этот тип опухоли ассоциируется с вирусом Эпштейна—Барр.

Диагностика

Диагноз основывается на тщательном гистологическом исследовании биоптатов лимфоузла и опухоли.

Лечение лимфом всех типов — НХЛ, Беркитта и лимфомы ЦНС

- При НХЛ эффективна химиотерапия по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), которую проводят шестью курсами (именно столько курсов обычно необходимо для полной ремиссии):
 - ◊ преднизолон, 100 мг/сут внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней;
 - ◊ винкристин (Онковин), 1,4 мг/м²/сут (максимальная доза — 2 мг/сут) однократно в 1-й день лечения;
 - ◊ циклофосфамид, 750 мг/м²/сут однократно в 1-й день лечения;
 - ◊ доксорубицин (гидроксидономицин), 50 мг/м²/сут однократно в 1-й день лечения.

Начинать новый цикл через каждые 21 день (22-й день становится 1-м днем и т.д.).

- Также установлена эффективность схемы ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, даунорубицин или доксорубицин) в сочетании с АРТ. В основе этой схемы — 6 курсов непрерывной в/в инфузии в течение 96 часов (4 суток):
 - ◊ этопозид, 50 мг/м²/сут (через центральный венозный катетер);
 - ◊ доксорубицин, 10 мг/м²/сут (через центральный венозный катетер);
 - ◊ винкристин, 0,4 мг/м²/сут, максимальная доза — 2 мг/нед (через центральный венозный катетер);
 - ◊ циклофосфамид, 375 мг/м²/сут, в/в однократно, только на 5-й день (болюсная в/в инъекция);
 - ◊ преднизолон, 100 мг/сут в 1—5-й дни внутрь 1 раз в сутки.

Курс повторяют с интервалом в 21 день, пока не будет проведено 6 циклов.

- При лимфоме Беркитта используются аналогичные схемы лечения (СНОР или ЕРОСН), показавшие свою эффективность. Обсуждается лечение этой быстрорастущей лимфомы с использованием более агрессивной химиотерапии (как при остром В-лимфобластном лейкозе), однако конкретных рекомендаций пока нет (35, 36).
- При лимфоме Беркитта после химиотерапии назначают лучевую терапию на область предполагаемого первичного очага опухоли.
- Химиотерапию НХЛ можно назначать независимо от числа лимфоцитов CD4, однако для достижения длительной ремиссии необходимо рано начинать АРТ (еще во время химиотерапии, даже если число лимфоцитов CD4 >350/мкл), поскольку без АРТ НХЛ часто рецидивирует (37).
- При лимфоме ЦНС (метастазы) рекомендуют облучение головы на фоне химиотерапии цитостатиками и стероидами (38).
- При первичной лимфоме ЦНС облучение головы — единственный метод лечения, эффективность которого доказана клинической практикой. На момент постановки диагноза у большинства пациентов число лимфоцитов CD4 <50/мкл. Многофакторный анализ показал, что высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) является единственным дополнительным фактором, позволяющим продлить ремиссию. Имеется несколько сообщений об эффективности ВААРТ без цитостатиков, поэтому назначать ее нужно как можно раньше (39, 40).

5.9. Инфекции нервной системы

Проникновение ВИЧ в нервную систему приводит к энцефалопатии, миелопатии и периферической нейропатии. При ВИЧ-инфекции описано множество неврологических синдромов, в том числе:

- атрофия и дегенерация вещества головного мозга;
- СПИД-дементный синдром;
- атрофия мозжечка;
- вакуолярная миелопатия;
- паралич лицевого нерва;
- синдром Гийена—Барре;
- сенсорная и моторная периферическая нейропатия с болевым синдромом.

Поражения ЦНС могут вызывать также многие бактериальные, вирусные и грибковые ОИ (см. «Криптококковый менингит» выше, раздел II.5.4).

5.9.1. Токсоплазмоз

Токсоплазмоз часто встречается у ЛЖВС в развитых странах. Он приводит к развитию множественных воспалительных очагов в головном мозге. У ЛЖВС токсоплазмоз проявляется главным образом как энцефалит или как диссеминированная инфекция.

Диагностика

- Заподозрить токсоплазмоз можно по клиническим признакам, которые обнаруживаются у пациента:
 - ◊ нарушения сознания;
 - ◊ лихорадка;
 - ◊ судороги;
 - ◊ головная боль;
 - ◊ очаговые неврологические симптомы (заторможенность, парезы и параличи черепных нервов, двигательные расстройства, нарушение координации движений, выпадение полей зрения, афазия).
- У пациентов с признаками диффузного поражения коры головного мозга очаговая симптоматика появляется по мере прогрессирования.

- С помощью КТ и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) в головном мозге пациентов можно выявить множественные кольцевидные очаги.
- Если КТ и ЯМР недоступны, серологические тесты на антитела к *Toxoplasma* (IgG) помогут поставить диагноз токсоплазмоза.
- У большинства пациентов с церебральным токсоплазмозом определяются серологические признаки ранее перенесенной инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii* (определяются IgG).
 - ◊ При подозрении на токсоплазмоз начинают пробное лечение.
 - ◊ Биопсия головного мозга должна рассматриваться только в том случае, если 2-недельный курс пробного лечения не дает результатов.
 - ◊ Диагноз подтверждается гистологическим исследованием тканей головного мозга, полученных при биопсии.

Лечение

Таблица 15. Лечение токсоплазмоза				
Препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Пириметамин	200 мг	Однократно (ударная доза)	Внутрь	Однократно
<i>затем</i>				
пириметамин	25 мг или 50 мг	3 раза в сутки 2 раза в сутки	Внутрь	6—8 недель
+				
фолиевая кислота	15 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6—8 недель
+				
сульфадиазин	1 г	4 раза в сутки	Внутрь	6—8 недель
Источник: Katlama et al., 1996; Dannemann et al., 1992; Chirgwin et al., 2002 (41—43).				

- В схеме, представленной в таблице, сульфадиазин можно заменить одним из следующих препаратов:
 - ◊ клиндамицин, 600 мг в/в или внутрь 4 раза в сутки в течение 6 недель,
 - ◊ азитромицин, 1200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 недель,
 - ◊ кларитромицин, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 6 недель,
 - ◊ атоваквон, 750 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 6 недель.
- Некоторым пациентам требуется очень длительный курс интенсивного лечения острой инфекции. Стандартных рекомендаций относительно длительности лечения нет: решение о переходе на другой курс лечения принимают по клиническим показаниям и результатам КТ, если она доступна.
- Для вторичной профилактики используют половину доз препаратов, входящих в эффективные схемы, используемые для лечения острого токсоплазмоза; лечение продолжают до тех пор, пока число лимфоцитов CD4 не будет оставаться на уровне >200/мкл в течение 3 месяцев.

5.9.2. Инфекция, вызванная ВПГ

- ВПГ-инфекция часто встречается в клинической практике.
- За первичным эпизодом герпеса следуют частые рецидивы.
- У пациентов с иммунодефицитом герпетические поражения могут быть более обширными и дольше персистируют; возможна диссеминация инфекции.
- ВПГ может также вызывать менингит и менингоэнцефалит.

Диагностика

- Диагноз ВПГ-инфекции обычно ставится на основе типичных клинических проявлений: везикулы и болезненные поверхностные эрозии, располагающиеся вокруг рта, на крыльях носа, губах и/или на половых органах.
- Часто диагноз генерализованной ВПГ-инфекции поставить трудно. Могут потребоваться специальные методы: выделение вируса в культуре клеток, иммуноблоттинг, метод прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами.
- Энцефалит, вызванный ВПГ, приводит к развитию множественных очагов поражения головного мозга, которые можно увидеть при КТ.

Лечение

Таблица 16. Лечение ВПГ-инфекции: легкая форма				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	400 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>или</i>				
Фамцикловир	250 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>или</i>				
Валацикловир	1 г	2 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>Источник:</i> Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44—47).				

Таблица 17. Лечение ВПГ-инфекции: рецидивы				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	800 мг	5 раз в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>или</i>				
Фамцикловир	500 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>или</i>				
Валацикловир	1 г	2 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>Источник:</i> Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44—47).				

Таблица 18. Лечение ВПГ-инфекции: тяжелая форма				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	10 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	7—10 суток
<i>или</i>				
Валацикловир	1 г	2 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток
<i>Источник:</i> Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44—47).				

Таблица 19. Лечение ВПГ-инфекции: тяжелая форма с поражением внутренних органов				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	10 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	14—21 день
<i>Препараты второго ряда</i>				
Фоскарнет (при подозрении на устойчивость к ацикловиру)	40—60 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	14 суток
<i>Источник:</i> Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 (44—47).				

5.9.3. Опоясывающий лишай (48)

- Первичная инфекция, вызванная вирусом опоясывающего лишая (варицелла-зостер), часто протекает в генерализованной форме.
- У детей первичная инфекция вызывает заболевание ветряной оспой, хотя у большинства людей после инфицирования не наблюдается никаких симптомов и признаков заболевания.
- Вирус годами сохраняется в дремлющем состоянии в спинномозговых ганглиях.
- При иммунодефиците любой этиологии вирус активизируется, начинает размножаться и вызывает поражение кожи по ходу кожного нерва в пределах дерматома (опоясывающий лишай).
- Может развиваться диссеминированная форма с поражением кожи, нервной системы, легких и слизистых оболочек.
- У пациентов с иммунодефицитом опоясывающий лишай часто протекает с обширными и рецидивирующими поражениями нескольких дерматомов и сопровождается сильной болью и слабостью.

Диагностика

Диагноз обычно ставится на основании клинической картины.

Лечение

Таблица 20. Лечение опоясывающего лишая (в пределах дерматома)				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	800 мг	5 раз в сутки	Внутрь	7—10 суток или до подсыхания поражений
<i>или</i>				
Фамцикловир	500 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7—10 суток

Таблица 21. Лечение диссеминированного опоясывающего лишая с поражением, кожи, глаз и внутренних органов				
Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Ацикловир	10 мг/кг	3 раза в сутки	В/в	7—10 дней
<i>или</i>				
Фамцикловир	500 мг	3 раза в сутки	Внутрь	7—10 дней
<i>Препараты второго ряда</i>				
Фоскарнет	60 мг/кг или 40 мг/кг	2 раза в сутки 3 раза в сутки	В/в	7—10 дней

- Частое и тяжелое осложнение опоясывающего лишая — постгерпетическая невралгия. Она вызывает сильную боль по ходу нерва в пределах дерматома и сильно изматывает больных.
- Для обезболивания назначают нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС).
- Если НСПВС не помогают, можно назначить amitriptilin, карбамазепин или фенитоин.

5.9.4. Цитомегаловирусная инфекция

У лиц с иммунодефицитом ЦМВ может вызывать поражения многих органов и систем и проявляться:

- лихорадкой и диареей при ЦМВ-колите;
- одышкой при ЦМВ-пневмонии;
- слепотой при ЦМВ-ретините;
- образованием болезненных язв в полости рта, затрудняющих прием пищи.

Диагностика

- Чаще всего поражение локализуется на сетчатке — диагноз ставит офтальмолог.
- Для диагностики поражений других органов требуется сложное диагностическое оборудование и постановка дорогостоящих тестов (исследование биоптатов, методы гибридизации ДНК).

Лечение

Лечение ЦМВ-ретинита, а также ЦМВ-инфекций ЖКТ и ЦНС описано в табл. 22—24.

Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ганцикловир	5 мг/кг	2 раза в сутки	В/в	2—3 недели

Источник: Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 (49—53).

Для вторичной профилактики может потребоваться длительная поддерживающая терапия ганцикловиром — ежедневное в/в введение 5 мг/кг.

Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Фоскарнет	90 мг/кг	2 раза в сутки	В/в	3 недели

Источник: Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 (49—53).

Для вторичной профилактики может потребоваться длительная поддерживающая терапия фоскарнетом — ежедневное в/в введение 90 мг/кг.

Антивирусный препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
Ганцикловир (внутриглазной имплантант) + Валганцикловир (для предупреждения развития инфекции во втором глазу)	900 мг	1 раз в сутки	Внутрь	До тех пор, пока число лимфоцитов CD4 не будет сохраняться на уровне >100—150/мкл в течение как минимум 3 месяцев

Источник: Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 (49—53).

Вторичную профилактику можно отменить через 6 месяцев при условии, что число лимфоцитов CD4 составляет 100—150/мкл.

5.9.5. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр

- Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр, принадлежащим к семейству герпесвирусов, распространена как среди ЛЖВС, так среди тех, кто не инфицирован ВИЧ.
- У ЛЖВС содержание вирусных частиц в секретах ротоглотки и титр антител к этому вирусу выше, чем у лиц, не инфицированных ВИЧ.
- Полагают, что вирус Эпштейна—Барр вызывает ряд заболеваний:
 - ◊ волосатую лейкоплакию полости рта;
 - ◊ лимфоидный интерстициальный пневмонит;
 - ◊ НХЛ (см. раздел П.5.8.1 выше);
 - ◊ лимфому Беркитта (см. раздел П.5.8.2 выше);
 - ◊ рак носоглотки.

5.9.5.1. Волосатая лейкоплакия полости рта

- Волосатая лейкоплакия полости рта встречается у ЛЖВС и у некоторых пациентов с индуцированной иммуносупрессией после трансплантации органов.
- Это незлокачественное поражение эпителия в виде белых, выступающих над поверхностью складчатых налетов на слизистой полости рта, особенно часто на боковых поверхностях языка.
- Волосатую лейкоплакию часто принимают за кандидоз полости рта, тем более что у пациента эти заболевания нередко сочетаются.
- Специфического лечения волосатой лейкоплакии полости рта нет. Обычно рекомендуется тщательное соблюдение гигиены полости рта.

5.9.5.2. Лимфоидный интерстициальный пневмонит

- Лимфоидный интерстициальный пневмонит наблюдается в основном у детей, однако он также встречается у взрослых ЛЖВС.
- Характерны диффузные интерстициальные инфильтраты в легких, которые можно принять за проявления ТБ или ПЦП. Однако при лимфоидном интерстициальном пневмоните у большинства пациентов отсутствуют признаки тяжелого поражения легких.
- Специфического лечения лимфоидного интерстициального пневмонита нет.

III. Общие симптомы

1. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия у ВИЧ-инфицированных взрослых

- Самое частое проявление ВИЧ-инфекции — симметричное генерализованное увеличение лимфатических узлов.
- Увеличенные лимфоузлы, как правило, безболезненные, плотноэластической консистенции, подвижные; лучше всего пальпируются шейные, подмышечные, подчелюстные и паховые лимфоузлы.
- Лимфаденопатия может быть единственным признаком ВИЧ-инфекции.
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) определяется как увеличение лимфоузлов (более 1 см в диаметре) двух и более групп (кроме паховых), сохраняющееся более 1 месяца.
- ПГЛ — распространенный симптом ВИЧ-инфекции. В большинстве случаев при гистологическом исследовании лимфоузла обнаруживается только «реактивная гиперплазия» или «фолликулярная гиперплазия». Для выявления причины лимфаденопатии необходима биопсия увеличенного лимфоузла..

Диагностика

При обследовании пациента важно пропальпировать следующие группы лимфоузлов:

- передние и задние шейные лимфоузлы;
- подчелюстные лимфоузлы;
- затылочные лимфоузлы;
- предушные и заушные лимфоузлы;
- подмышечные лимфоузлы;
- локтевые лимфоузлы;
- паховые лимфоузлы.

У пациентов с ПГЛ, вызванной ВИЧ-инфекцией, можно обнаружить и другие ее признаки, в том числе:

- кандидоз полости рта;
- волосатую лейкоплакию полости рта;
- зудящие высыпания на коже;
- гиперпигментацию ногтей;
- оральный или генитальный герпес;
- непреднамеренную потерю веса;
- необъяснимую лихорадку.

ПГЛ может быть проявлением не только ВИЧ-инфекции, но и ряда других заболеваний, в том числе ТБ, лейкозов, лимфом, СК, сифилиса, венерической лимфогранулемы (возбудитель *Chlamydia trachomatis*), ЦМВ-инфекции, токсоплазмоза, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, криптококкоза, гистоплазмоза, гнойничковых поражений кожи, бубонной чумы, гепатита В.

Показания к биопсии лимфоузлов

Пациента с ПГЛ необходимо направить на биопсию лимфоузлов, если у него:

- обнаруживается несимметричное увеличение лимфоузлов;
- выраженное увеличение лимфоузлов (по крайней мере, один лимфоузел более 3 см в диаметре);
- лимфоузлы остаются увеличенными в течение всего периода наблюдения;
- выявлены признаки ТБ при рентгенологическом исследовании;
- увеличение прикорневых лимфоузлов при рентгенологическом исследовании;
- СК любой локализации;

- потеря веса, лихорадка и ночная потливость в течение более 1 недели.
- Диагноз ассоциированной с ВИЧ-инфекцией ПГЛ не исключает других тяжелых заболеваний (например лимфомы, если биопсия лимфоузлов не проводилась). Следовательно, при любых изменениях в состоянии пациента, длительной лихорадке или других подозрительных симптомах необходимо повторить биопсию лимфоузла или лимфаденэктомию.

2. Лихорадка

- Лихорадка может быть обусловлена инфекцией, воспалением или злокачественном новообразованием. У взрослых персистирующую лихорадку определяют как повышение температуры тела выше 38°C на протяжении более 2 недель.
- У ЛЖВС персистирующая лихорадка может быть единственным признаком ВИЧ-инфекции, поэтому при обследовании пациента с персистирующей лихорадкой, причина которой неясна, необходимо помнить о возможности ВИЧ-инфекции.
- У ЛЖВС персистирующая лихорадка может сопровождаться признаками заболеваний, являющихся ее причиной, в том числе пневмонии, ТБ, инфекций ЖКТ, лимфом. У взрослых с персистирующей лихорадкой можно предположить ВИЧ-инфекцию при наличии следующих признаков:
 - ◊ небезопасное сексуальное поведение в анамнезе;
 - ◊ известно, что партнер или ребенок пациента инфицирован ВИЧ;
 - ◊ другие признаки ВИЧ-инфекции, такие как:
 - ПГЛ;
 - кандидоз полости рта или генитальный кандидоз;
 - волосатая лейкоплакия полости рта;
 - зудящие высыпания на коже;
 - оральная или генитальная герпес;
 - непреднамеренная потеря веса;
 - гиперпигментация ногтей;
 - гипопигментация губ;
 - истончение и выпрямление волос.

3. Потеря веса у ВИЧ-инфицированных взрослых

- Потеря веса у взрослых часто связана с ВИЧ-инфекцией.
- Выраженной потерей веса считается непреднамеренная потеря веса более чем 10% от исходного веса тела пациента.
- Выраженная непреднамеренная потеря веса у ЛЖВС носит название «ВИЧ-кахексии».
- Причины кахексии до конца неясны; возможно влияние следующих факторов:
 - ◊ хронические и рецидивирующие инфекции;
 - ◊ хроническая диарея;
 - ◊ нарушение всасывания;
 - ◊ индуцированная ВИЧ миопатия;
 - ◊ индуцированная ВИЧ потеря аппетита.

Клиническая картина

- Пациент может жаловаться на непреднамеренную потерю веса или плохой аппетит, иногда в сочетании с лихорадкой и диареей.
- У пациентов с ВИЧ-кахексией отмечают плохое общее самочувствие и слабость; возможны также лихорадка и обезвоживание.
- У таких пациентов часть наблюдается кандидоз полости рта.
- У пациента могут быть другие признаки СПИДа, в том числе такие неврологические нарушения, как энцефалопатия, СПИД-дементный синдром.

4. Хроническая диарея у ВИЧ-инфицированных взрослых

- Взрослые пациенты, страдающие хронической диареей, могут жаловаться на жидкого стул 3 и более раз в сутки в течение 28 дней. На фоне хронической диареи у пациента могут наблюдаться эпизоды острой диареи.
- Обычно в кале нет примеси крови, за исключением случаев сопутствующей дизентерии.
- Кроме того, пациенты обычно жалуются на плохой аппетит и потерю веса.
- При осмотре можно выявить признаки обезвоживания, анемии и истощения.
- У взрослых с хронической диареей часто отмечаются:
 - ◊ изменения кожи и волос, обычно вызванные нарушением питания;
 - ◊ гипопигментация губ;
 - ◊ выраженная гиперпигментация ногтей;
 - ◊ кандидоз полости рта, волосатая лейкоплакия полости рта, увеличение лимфоузлов.

Лечение хронической диареи и оценка обезвоживания у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов подробно описаны в Протоколе 3 «Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИДом».

5. Поражения полости рта

Помимо кандидоза (см. раздел II.5.3 выше) у ВИЧ-инфицированных пациентов можно обнаружить множество других заболеваний полости рта. Некоторые из них описаны в табл. 25.

Заболевание	Клиническая картина	Лечение
Гингивит	Гиперемия, отек и кровоточивость десен	Метронидазол, 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 суток <i>или</i> эритромицин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 суток
Пиорея	Скопление гноя в зубодесневых карманах	Полоскание теплой подсоленной водой после каждого приема пищи; чистка зубов 2 раза в день
Периодонтит	Быстрое болезненное разрушение костной и мягких тканей, окружающих зубы; кровоточивость десен; выпадение зубов; возможно изъязвление	Санация полости рта, удаление распавшихся тканей; полоскание полости рта раствором хлоргексидина. Амоксициллин, 500 мг внутрь 3 раза в сутки <i>или</i> метронидазол, 200 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 суток
Афтозные язвы	Болезненные язвы с отесными краями на слизистой рта, обычно покрыты гнойным экссудатом и кровоточат при прикосновении	Тщательная гигиена полости рта; стероиды для местного применения.
Стоматит	Воспаление слизистой рта; часто вызвано несоблюдением гигиены и внедрением анаэробных бактерий	Полоскание теплой подсоленной водой после каждого приема пищи; чистка зубов 2 раза в день
Хейлит	Воспаление, гиперемия, иногда бледность губ; часто встречается у больных с тяжелым иммунодефицитом	Специфического лечения нет; витамины А, В и С; рекомендации по уходу за полостью рта
Вторичный сифилис	Мокнущие папулы и язвы, напоминающие «след улитки» на слизистой щек; широкие кондиломы в углах рта и вокруг ноздрей (при вторичном сифилисе все серологические пробы на сифилис положительны)	<i>Первичный сифилис:</i> Бензатинбензилпенициллин, 2,4 млн ед в/м однократно. <i>Вторичный сифилис:</i> Бензатинбензилпенициллин, 2,4 млн ед в/м 1 раз в неделю в течение 3 недель <i>или</i> доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 28 суток <i>или</i> эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 28 суток

6. Заболевания кожи и ногтей

6.1. Дерматомикозы

- Грибковые поражения кожи (дерматомикозы) встречаются как у ЛЖВС, так и у людей с нормальным иммунитетом.
- Высыпания обычно сопровождаются зудом, кожа в местах поражения сухая с заметным шелушением.
- Высыпания могут локализоваться на любом участке тела.

Диагностика

Возбудителя можно обнаружить при микроскопии соскобов кожи.

Лечение

Обычно хорошие результаты дает применение противогрибковых мазей и кремов. Ниже перечислены препараты, которые можно использовать для лечения дерматомикозов (табл. 26).

Таблица 26. Лечение дерматомикозов				
Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Миконазол местно		3 раза в сутки	Местно	21 день
<i>или</i>				
Клотримазол местно		3 раза в сутки	Местно	21 день
<i>Препараты второго ряда</i>				
Кетоконазол	200 мг	1 раз в сутки	Внутрь	1—3 месяца
<i>или</i>				
Итраконазол	100 мг	1 раз в сутки	Внутрь	1—3 месяца

6.2. Онихомикозы

Грибковые поражения ногтей (онихомикоз) приводят к изменению цвета, деформации и разрушению ногтей.

Диагностика

- Диагноз обычно ставят на основании клинических признаков.
- Микроскопия материала, взятого с внутренней поверхности ногтевой пластинки и обработанного гидроксидом калия, позволяет выявить возбудителя.

Лечение

Противогрибковый препарат	Доза	Частота приема	Способ применения	Продолжительность лечения
<i>Препараты первого ряда</i>				
Тербинафин	250 мг	1 раз в сутки	Внутрь	6 недель (поражение ногтей на руках), 12 недель (поражение ногтей на ногах)
<i>или</i>				
Итраконазол	200 мг	2 раза в сутки	Внутрь	Поражение ногтей на руках: в течение 1 недели каждый месяц на протяжении 2 месяцев Поражение ногтей на ногах: в течение 1 недели каждый месяц на протяжении 3—4 месяцев

6.3. Себорейный дерматит

- Себорейный дерматит часто встречается у ЛЖВС. Предполагается, что его вызывает гриб *Pityrosporum ovale* (другое название *Malassezia furfur*).
- Характерны эритематозные, покрытые чешуйками высыпания. У ВИЧ-инфицированных наблюдается более обширное поражение, элементы дольше сохраняются и чаще рецидивируют.

Диагностика

- Диагноз ставится на основании клинической картины. Высыпания обычно локализуются:
 - ◊ на лице;
 - ◊ вокруг ноздрей;
 - ◊ в носогубных складках;
 - ◊ в области бровей;
 - ◊ на голове;
 - ◊ на груди;
 - ◊ в подмышечных впадинах;
 - ◊ на верхней части туловища;
 - ◊ в области половых органов.

Подтверждением диагноза служит обнаружение элементов грибов в соскобах с кожи.

Лечение

- Рекомендуются частое мытье для удаления чешуек.
- Хороший эффект дает мытье шампунем с сульфидом селена.
- Наиболее эффективны, видимо, местные аппликации 1% мази или крема гидрокортизона. Также подтверждена эффективность кетоконазола в виде 2% крема.

6.4. Чесотка

Чесотку вызывают клещи *Sarcoptes scabiei*. Самка клеща внедряется в кожу и проделывает в ней ходы, которые выглядят как приподнятые над поверхностью кожи рубчики длиной до нескольких сантиметров.

- При первом заражении симптомы чесотки могут не проявляться в течение 2—6 недель.
- При последующих заражениях, когда организм уже сенсибилизирован к выделениям клещей, заболевание проявляется в течение 1—4 дней.

- Ходы, которые клещи прокладывают под кожей, вызывают высыпания; их обычная локализация:
 - ◊ кисти, особенно в межпальцевых промежутках;
 - ◊ сгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, внутренняя сторона запястий;
 - ◊ локтевая сторона предплечий;
 - ◊ половой член;
 - ◊ молочные железы;
 - ◊ лопатки.
- У некоторых пациентов чесоточных ходов и клещей очень мало и их трудно обнаружить.
- Характерен сильный зуд, особенно по ночам. Зуд распространяется по всему телу, даже в тех местах, где не обитают клещи.
- У людей с ослабленным иммунитетом чаще встречается более тяжелая форма заболевания — норвежская чесотка. Она характеризуется высыпаниями в виде везикул, образованием на коже толстых корок и обилием клещей, хотя зуд при этом выражен незначительно.
- Осложнения обычно связаны с вторичной инфекцией на поврежденной расчесами коже.

Диагностика

- Диагноз обычно ставится при обнаружении на коже высыпаний и чесоточных ходов.
- При микроскопии соскобов с кожи можно выявить самих клещей и их яйца.

Лечение

- Препаратом выбора является линдан (гамма-бензен гексахлорид), 1% (лосьон, крем, шампунь, мазь, порошок). Препарат наносят на кожу от шеи до пальцев стоп, оставляют на 24 часа у взрослых и на 8 часов у детей, затем смывают. Для излечения достаточно однократной обработки.
- Эффективен также перметрин, 1% (крем, мазь, лосьон). Препарат наносят на пораженную кожу. Смывают через 8 часов.
- Линдан и перметрин противопоказаны беременным и кормящим женщинам, а также детям до 2,5 лет.
- Для лечения норвежской чесотки у пациентов с иммунодефицитом эффективен ивермектин, 200 мкг/кг внутрь однократно.
- Лечение также показано всем членам семьи и половым партнерам.
- Одежду, постельное белье, полотенца стирают в горячей воде, сушат и проглаживают.

6.5. Стафилококковый фолликулит

- Фолликулит — это кожная инфекция с локализацией в волосяных фолликулах.
- У ЛЖВС часто развивается пустулезный перифолликулит.
- Возбудителем обычно является *Staphylococcus aureus*, иногда другие микроорганизмы.

Диагностика

- Диагноз ставится на основании клинических признаков.
- Поражения обычно представляют собой множественные мелкие (менее 5 мм в диаметре), гиперемированные фолликулы, которые могут нагнаиваться в центре.
- Часто образуются скопления из пораженных фолликулов, сопровождающиеся зудом.

Лечение

Назначают антибиотики — цефалексин или клоксациллин в дозе 500 мг внутрь 4 раза в сутки курсом 7—21 день.

6.6. Контагиозный моллюск

- Контагиозный моллюск — поверхностная кожная инфекция, возбудителем которой является вирус контагиозного моллюска.
- Инфекция передается при тесном контакте с телом больного, ношении общей одежды, использовании общего постельного белья и полотенец. Возможна передача половым путем.
- Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев.
- Расчесывание или повреждение высыпаний во время бритья может способствовать распространению инфекции.
- Контагиозный моллюск встречается значительно чаще у ЛЖВС.
- По сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции у ЛЖВС:
 - ◊ наблюдается большее количество элементов;
 - ◊ элементы дольше персистируют;
 - ◊ поражения более крупного размера;
 - ◊ труднее поддаются лечению.

Диагностика

- Диагноз ставится при обнаружении характерных высыпаний.
- Внедряясь в кожу, вирус вызывает образование плотных папул телесного цвета диаметром 2—5 мм, содержащих белый салыный секрет.
- Папулы могут локализоваться в любой части тела, часто остаются без изменений на протяжении нескольких месяцев, затем бесследно исчезают, а спустя некоторое время могут появиться вновь.
- Методы диагностики для выявления вируса контагиозного моллюска не разработаны.

Лечение

Цель лечения — удаление мягкого содержимого папул, после чего они исчезают. Каждый элемент необходимо обрабатывать отдельно. Разработано несколько деструктивных методов лечения, в том числе:

- выскабливание;
- прижигание концентрированным раствором фенола;
- криотерапия;
- электрокоагуляция.

Библиография

1. El-Sadr WM et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinm Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29(4):775—783.
2. Bozzette SA et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 332(11):693—699.
3. Bucher HC et al. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1997, 15(2):104—114.
4. El-Sadr WM et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(26):1889—1895.
5. Chan C et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180(2):369—376.
6. Bucher HC et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*, 1999, 13(4):501—507.
7. Podzamczar D et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *AIDS*, 2000, 14(3):331—332.
8. Gallant JE, Moore D, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122(9):730—731.
9. Havlir DV et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335(6):392—398.
10. Nightingale SD et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165(6):1082—1085.
11. Saag MS et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28(2):291—296.
12. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2000, 6:226—233.
13. Cordero E et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2002, 21(5):362—367.
14. Cruciani M et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *European Respiratory Journal*, 2002, 20(4):982—989.
15. Shafran SD et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335(6):377—383.
16. Benson CA et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(9):1234—1243.
17. Toma E et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 27(3):524—530.
18. Vohringer HF et al. Pharmacologic studies with pentamidine aerosol in HIV patients (*in German*). *Medizinische Klinik*, 1990, 85 Suppl. 2:248—250, 291.
19. Jacobson MA et al. Ciprofloxacin for *Salmonella* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Annals of Internal Medicine*, 1989, 110(12):1027—1029.
20. Chen XM et al. Cryptosporidiosis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(22):1723—1731.
21. Smith NH et al. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 178(3):900—903.
22. Carr A et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *The Lancet*, 1998, 351:256—261.
23. Miao YM, Gazzard BG. Management of protozoal diarrhoea in HIV disease. *HIV Medicine*, 2000, 1(4):194—199.
24. Sangeorzan JA et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *American Journal of Medicine*, 1994, 97(4):339—346.
25. Saag MS et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1999, 15(16):1413—1417.
26. VFEND side effects, and drug interactions: voriconazole (*web page*). Rancho Sante Fe, CA, RxList, 2006 (http://www.rxlist.com/cgi/generic/vfend_ad.htm accessed, 12 June 2006).
27. Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(4):710—718.
28. Johnson PC et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137(2):105—109.
29. Rosenthal E et al. DNX Study Group Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 2002, 25(1):57—59.

30. Osoba D et al. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Investigation*, 2001, 19(6):573—580.
31. Cheung TW et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clinical Cancer Research*, 1999, 5(11):3432—3437.
32. Shanta V et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *Journal of the Indian Medical Association*, 2000, 98(2):49—52.
33. Wright TC Jr et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstetrics and Gynecology*, 1994, 84(4):591—597.
34. Sun XW et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 85(5 Pt 1):680—686.
35. Hoffmann C, et al. The short and intensive B-ALL protocol is a highly effective regimen in patients with AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Feb. 8-11 2004 San Francisco, CA* (Abstract 787).
36. Hoffmann C et al. Successful autologous stem cell transplantation in a severely immunocompromised patient with relapsed AIDS-related B-cell lymphoma. *European Journal of Medical Research*, 2006, 11(2):73—76.
37. Hoffmann C et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*, 2003, 17(10):1521—1529.
38. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 119(11):1093—1104.
39. Hoffmann C et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS*, 2001, 15(16):2119—2127.
40. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12(8):952—954.
41. Katlama C et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 22(2):268—275.
42. Dannemann B et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116(1):33—43.
43. Chirgwin K et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(9):1243—1250.
44. Conant MA et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *International Journal of STD and AIDS*, 2002, 13(1):12—21.
45. Ioannidis JP et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178(2):349—359.
46. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus (HSV) infections in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care*, 1995, 9(5):252—255.
47. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1992, 5 Suppl. 1:S29—S32.
48. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(5):340—346.
49. Whitley RJ et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158(9):957—969.
50. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis: studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *American Journal of Ophthalmology*, 1997, 124(2):141—157.
51. Martin DF et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(15):1119—1126.
52. Jacobson MA et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28(3):528—533.
53. Martin DF et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340(14):1063—1070.