



Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского



ВИЧ-инфекция в практике гастроэнтеролога



Пономарева Е.Ю., Дорогойкина К.Д.

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава
России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета*



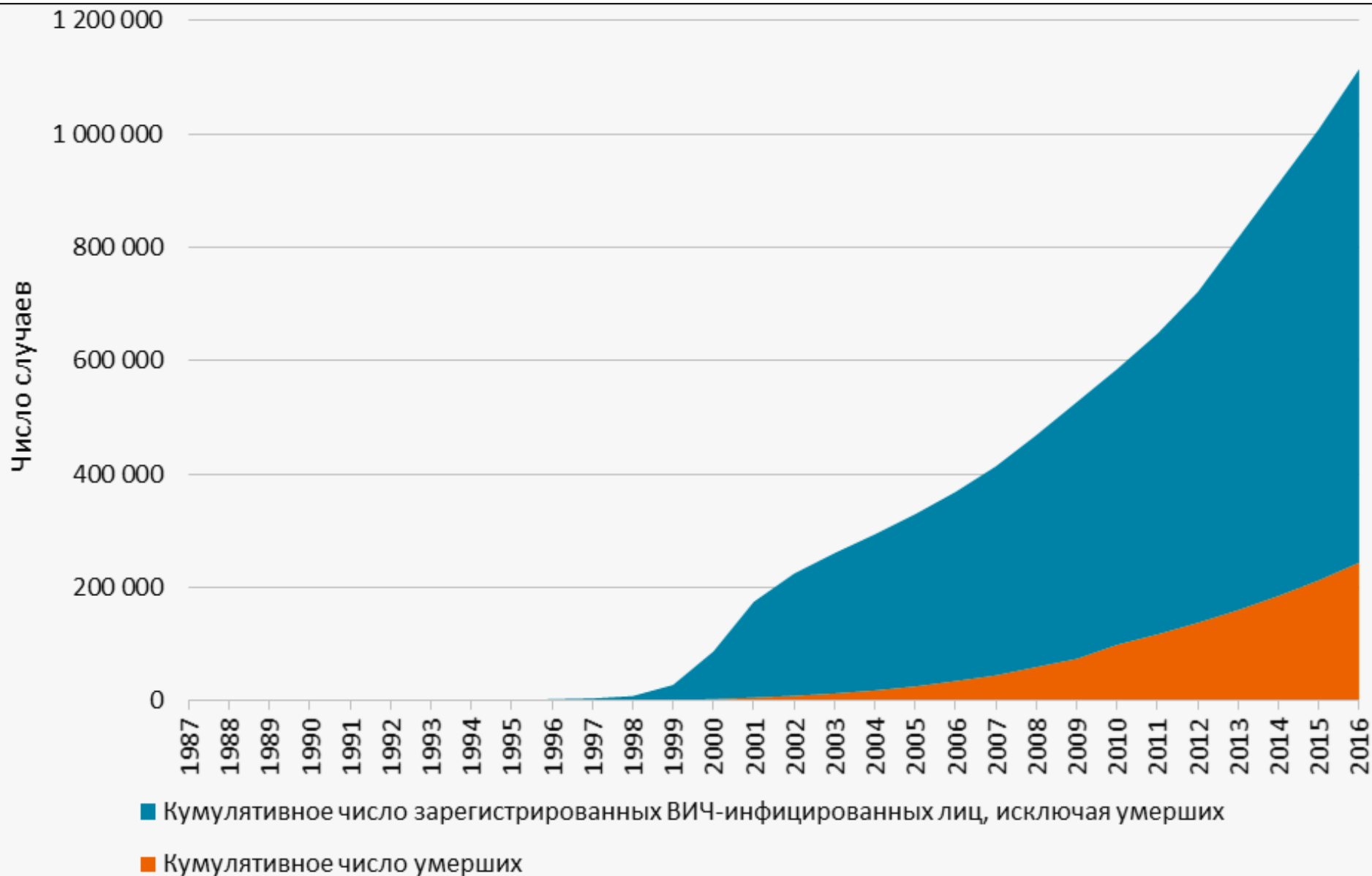
Республиканская научно-практическая
конференция

«Инфекционные аспекты в клинике внутренних болезней»
Донецк 02.04.2021

ВИЧ-инфекция – одна из актуальных проблем современной медицины

- Приобрела масштабы пандемии.
- В отдельных регионах мира заболеваемость продолжает расти.
- Отличительной чертой современной эпидемиологии ВИЧ-инфекции является её выход за границы групп риска и переход в широкие слои населения.
- Число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, как и число умерших от поздней стадии СПИДа, год от года возрастает.

Кумулятивное число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции у граждан России с 1987 по 2016 г. (Покровский В.В. с соавт, 2017)



Актуальность проблемы в практике гастроэнтеролога

- Симптомы поражения органов пищеварения могут быть ведущими в клинической картине ВИЧ-инфекции и определять прогноз заболевания.
- Диагностика оппортунистических инфекций, коинфекции (ВИЧ-инфекция + вирусные гепатиты/циррозы).
- Побочные эффекты антиретровирусной терапии (АРВТ): панкреатит, тошнота, диарея, гепатотоксичность и др.
- Распознавание ВИЧ-инфекции под различными диагностическими «масками».

Некоторые аспекты патогенеза ВИЧ-ассоциированного поражения желудочно-кишечного тракта

- Вирус локализуется и реплицируется в лимфоидной ткани кишечника, разрушая CD4 + лимфоциты
- Уменьшение количества лимфоцитов CD4 + приводит к развитию оппортунистических инфекций¹
- При прогрессировании ВИЧ-инфекции наблюдается значительное уменьшение количества CD4 + наряду с относительным увеличением CD8 + и В-лимфоцитов²
- Цитокиновый дисбаланс: значительное увеличение уровней воспалительных цитокинов IL1 β и IFN N, при снижении уровней IL10³

¹ Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev.* 2013 Jul;254(1):54-64. doi: 10.1111/imr.12066. PMID: 23772614; PMCID: PMC3729334.

² Surawicz CM, Goodell SE, Quinn TC, Roberts PL, Corey L, Holmes KK, Schuffler MD, Stamm WE. Spectrum of rectal biopsy abnormalities in homosexual men with intestinal symptoms. *Gastroenterology.* 1986 Sep;91(3):651-9. doi: 10.1016/0016-5085(86)90635-9. PMID: 3755414.

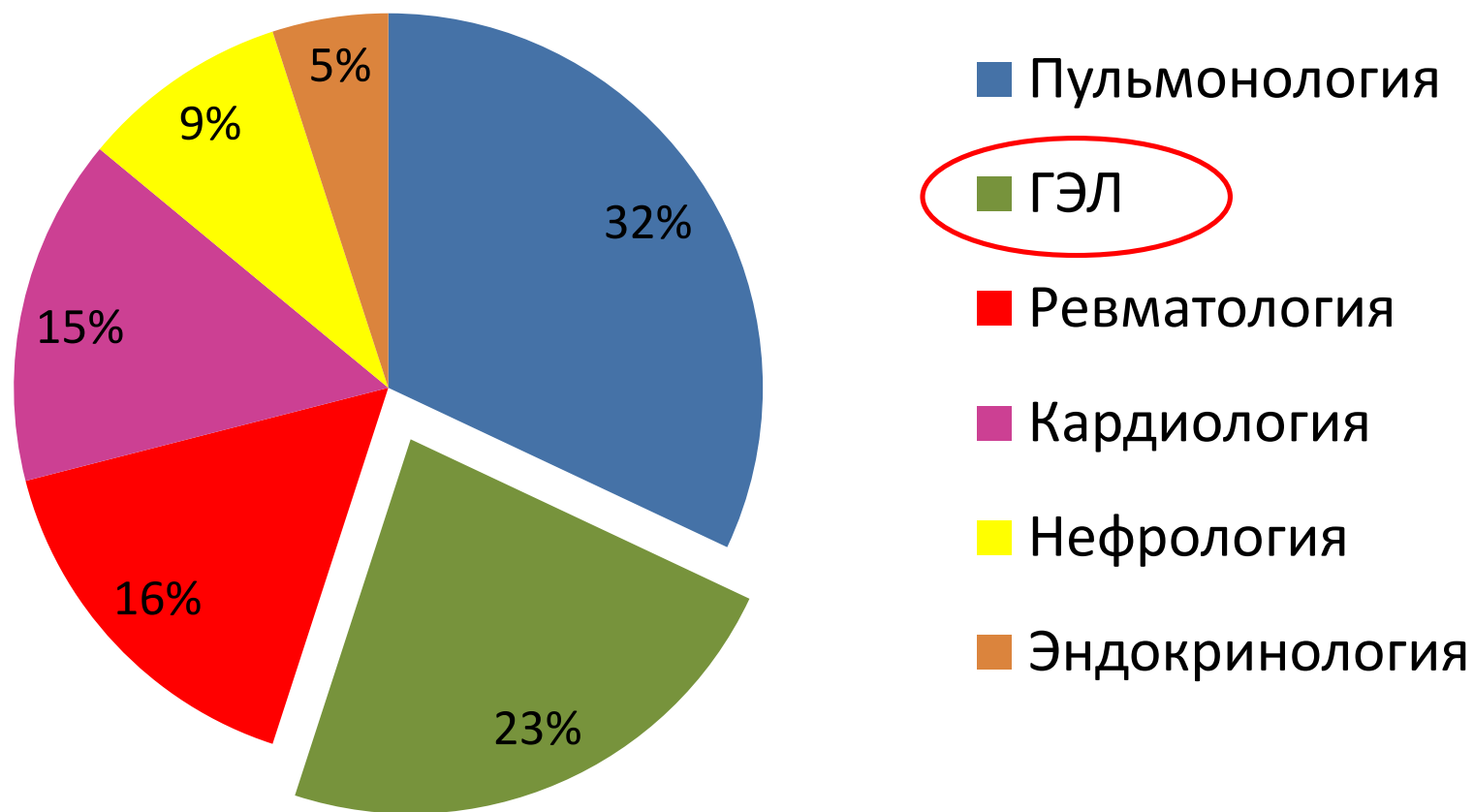
³ Mentec H, Leport C, Leport J, Marche C, Harzic M, Vildé JL. Cytomegalovirus colitis in HIV-1-infected patients: a prospective research in 55 patients. *AIDS.* 1994 Apr;8(4):461-7. doi: 10.1097/00002030-199404000-00007. PMID: 8011249.

ЗАВИСИМОСТЬ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ОТ КОЛИЧЕСТВА CD4+ ЛИМФОЦИТОВ

Kaplan Medical USMLE Step 2 CK Internal
Medicine: Lecture Notes [Conrad Fisher, Charles Faselis,
Jacob Levy], 2017

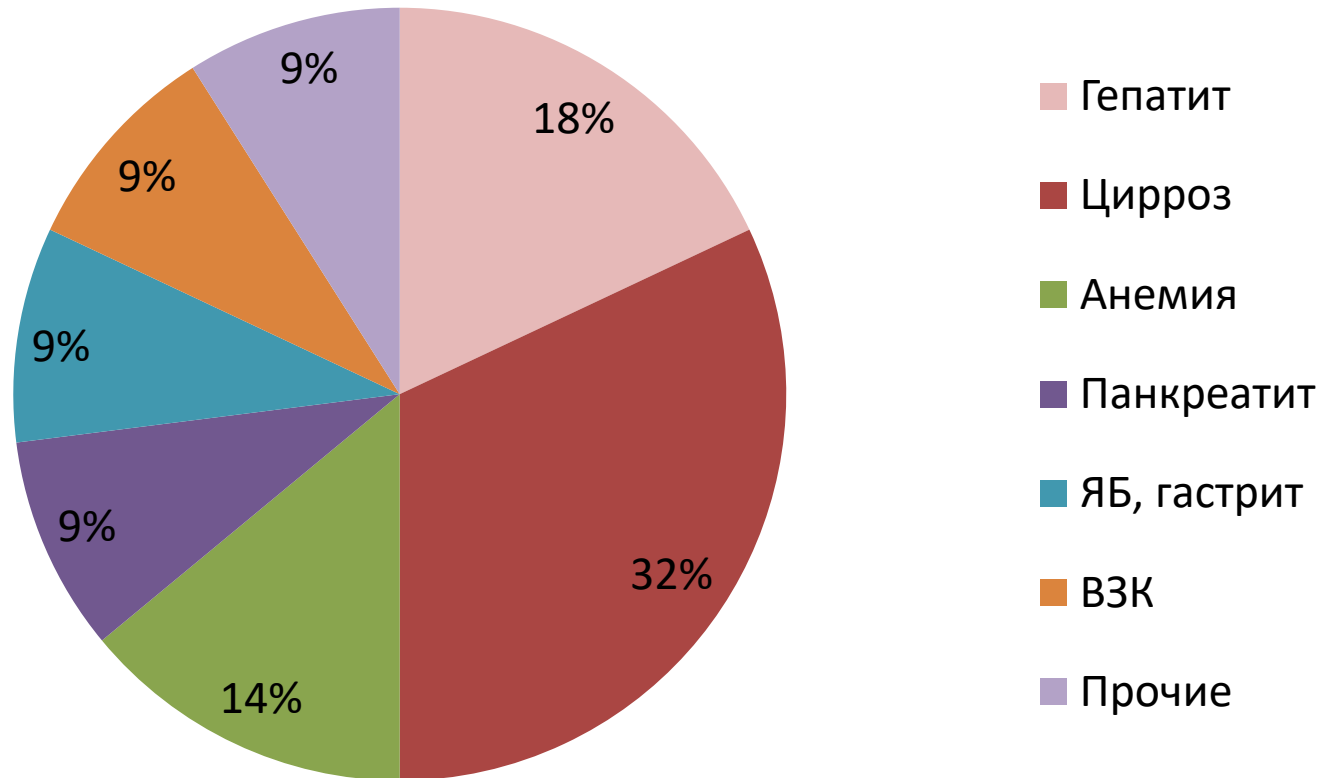


Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=213) в отделениях терапевтического профиля ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова (2007-2019)



Симптомы поражения органов пищеварения у госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией уступают по частоте только патологии органов дыхания

Направительные диагнозы пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение (n=49)



ЯБ – язвенная болезнь, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника. Среди прочих заболеваний – аллергические реакции (крапивница, синдром Лайелла (см. следующий слайд))

Существуют ли гастроэнтерологические «маски» ВИЧ-инфекции?



- ГЭЛ симптомы и синдромы характерны для поздней стадии ВИЧ (СПИДа) и обычно не представляют диагностической загадки, т.к., например, диарея, снижение массы тела, особенно в сочетании с анемией, лихорадкой, являются основанием для обследования на ВИЧ

Женщина, 41 год

В возрасте 23 лет (1997)
- анемия, умеренная
слабость.

- Диагностирована железодефицитная анемия легкой степени
- Не обследовалась, не лечилась

В 30 лет (2004) - слабость,
Hb 109 г/л, эпизоды
диареи после АБТ при
лечении носоглоточной
инфекции, вздутие
живота

- Хронический холецистит, панкреатит
- Назначены ферменты

В 40 лет (2014) – диарея до
20 раз/сут, потеря 23 кг
массы тела за год,
субфебрилитет, при ФГДС -
кандидоз пищевода.

- Хронический гастроэнтерит, ГЭРБ
- **Обнаружены АТ к ВИЧ**, АРВТ не получала

Женщина, 41 год

2015, госпитализирована в ОКБ: те же симптомы + волнообразная фебрильная лихорадка, нарушение памяти, психики. ИМТ 16, Hb 77 г/л, СОЭ 26 мм/ч, СРБ 42 мг/л, АСТ 72 Ед/л, гепато-и спленомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, бескаменный холецистит, энцефалопатия

- **Вирусная нагрузка 304567 РНК-копий/мл, CD4 84 кл/мкл.**
- ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, IVB стадия, прогрессирование в отсутствии антиретровирусной терапии. Изнуряющий синдром, дефицит массы тела, Орофарингеальный кандидоз, диарея, спленомегалия

Вывод: «естественное» течение ВИЧ-инфекции, прогрессирование в отсутствии АРВТ до терминальной стадии СПИД.

Поражение ротовой полости при ВИЧ/СПИДе

- Наиболее частым является кандидозный стоматит: может быть первым и единственным проявлением прогрессирования ВИЧ-инфекции в начале стадии вторичных заболеваний и/или в сочетании с другими оппортунистическими заболеваниями¹.
- Язык – не только зеркало органов пищеварения, но и важный орган в диагностике ВИЧ/СПИДа.



Представлены орофарингеальный Кандидоз (верхнее фото), глоссит и волосатая лейкоплакия, вызванная вирусом Эпштейн-Барра

¹ Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2:89-101. doi:10.2147/hiv.s6660

Поражение пищевода при ВИЧ-инфекции: варианты и алгоритм эмпирической терапии

- Характерно для поздних стадий (СПИД)
- В 48% - бессимптомно (Pennacio M. et al), в остальных - дисфагия, одинофагия, боли за грудиной
- В 70% - *Candida albicans*, в 10%- ЦМВ
- Рефлюкс-эзофагит – побочное действие АРВТ (зидовудин, зальцитабин)
- Не исключены саркома Капоши, лимфома, афтозные язвы, рефлюкс-эзофагит, рак, ахалазия
- Лечение целесообразно начинать с противогрибковых средств, оценить результаты через 3-5 дней, при неэффективности – эзофагоскопия (в большинстве случаев идиопатические язвы пищевода)
- При количестве CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл – назначение антисекреторных препаратов в высокой дозе



ФГДС: кандидоз пищевода

ВИЧ-ассоциированная энтеропатия

- Результат прямого повреждающего действия ВИЧ на слизистую ЖКТ¹.
- Клинические проявления: диарея более 1 месяца, боль в животе, возможны лихорадка, снижение массы тела.
- Диагностируется при исключении прочих оппортунистических инфекций, вызывающих диарею.

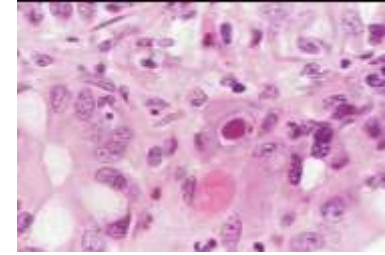
¹ Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, Reese CE, Margaretten W, Levy JA. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. Lancet. 1988 Feb 6;1(8580):259-62. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90348-0. PMID: 2893081.

Опportunистические инфекции ЖКТ, чаще вызывающие диарею при ВИЧ/СПИДе

Особенности синдрома диареи	Возбудитель
Диарея с примесью крови в кале	Дизентерия (шигеллез), кишечный амебиаз
Диарея без примеси крови в кале	Сальмонеллез
Водянистая диарея	Криптоспоридиоз, микроспоридиоз

Лечение: восполнение потерь жидкости, солей
этиотропная терапия (АБ+АРВТ)
симптоматическая терапия
лечебное питание
гигиена перианальной области

Цитомегаловирусная инфекция



Поражение органов пищеварения

- **Стоматит** - болезненные язвы на слизистой рта затруднение приема пищи
- **Эзофагит** – эрозивно-язвенное поражение нижней трети пищевода;
- **Гастродуоденит** - эрозивно-язвенное поражение антрального отдела желудка и 12-п кишки;
- **Язвенно-некротический энтероколит**;
- **Гепатит**;
- **Склерозирующий холангит**;

Прочие симптомы и синдромы

- **Энцефалит** – подострый, реже агрессивный
- **Пневмония**, нередко двусторонняя, с ДН
- **Ретинит** - у 20-25%, нечеткость, ослабление зрения, мушки, потеря центрального зрения, возможна слепота
- **Сиалоаденит** – часто рецидивирующий
- **Нефропатия**;
- полиорганное поражение при **ЦМВ-сепсисе**.

Инфекции, вызванные атипичными микобактериями (МАС-комплекс)

- Этиология : **Mycobacterium avium-intracellulare**¹
- **Патогенное действие наступает при выраженном иммунодефиците**
- Клиническая картина:
 - лихорадка, похудание, ночные поты
 - **Гепато- и спленомегалия**
 - **диарея и истощение**
- Диагностика:
 - посев крови на специальные среды, серологические методы.
 - Окрашенные на КУБ препараты, приготовленные из биоптатов печени и костного мозга
- Лечение:
 - кларитромицин + этамбутол + рифабутин или
 - азитромицин, ципрофлоксацин, амикацин

¹Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE. The Mycobacterium avium complex. Clin Microbiol Rev. 1993 Jul;6(3):266-310. doi: 10.1128/cmr.6.3.266. PMID: 8358707; PMCID: PMC358286.

При первичном обследовании ВИЧ инфицированных с желудочно -кишечными нарушениями

- **Посев и исследование кала:** в 50% случаев – обнаружение патогенных бактерий (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, атипичных микобактерий, *Clostridium difficile*) или простейших (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli*).
- Если возбудители не выявлены, рекомендована **ФГДС / колоноскопия с биопсией:** позволяет диагностировать энтерит, вызванный *Microsporidia* spp. или *Mycobacterium* spp., либо ЦМВ-колит.
- Оценка клеточного иммунодефицита (**уровень CD4**).

Заболевания желчевыводящих путей при ВИЧ-инфекции

- **ВИЧ-ассоциированная холангиопатия**¹ – в стадии СПИД.
- Сочетание папиллярного стеноза и склерозирующего холангита, изолированный папиллярный стеноз, склерозирующий холангит или стриктуры внепеченочных желчных протоков на протяжении.
- Инфицирование желчевыводящих путей ЦМВ, *Cryptosporidia* или *Microsporidia*.
- Лихорадка, озноб, желтуха, гипербилирубинемия, повышение ЩФ, ГГТП.
- Отсутствие патологии при УЗИ и КТ не исключает наличия ВИЧ-ассоциированной холангиопатии.
- При папиллярном стенозе – эндоскопическая папиллосфинктеротомия, при обструкции желчного протока – баллонная дилатация или стентирование.
- **Острый бескаменный холецистит** — инфицирование ЦМВ, *Cryptosporidium* и *Isospora belli*. Показана холецистэктомия.

¹ Naseer M, Dailey FE, Juboori AA, Samiullah S, Tahan V. Epidemiology, determinants, and management of AIDS cholangiopathy: A review. *World J Gastroenterol.* 2018;24(7):767-774. doi:10.3748/wjg.v24.i7.767

Этиология поражения печени при ВИЧ-инфекции

<i>Морфология</i>	<i>Нозологические формы</i>	<i>Возбудители</i>
Паренхиматозный гепатит, цирроз, интерстициальный гепатит	Вирусные гепатиты	Вирусы гепатитов (С, В и D), вирусы герпеса (ЦМВ, 1 и 2 типов, ВЭБ), аденовирусы
	Бактериальные поражения печени	MAC, микобактерии туберкулеза, грам - кишечные бактерии
	Грибковые поражения печени	криптококк, кокцидии, гистоплазма, кандиды, аспергиллы, пневмоциста
	Протозойные поражения печени	токсоплазма, криптоспоридии, микроспоридии, лейшмании
	Пелиозный гепатит	(?) <i>Rochalimaea henselae</i>
	Токсический и метаболический гепатит	медикаменты, алкоголь, факторы неалкогольного стеатогепатита, наркотические препараты и токсические примеси
Опухоли	Саркома Капоши, лимфомы	Вирус герпеса 8 типа, вирус Эпштейн-Барр

Поражение печени, вызванное HCV, при ВИЧ-инфекции

- Частота коинфекции вирусами гепатитов у ВИЧ-инфицированных: HBV+HIV – 35-40%; HCV+HIV – 34-95%; у потребителей инъекционных наркотиков – 90-95%.
- Быстрое прогрессирование, высокий уровень репликации вируса по сравнению с лицами без ВИЧ, скорость развития цирроза повышается¹ в 5 раз.
- Ведущая причина смертности больных с ВИЧ даже при успешном контроле ВИЧ-инфекции (АРВТ).
- В настоящее время нет сведений о том, что вирус гепатита С влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции, однако его присутствие снижает эффективность АРВТ.
- Лечение пациентов с ВИЧ и коинфекцией гепатитом С осуществляется с учетом генотипа, уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки, функционального состояния паренхимы печени.

¹ Баширова Д.К., Романенко О.М., Хаертынова И.М., Цибулькин А.П. Клинико-иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита С при HCV-моноинфекции и HCV+HIV-коинфекции. Казанский медицинский журнал. 2005;86(2):142-149.

Патология поджелудочной железы при ВИЧ-инфекции

- Частота панкреатита при ВИЧ-инфекции 5%, при СПИДе – до 90%.
- Частота лекарственного острого панкреатита у больных СПИДом на фоне АРВТ 3,2-14% в год.
- У ВИЧ-инфицированных больных с поражением поджелудочной железы регистрируются типичные функциональные нарушения – экзокринная недостаточность железы и сахарный диабет.
- Развитие острого/хронического панкреатита, саркомы Капоши или лимфомы ПЖ значительно утяжеляет прогноз пациента.

Частота выявления вероятного возбудителя, потенцирующего развитие панкреатита у ВИЧ-инфицированных пациентов

Возбудитель	Частота, %
Микобактерии	22%
Цитомегаловирус	9-14%
Пневмоцисты	9%
Токсоплазмы	13%
Криптоспоридии	2,6-5%

Возможные клинические ситуации в практике гастроэнтеролога и действия врача



1. ВИЧ-инфекция скрывается под «маской» заболевания органов пищеварения
2. ВИЧ-инфекция присоединяется к ранее существующему заболеванию органов пищеварения
3. ГЭЛ- проблемы возникают на фоне АРВТ



1. Настороженность в отношении возможной ВИЧ-инфекции
2. Анализ изменения течения болезни
3. Учет лекарственных взаимодействий, контакт с инфекционистом

Выводы

1. Необходимы мультидисциплинарные знания (в том числе по базовым вопросам ВИЧ-инфекции) у врачей-гастроэнтерологов;
2. При диагностике ВИЧ-инфекции у пациента с патологией органов пищеварения врачу-гастроэнтерологу необходима информация о вирусной нагрузке, уровне CD4-лимфоцитов, а при проведении АРВТ – о принимаемых пациентом препаратах.
3. Высокая настороженность в отношении ВИЧ-инфекции и соблюдение показаний к обследованию на наличие ВИЧ при соответствующих «гастроэнтерологических» симптомах и синдромах.
4. Требуется междисциплинарное взаимодействие (терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов и т.п.) для успешного ведения таких пациентов.