

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бондаренко Анна Ивановна

«Клинико-лабораторные проявления поражения скелетно-мышечной системы при ВИЧ-инфекции»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.09 – инфекционные болезни

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, профессор
Иоанниди Елена Александровна

Волгоград
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПАТОЛОГИЯ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИЧ/СПИД (аналитический обзор).....	10
1.1. Общие тенденции ВИЧ-инфекции в мире на современном этапе эпидемии.....	10
1.2. Состояние проблемы ВИЧ-инфекции в России	12
1.3. Вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции.....	17
1.4. Поражение скелетно-мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией..	19
1.5. Саркопения как проблема в патологии скелетно-мышечной системы...	26
1.4. Астенический синдром («хрупкость») у больных ВИЧ-инфекцией.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Дизайн и протокол исследования, характеристика обследованных групп больных ВИЧ-инфекцией.....	33
2.2. Диагностика саркопении и статуса питания.....	37
2.3. Методы статистической обработки результатов исследований.....	40
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.....	42
3.1. Динамика развития эпидемии	42
3.2. Клинико-лабораторные проявления ВИЧ-инфекции.....	47
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ..	66
4.1. Трактовка общих понятий и классификация патологии скелетно-мышечной системы	66
4.2. Структура поражения скелетно-мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией	69

ГЛАВА 5. САРКОПЕНИЯ И ВТОРИЧНАЯ АСТЕНИЯ (ХРУПКОСТЬ) КАК СИНДРОМЫ ВИЧ/СПИД.....	83
5.1. Саркопения	83
5.2. Астенический синдром (фенотип хрупкости)	94
5.3. Лечение саркопении у больных ВИЧ-инфекцией.....	97
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	103
6.1. Характеристика проблемы.....	103
6.2. Методы и объем исследования.....	105
6.3. Решение поставленных задач.....	106
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
ЛИТЕРАТУРА.....	116
ГЛОССАРИЙ.....	133
Приложение 1	138
Приложение 2	139

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Начавшаяся 40 лет назад пандемия ВИЧ-инфекции в мире и 20 лет назад эпидемия в нашей стране до сих пор остается одной из ведущих проблем медицинской науки и практического здравоохранения, выходя за рамки только инфекционной патологии [Покровский В.И., 1990, 2011; Покровский В.В. 1997, 2013, 2018; Покровский В.В. и др., 2000, 2020; Буланьков Ю.И., 2009; Лобзин Ю.В., 2006, 2009; Лиознов Д.А. и др., 2015; Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2019; WHO, 2012, 2017, 2019]. Так, согласно информации ВОЗ (2019), ВИЧ за 35 лет пандемии унес свыше 35 млн. человеческих жизней, примерно 38 млн. людей живут с ВИЧ-инфекцией, из которых почти две трети приходится на Африку к югу от Сахары [ВОЗ, 2019]. По оценкам экспертов, среди инфицированных ВИЧ лишь 81% людей знают о своем ВИЧ-статусе. Но так как далеко не все имеют доступ к услугам ВИЧ-тестирования и доступа к антиретровирусной терапии, охват лечением составлял 67% [ВОЗ, 2019]. К тому же лекарственных средств, излечивающих от ВИЧ-инфекции, до сих пор нет [ВОЗ, 2020]. В связи с обусловленным ВИЧ вторичным иммунодефицитом особую значимость приобрели такие инфекции, как туберкулез, вирусные гепатиты В и С, ряд оппортунистических инфекций, особенно из группы герпесвирусов, онковирусов, кандидоз, токсоплазмоз, возбудители гнойной инфекции и др. [Степанова Е.В., 2014; Покровский В.В. 2017; Беляков Н.А. и др., 2014-2019; Рассохин В.В., 2013, 2017; 2018; Белозеров Е.С. и др., 2012, 2020].

Как коморбидное (оппортунистические инфекции, онкопатология) и полиморбидное (инъекционная наркомания, хронический гепатит С, туберкулез и др.) заболевание ВИЧ-инфекция характеризуется вовлечением в патологический процесс почти всех органов и систем [Deeks S.G. 2011; Jones M., 2011; Kovari H. et al., 2017]. При этом, как правило, в отечественной литературе при характеристике клинической картины на фоне тяжело протекающих вторичных инфекций и соматической патологии мало уделяется внимания

вовлечению в патологический процесс скелетно-мышечной системы [Рассохин В.В., 2013]. Однако такой вид патологии, как саркопения, будучи курабельной, без должного лечения ведет к необратимым метаболическим нарушениям, развитию не поддающейся лечению кахексии [McComsey G.A., 2013; Payne V.A., et al., 2014; Schrack J.A., 2015].

Степень ее разработанности

Масштабные научные исследования, проведенные учеными по различным аспектам ВИЧ-инфекции, позволили разработать классификацию болезни [ВОЗ, 1985, 1988; CDC, 1991, 1993, 1994; МКБ-10, 1999; Покровский В.И., 1989, 2001, 2006], дать характеристику возбудителю [Montagnier L., 1983; Gallo R. C. et al., 1983], изучить эпидемиологию болезни [Покровский В.В., 1996, 2019], частоту и характер вторичных инфекций [Xiao J. 2013], разработать принципы антиретровирусной терапии [Hu D., 1995] и профилактики. Вместе с тем, остается мало изученным вопрос патологии опорно-двигательного аппарата у больных ВИЧ-инфекцией [Рассохин В.В., 2013, 2018] и отсутствуют в доступной литературе данные по частоте и структуре поражений мышечной системы. Связанная с возрастным фактором патология скелетно-мышечной системы в целом приобретает актуальность, так как по прогнозам ООН ожидается высокий рост удельного веса людей пожилого возраста [ООН, 2018].

Учитывая это, мы посвятили свое исследование изучению клинических проявлений поражений скелетно-мышечной системы при ВИЧ-инфекции.

Цель исследования: Дать оценку значимости поражения скелетно-мышечной системы в клинике ВИЧ-инфекции.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией по материалам Волгоградской области, изучить особенности распространенности, структуры, характера течения и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции.

2. Дать характеристику артропатий, дорсопатий при ВИЧ-инфекции с учетом стадии заболевания.
3. Определить виды и значимость поражений мышечной ткани у больных ВИЧ-инфекцией.
4. Обосновать предложения по медицинскому сопровождению больных ВИЧ-инфекцией пациентов с поражением скелетно-мышечной системы.

Научная новизна

Дана характеристика особенностей клинико-лабораторных проявлений поражения опорно-двигательного аппарата при ВИЧ-инфекции с акцентом на мышечную систему. Показано, что к росту вовлечения в патологический процесс у больных ВИЧ/СПИД предрасполагают увеличение удельного веса больных возрастной группы старше 30 лет среди вновь регистрируемых лиц среднего возраста $34,4 \pm 4,02$ года, нарастание удельного веса коморбидной ВИЧ-инфекции: в стадии 4В показатель индекса Charlson определяют преимущественно патология сердечно-сосудистой системы, вторичные инфекции, почечная патология.

При обследовании 604 больных ВИЧ-инфекцией у 62,8% выявлены клинико-лабораторные проявления его патологии, в том числе у 20,8% имели место артралгии, у 50,6% артропатии с клиническими вариантами поражения: в 7,8% прямо связаны с ВИЧ-инфекцией, в 22,4% случаев диагностирован реактивный артрит, у 10,9% пациентов псориатический артрит, у остальных больных смешанный вариант. Дорсопатии, клинически характеризующиеся болевым синдромом и ограничением подвижности в позвоночнике, в стадии 4А встречались в 61,1% случаев, в стадии 4В – в 83,3% случаев, в то время как у практически здоровые лица той же возрастной группы – в 8,1% случаев.

Впервые было показано, что основная нозологическая форма поражения поперечнополосатой мускулатуры – саркопения, выявленная в стадии 3 у 29,6% больных, в стадии 4А – в 60,9%, в стадии 4Б – в 91%, в стадии 4В – в 52,1% случаев и у остальных пациентов в виде компонента астенического синдрома

(формирование фенотипа хрупкости). Разработанная комплексная терапия саркопении позволяет снизить ее распространение у данной группы пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

В практическом здравоохранении на фоне поражения ведущих органов и систем не уделяется должного внимания и недооценивается роль патологии скелетно-мышечной системы в клинике и исходах ВИЧ-инфекции. Достаточно сказать, что курабельная саркопения без должного лечения прогрессирует и ведет к опасным для жизни человека осложнениям.

Результаты проведенного исследования отражают обусловленность ВИЧ-инфекцией формирование артропатии, дорсопатии, саркопении и астенического синдрома (синдром хрупкости). В отношении поперечнополосатой мускулатуры прослеживается фазовость течения патологического процесса: пресаркопении (снижение мышечной массы) – саркопении (снижение мышечной массы в сочетании с нарушением силы или функции) – тяжелая саркопения (наличие всех трех компонентов) – астенический синдром (хрупкость), составной частью которого является саркопения.

Это позволяет рекомендовать проведение мер профилактики и включения в комплексную терапию препаратов направленного действия. Для оценки тяжести течения и прогнозирования ВИЧ-инфекции у пациентов в стадии 4 дополнительно рекомендуется оценить состояние скелетно-мышечной системы.

Методология и методы исследования

В исследование включено 604 больных ВИЧ-инфекцией, (Волгоградский центр СПИД), в том числе 379 пациентов с клинико-лабораторными проявлениями патологии скелетно-мышечной системы. Обследование больных включало эпидемиологические, клинические, лабораторные, инструментальные методы, в том числе биоимпедансометрию («золотой стандарт» изучения компонентов организма, включая твердую массу тела). Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 8.0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сложившаяся ситуация по характеру заболеваемости ВИЧ-инфекцией предрасполагает к росту у патологии скелетно-мышечной системы больных.
2. ВИЧ-инфекция, как патология с высоким индексом коморбидности в стадии 4, обуславливает формирование артропатий и досопатий.
3. Саркопению и астенический синдром у ВИЧ-инфицированных пациентов следует рассматривать как составляющую часть клинических проявлений в стадии 4.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов настоящих исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, адекватностью поставленным задачам методов, статистической обработки полученных результатов. Выводы, положения, выносимые на защиту, и рекомендации отражают полученный фактический материал исследования.

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объёмом наблюдений с использованием современных статистических методов, адекватных поставленным задачам.

Материалы диссертации были доложены на XIII съезде молодежных научных обществ медицинских и фармацевтических вузов России и стран СНГ, Волгоград 2016; на 17 Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2017; на 76-ой конференции молодых ученых и студентов, Волгоград 2018; на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции», Санкт-Петербург, 2019; на XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 2020.

Полученные результаты исследования внедрены в практику работы Волгоградского областного центра СПИД. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной Волгоградского государственного медицинского

университета, Институте медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, Институте медицины, экологии и физической культуры Волгоградского государственного университета. Материалы диссертации опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Автор сформулировала цель и задачи исследования, определила методологию и дизайн диссертационного исследования, выполнила сбор и статистическую обработку результатов исследования, сформулировала выводы. Автором осуществлено клинико-лабораторное обследование пациентов, проведена оценка характера поражения скелетно-мышечной системы, результаты проанализированы и обобщены.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшего исследования темы, списка сокращений и списка литературных источников. Работа дополнена 30 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 175 источников, из которых 104 отечественных и 71 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПАТОЛОГИЯ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИЧ/СПИД (аналитический обзор)

Опорно-двигательный аппарат (син. скелетно-мышечная система, костно-мышечная система) включает функционально объединенные кости скелета, суставы и синартрозы, соматическую мускулатуру, регулирующую нервной системой и осуществляющую двигательные действия во взаимосвязи с другими системами органов человеческого тела.

1.1. Общие тенденции ВИЧ-инфекции в мире на современном этапе эпидемии

С 1981 года начавшаяся пандемия ВИЧ-инфекции, поразившая 76 млн. жителей планеты (3,2 млн. детей моложе 15 лет), продолжается, оставаясь одной из основных проблем здравоохранения в мире. Она унесла свыше 35 млн. человеческих жизней, в том числе около 1 млн. в 2016 году. На начало 2017 года в мире насчитывалось 36,7 млн. живущих с ВИЧ (25,6 млн. – жители африканского региона), при этом 1,8 млн. человек зарегистрированы в 2016 году (из них 2/3 – жители Африки) [ВОЗ, 2017].

В настоящее время первое место по ВИЧ в мире занимают страны юга Африки, Индия, Россия, США и Латинская Америка. Пораженность ВИЧ взрослого населения составила: Африка – 8,4%, Северная Америка – 0,6%, Южная Америка – 0,5%, Западная Европа – 0,3%, Восточная Европа – 0,5%, Южная Азия – 0,6%, Россия – 0,6% [<https://emedicine.medscape.com/article/211316-overview>, 2018].

Группы риска инфицирования ВИЧ на планетарном уровне – мужчины, имеющие секс с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, лица, находящиеся в местах лишения свободы, секс-работники и их клиенты. Среди инфицированных 70% знают о своем ВИЧ-статусе, но 7,5 млн. (30%) не знают в связи с ограниченными возможностями в получении доступа к услугам ВИЧ-тестирования [ВОЗ, 2019].

В 2016 году 19,5 млн. людей с ВИЧ получали антиретровирусную терапию (АРВТ), это 54% взрослых и 43% детей, в том числе АРВТ было охвачено 76% беременных и кормящих грудью женщин [ВОЗ, 2017]. При этом следует отметить, что пока нет лекарственных средств, излечивающих больных ВИЧ-инфекцией, хотя существующие антиретровирусные препараты позволяют контролировать вирусную нагрузку и предотвращать передачу вируса. Это позволяет людям с ВИЧ и контактирующим с ними жить здоровой, долгой и продуктивной жизнью. Именно благодаря АРВТ, согласно оценке экспертов за 2000-2020 гг., удалось снизить число новых случаев ВИЧ-инфекции на 39%, снизить уровень смертности, связанной с ВИЧ, и спасти 13,1 млн. человеческих жизней [ВОЗ, 2017, 2018, 2020].

На сегодня достигнуты значительные успехи в антиретровирусной терапии, позволившие, прежде всего, из неизбежно смертельного заболевания превратить ВИЧ-инфекцию в управляемый инфекционный процесс, что наглядно демонстрируют экономически развитые страны, которым удалось ВИЧ-инфицированным значительно увеличить продолжительность жизни, приблизив ее качественно к нормальному уровню, существенно уменьшить риск передачи возбудителя [Беляков Н.А. 2017, 2018; Гусев Д.А, 2018; Воронин Е.Е., 2018, 2019]. Под эгидой ВОЗ, в 2016 году выпустившей второе издание Сводного руководства по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, определено обеспечение пожизненной АРВТ всех людей с ВИЧ, включая детей, подростков и взрослых, беременных и кормящих женщин без учета клинического статуса или числа клеток CD4. Эти рекомендации к июлю 2017 года охватывают 122 страны, в которых проживает более 90% всех людей с ВИЧ в мире [ВОЗ, 2017].

Таким образом, решение проблемы доступа к антиретровирусной терапии (АРВТ) является одной из узловых задач, поставленных на 2020 год с целью ликвидировать эпидемию СПИДа к 2030 году [Fast-Track Commitments to End AIDS by 2030 URL:

commitments]. Так, для реализации этих задач число инфицированных ВИЧ, нуждающихся в АРВТ, увеличилось с 28 млн. до 36,7 млн. человек [UNAIDS, 2018].

1.2. Состояние проблемы ВИЧ-инфекции в России

В отличие от общих тенденций снижения темпов эпидемии в мире лишь в Восточной Европе и Центральной Азии в период с 2010 по 2016 год имело место дальнейшее ее развитие (рисунок 1.1), при этом нарастающий характер эпидемии сохранился и в 2017 году.

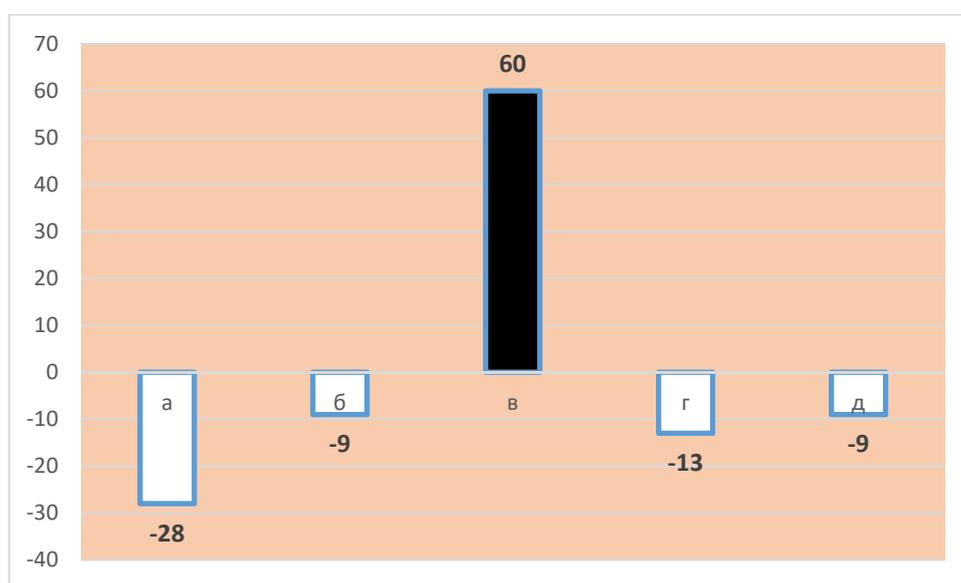


Рисунок 1.1. Тенденции распространения ВИЧ-инфекции в 2016 году по сравнению с 2010 годом (снижение в регионах и рост в Восточной Европе и Центральной Азии): а) – Восточная и Южная Африка – снижение; б) – Западная и Центральная Африка – снижение; в) – Восточная Европа (85% – Россия и Украина) и Центральная Азия – рост; г) – Азия и Тихоокеанский регион – снижение; д) – Западная Европа и Северная Америка – снижение.

В 2017 году общее число случаев ВИЧ-инфекции среди граждан России достигло 1,11 млн. человек (в мире проживало 36,7 млн. ВИЧ-инфицированных, в т.ч. 2,1 млн. детей). По расчетам международной организации ЮНЕЙДС (UNAIDS) в

России инфицировано ВИЧ более 1,57 млн., а согласно расчетам американских и швейцарских ученых, в России на декабрь 2017 проживало более 2 млн. больных ВИЧ-инфекцией (опубликовано в журнале PLOS Medicine, 2017), пораженность ВИЧ составляет 1362,4 больных на 100 000 населения, а это уже генерализованная стадия эпидемии.

Согласно данным ООН, наша страна по темпам прогрессирования эпидемии ВИЧ-инфекции занимает третье место после ЮАР и Нигерии [UNAIDS, 2017]. Почти 2/3 (64%) всех новых диагнозов ВИЧ в Европе приходятся на Россию. Каждый час в России появляется 10 вновь инфицированных ВИЧ [Покровский В.В.: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html>].

Следует отметить, что эпидемия ВИЧ-инфекции в России началась в 1997 году с пиком в 2000 году (рост числа вновь выявленных в год за 1992-2002 гг. – в 1000 раз), но потребовалось 6 лет, чтобы была правильно оценена угроза, которую несет заболевание для страны и, внедрения антиретровирусной терапии. В результате мы отстали в противодействии инфекции на 10 лет [Воронин Е.Е. 2016]. Первоначально ведущие специалисты ожидали, что в России эпидемия приобретет волнообразно-затухающий характер, а сформировался феномен айсберга: оказалось инфицированных в 1,5-2 раза больше, чем фактически зарегистрированных, после первой волны моноинфекции ВИЧ началась вторая волна, страна перешла в статус четырех эпидемиологически связанных патологий: ВИЧ-инфекции, наркомании, гепатита С и туберкулеза [Покровский В.В., 2018]. При этом вторая волна ВИЧ-инфекции по масштабу превосходит первую волну [Беляков Н.А., 2018].

Обращает на себя внимание, что в нашей стране в 2015 и 2016 годах первичная заболеваемость ВИЧ-инфекцией превысила первичную заболеваемость активным туберкулезом на 11% и 21% соответственно (в 2016 году больные ВИЧ-инфекцией – 87,7 тыс. чел, активным туберкулезом – 72,6 тыс. чел.). Эксперты прогнозировали, что к 2020 году заболеваемость ВИЧ и туберкулезом совпадут, все больные туберкулезом окажутся ВИЧ-положительными [Покровский В.В., 2018].

В последнее десятилетие в России стал прогрессивно расти половой путь передачи ВИЧ с одновременным увеличением удельного веса женщин среди вновь инфицированных. Происходят качественные изменения ВИЧ-инфицированной популяции людей: переход эпидемии в социально благополучные слои, старение, увеличение соматических и психических отклонений и заболеваний, инвалидизация.

UNAIDS (Объединённая программа ООН по ВИЧ/СПИД) считает, что Россия занимает 3-е место по уровню распространенности ВИЧ, уступая в мире только ЮАР и Нигерии 2020 [UNAIDS, 2020]. Действительно, согласно статистике ВИЧ-зараженных, в России на начало 2020 года в феврале и марте текущего года зарегистрировано 58,2 заболевших на 100 тыс. населения, наиболее высокие показатели в областях: Иркутская — 1814,1, Свердловская — 1804,1, Кемеровская — 1796,0 на 100 тыс. населения, т.е. в 900 раз больше, чем в Словении. По оценке отечественных экспертов, причина заключается в распространенности инъекционной наркомании, в распространенности ВИЧ-диссидентства, в недостаточной информированности населения о заболевании, в отсутствии доступа к лекарствам [<https://gepatit-abc.ru/statistika-vich-zarazhennykh-v-rossii-2020>].

О проблеме раннего выявления болезни и своевременной терапии в нашей стране свидетельствует, к примеру, факт поздней диагностики болезни с высоким удельным весом в продвинутой стадии болезни: в 2013 году было вновь выявлено 110 127 больных, из них в продвинутой стадии болезни (4А-В) – 60 637 больных и в стадии СПИД – 32 456 больных, в 2017 году – 93 тысяч новых ВИЧ-инфицированных (заболеваемость – 63,3 случаев, пораженность – 795,3 случаев на 100 тысяч населения России), наиболее поражена возрастная группа 30-39 лет (2% инфицированных), половой путь составил 50,3%, наркотический – 46,6%; среди выявленных в 2017 году индекс смертности вырос с 2005 года в 10 раз [<http://maxpark.com/community/5325/content/5966148>].

Проблема с обеспечением лекарственной терапией больных не позволяет проводить качественную профилактику распространения ВИЧ, а также определяет судьбу больного: ВИЧ-инфицированные живут не более 11 лет со дня инфицирования, а лица в стадии 4В – в среднем 9 месяцев. Но пациенты, соблюдающие режим АРВТ, имеют потенциал жизни до 70-80 лет [Покровский В.В., 2017].

ВИЧ-инфекция, являясь медленной инфекцией, протекает с нечетко клинически выраженной острой стадией, но всегда трансформируется в хронический процесс, протекающий в виде субклинической стадии, переходящей в манифестное течение с клиникой вторичных болезней в основном инфекционной природы и без лечения всегда приводящей в стадии 4В (СПИД) к летальному исходу в течение 3 лет.

Таким образом, наиболее характерное проявление клиники ВИЧ/СПИД – коморбидность инфекции [Покровский ВИ., 2001; Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., 2006; Лиознов Д.А., 2010; Рассохин В.В., 2016, 2017; Беляков Н.А. др., 2014, 2017; Белозеров Е.С., 2020].

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции базируется на детекции антител к ВИЧ и вирусных антигенов, генетического материала вируса – провирусной ДНК и РНК ВИЧ, используя методы ИФА, иммуноблот и ПЦР. Для этиотропной терапии сегодня перечень антиретровирусных препаратов включает 6 классов лекарственных средств:

- а) нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ),
- б) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ),
- в) ингибиторы протеазы (ИП),
- г) ингибиторы интегразы (ИИ),
- д) ингибиторы слияния входа вируса в клетку (ИС),
- е) антагонисты рецепторов [Бартлетт Дж. и др., 2012; Беляков Н.А., 2015; Но Y.C. et al., 2013].

Разработаны схемы лечения больных, основная цель которых – максимальное снижение вирусной нагрузки, что обеспечивает прекращение прогрессирования патологического процесса, и снижение риска половой передачи возбудителя [Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, 2012]. Повсеместное распространение получила схема высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [Нечаев В.В., 2011], в том числе и в России. Как отметила главный инфекционист Минздрава РФ И.В. Шестакова на пресс-конференции ТАСС в ноябре 2017 года, ссылаясь на данные официальной статистики Роспотребнадзора, на начало 2017 года выявлено более 1 млн. 114 тыс. ВИЧ-инфицированных, живущих с ВИЧ – 871 тыс. человек, при этом за последние 10 лет количество находящихся на ВААРТ в стране увеличилось в 18 раз [<http://tass.ru/obschestvo/4754322>]. В результате успехов терапии диагноз «ВИЧ-инфекция» не стал для больного приговором, хотя на лечение одного больного в год приходится около 150 тыс. руб. [Беляков Н.А., 2015].

Таким образом, в мире наметились четкие тенденции снижения потенциала пандемии, она идет к затуханию: с 2000 по 2015 гг. число новых случаев заражения сократилось на 35%, смерти, связанной с ВИЧ – на 28% [UNAIDS, 2017]. В России эпидемия не только продолжается, но и имеет тенденцию нарастания, в эпидемический процесс все шире вовлекаются женщины и дети [Покровский В.В., 2018; Беляков Н.А., 2018]. Страна экономически не готова выполнить намеченную программу ООН по ВИЧ «90-90-90» к 2020 году. В эпидемический процесс также вовлекаются люди более старшего поколения, общий фон здоровья которых более обременен различными видами патологии, в том числе опорно-двигательной системы.

Хотя прогнозировать дальнейшую судьбу эпидемии ВИЧ-инфекции в России весьма проблематично, но отсутствие профилактической вакцины и ростом полового пути передачи вируса обеспечивает возможность распространения инфекции среди всех слоев взрослого населения, когда и один инфицированный может послужить причиной заражения половым путем большой массы людей.

1.3. Вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции

Структуру вторичных и сопутствующих заболеваний хорошо отражают разработанные как у нас в стране, так и за рубежом классификации ВИЧ/СПИД. Согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции (Приложение 1), после окончания субклинической стадии, длящейся чаще годами (медленная инфекция), сформировавшийся иммунодефицит определяет развитие вторичных заболеваний, обусловленных возбудителями преимущественно из группы условно-патогенных.

Таким образом, манифестную форму ВИЧ-инфекции определяют вторичные заболевания. При этом прослеживается определенная взаимосвязь между глубиной иммуносупрессии и этиологией вторичных инфекций. M.S. Saag (1997) уже в первые годы начавшейся пандемии выделял несколько последовательных стадий и составляющих клинику патологических состояний и нозологических форм. Как показали дальнейшие исследования, опухоли саркома Капоши, неходжкинская лимфома, бронхогенная карцинома, расцениваемые M.S. Saag как неинфекционные, в настоящее время относят к заболеваниям с выделенным этиологическим фактором.

Сотрудники CDC (1994) разработали классификацию ВИЧ-инфекции для детей, моложе 13 лет с расшифровкой нозологических форм, характеризующих манифестную стадию болезни.

Следует отметить, что структура нозологических форм вторичных заболеваний у взрослых и детей почти не отличается. Вместе с тем виды СПИД-ассоциированных заболеваний имеют региональные различия в зависимости от преимущественной распространенности условно-патогенных возбудителя в данном регионе или у данной группы людей [Козырев О.А., 1989; Воронин Е.Е., 2017].

В классификации ВОЗ на основе клинических проявлений заболевания и уровня функциональных возможностей пациента выделены четыре категории, которые охватывают весь спектр клинических проявлений ВИЧ-инфекции от

бессимптомного течения до терминальной стадии (Приложение 3). В целом, при сравнении с классификацией CDC классификация ВОЗ требует меньше данных лабораторных исследований и меньше непосредственных наблюдений. Определение стадии ВИЧ-инфекции включает более широкий спектр вторичных заболеваний, который может зависеть от региона (например, диссеминированное течение микозов, эндемичных для Юго-Восточной Азии и часто встречающихся у больных СПИДом в этом регионе, но не в Соединенных Штатах или Европе). Включение оценки физических возможностей позволяет провести количественную клиническую оценку состояния пациента, которая не зависит от лабораторных возможностей.

Объединение клинической стадии по классификации ВОЗ с показателями уровня CD4+ лимфоцитов или общего числа лимфоцитов дает комбинированную стадию заболевания, что может помочь делать более точный прогноз, чем прогноз на основании только клинической стадии или только уровня CD4+/общего числа лимфоцитов.

МКБ-10 выделяет 5 клинических вариантов ВИЧ-инфекции: а) инфекционные и паразитарные суперинфекции; б) злокачественные новообразования вирусной природы; в) группа характерных синдромов или нозологически очерченных форм: энцефалопатия, лимфатическая (лимфоидная) интерстициальная пневмония, характерная для детей, синдром истощения и др.; г) группа патологических состояний, обусловленных самим ВИЧ: синдром острой сероконверсии, генерализованная лимфаденопатия, гематологический и иммунологические варианты патологии, не классифицируемые в других рубриках и, наконец, болезнь, вызванная ВИЧ, неуточненная. При этом ВИЧ-обусловленные заболевания подпадают под Международную статистическую классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

К особенностям течения большинства СПИД-ассоциированных инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, относится длительное течение, вначале протекающее вяло-торпидно, а спустя определенное время переходит по

мере прогрессирования иммунодефицита в тяжелое с угрозой неблагоприятного исхода [Покровский В.И., 1989, 2001, 2006; Юрин О.Г., 1999; Покровский В.В. и др., 2000, 2018; Беляков Н.А. и др., 2008-2019; Белозеров Е.С., 2007, 2020; CDC, 1993, 1994; Saag M.S., 1997].

1.4. Поражение скелетно-мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией

Скелетно-мышечная система (син. опорно-двигательная система), обеспечивает перемещение тела в пространстве, включает кости, суставы, мышцы и связки.

По данным ВОЗ около 30% населения в мире страдают патологией скелетно-мышечной системы (в возрастной группе старше 60 лет каждая четвертая женщина болеет остеоартрозом; единичные боли в спине временно или постоянно испытывает более 70% населения), 20% из них нуждаются в постоянной терапии [Manger B., 2005]. В России более чем у 10% населения имеется патология опорно-двигательной системы [Ужегов Г.Н., 2015].

Хотя распространенность болезней скелетно-мышечной системы растет с возрастом, однако остеохондроз клинически манифестирует уже в возрастной группе 20-40 лет [Ужегов Г.Н., 2000; Елифанов В. А., 2009].

Рост патологии скелетно-мышечной системы у населения в мире стали отмечать в последней четверти XX века и, согласно данным проспективных демографических исследований, ожидали, что к 2020 году показатели распространенности среди лиц возрастной группы старше 50 лет удвоятся [Цветкова Е. С., 1997; Ужегов Г.Н., 2015].

По современным воззрениям, патология скелетно-мышечной системы развивается в любом возрасте, а факторами риска являются возраст (старше 45 лет), пол (женщины), наследственность, врожденные заболевания опорно-двигательной системы (дисплазия костей и суставов у 1-2% населения),

избыточный вес, низкая физическая активность, курение, хронические неинфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция [Белов Б.С., Белова О.Л. , 2008; Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2017, 2018, 2019].

Раньше патологию опорно-двигательного аппарата классифицировали на нозологические варианты [Синяченко О. В., 2012]:

а) артрит (остеоартрит), который характеризовали как стойкие изменения в суставах на фоне рецидивирующих воспалительных процессов; часто поражение нескольких суставов и сочленений, получившее название – «полиартрит»; уже в возрасте 20-30 лет начинает формироваться патологический процесс, а к 70 годам клиника болезни имеет место практически у каждого;

б) артрозо-артрит – поражение хряща и ткани, развивающееся в результате чрезмерной нагрузки, срыв компенсаторных механизмов, проявляется вовлечением в процесс всего сустава, наиболее часто страдают коленный и тазобедренный суставы, распространен преимущественно у пожилых людей; основное клиническое проявление остеоартрита – боль в суставах и скованность;

в) остеохондропатии – группа заболеваний, распространенных преимущественно у детей и подростков, неизвестной этиологии, в развитии прослеживается роль наследственности;

г) системные поражения соединительной ткани – объединенная группа заболеваний неизвестной этиологии;

д) дорсопатии – заболевания, связанные с поражением суставов позвоночника, среди них наиболее распространен остеохондроз, чаще манифестирует у людей в возрасте до 40 лет.

Сегодня варианты патологии скелетно-мышечной системы существенно пересматриваются. Прежде всего, принято новое определение остеоартрита: это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микро-повреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные воспалительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы [Кабычкин А.Е., 2012].

Первоначально происходят нарушения на молекулярном уровне (нарушенный метаболизм в ткани сустава) с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), приводящие к развитию заболевания. При этом выделяют фенотипы остеоартрита: воспалительный, хондрогенный, травматический и костегенный [Mobashri A. et al., 2017].

Артрит относится к наиболее распространенной форме поражения опорно-двигательной системы, он включает свыше 150 видов болезней [Окороков А.Н., 2010].

При ВИЧ-инфекции у $1/3-3/4$ больных в стадии вторичных заболеваний на фоне полиморфизма клинической картины в процесс вовлекается скелетно-мышечная система [Medina Rodriguez F., 2003; Chinniah K. et al., 2005; Colmegna I., 2006; Reveille J.D., Williams F.M., 2006; Rashmi M. et al., 2008; Lawson E., Walker-Bone K., 2012]. Так, по данным литературы [Medina Rodriguez F., 2003; Colmegna I., 2006; Reveille J.D., Williams F.M., 2006], суставной синдром развивается более чем у 60% больных ВИЧ-инфекцией. Среди патологии опорно-двигательной системы довольно часты так называемые ревматические синдромы.

В отечественной литературе при описании клиники в основном отсутствуют данные по частоте и вариантам вовлечения в патологический процесс опорно-двигательной системы.

В США 10 экспертов по ВИЧ-инфекции проанализировали опубликованную за 1966-2016 гг. литературу по нейропатическому болевому синдрому при патологии опорно-двигательного аппарата с акцентом на боль в пояснице, суставах, в том числе среди больных ВИЧ-инфекцией. Первые сообщения о ВИЧ-ассоциированных ревматических синдромах появились в середине 1980-х гг. и включали описания случаев полимиозита, васкулита, реактивного артрита и синдрома Шегрена (последний в дальнейшем получил название диффузного инфильтративного лимфоцитарного синдрома). На сегодняшний день спектр

описанных ревматических синдромов, связанных как непосредственно с ВИЧ-инфекцией, так и с антиретровирусной терапией, весьма широк [Chinniah K. et al., 2005; Reveille J.D., Williams F.M., 2006; Maganti R.M. et al., 2008; Lawson E, Walker-Bone K., 2012].

Артралгия. Согласно публикациям, 39-85% людей, живущих с ВИЧ, испытывают хроническую боль. В основном боль распространена среди больных, не получающих АРВТ [Ventelou B. et al., 2012].

Реактивный артрит. Относясь к группе аутоиммунных заболеваний, реактивный артрит развивается как ответная реакция на инфекционное заболевание, чаще связан с инфекциями желудочно-кишечного тракта, в первую очередь обусловленными шигеллами, сальмонеллами, кампилобактером, а также хламидиозной или иной инфекцией мочевыделительной системы [Schmitt S.K., 2017]. Название симптомокомплекса «Синдром Рейтера» в последние годы в зарубежной литературе не используется, так как немецкий врач Г. Рейтер (Reiter Н., 1916) являлся нацистским военным преступником, а главное – дал ошибочное толкование патогенеза болезни [Lu D.W., Katz K.A., 2005]. В настоящее время ученые пришли к выводу, что реактивный артрит включает не только изолированное поражение суставов, но и описанную Г. Рейтером классическую триаду: артрит + уретрит + конъюнктивит или ее неполный вариант. Заболевание развивается в течение первого месяца после инфекционной диареи (дизентерия, сальмонеллез и др.) или инфекции мочеполовой системы (уретрит, цервицит) [Panush R.S. et al., 2007].

Реактивный артрит часто ассоциируется с HLA-B27. В группу риска также входит ВИЧ-инфекция. Повышенная частота заболевания обусловлена как за счет нарушения функции иммунной системы, так и вторичных инфекций, развивающихся на фоне иммунодефицита, а также совместным распространением ВИЧ и возбудителей урогенитальных инфекций половым путем [Romaní J. et al., 1996; Nanke Y. et al., 2010; Kober C., 2011; Scott C. et al., 2012].

У больных ВИЧ-инфекцией реактивный артрит характеризуется тяжелым течением, сопровождается высыпаниями на коже, напоминающими псориаз. Данные по изучению патогенеза показали, что в развитии артрита определяющую роль играют CD8-, а не CD4-клетки, что свидетельствует об аутоиммунном процессе [Rohekar S., Pope J., 2009].

В группу реактивных артритов включают серонегативные спондилоартриты, в том числе анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, артропатии, обусловленные воспалительными заболеваниями кишечника и недифференцированные спондилоартриты [Kataria R.K., Brent L.H., 2004; Kaarela K. et al., 2009].

При артрите, протекающем по типу реактивного, нет синовиальной жидкости, не выявляется патологическая симптоматика при рентгенографии суставов. Обычно имеет место спонтанное купирование суставного синдрома.

Среди возбудителей, вызывающих инфекционные заболевания, после которых развивается реактивный артрит, наиболее часты уреоплазмы, шигеллы Флекснера, венерическая лимфогранулема (L2 серотипа), микобактерии туберкулеза, бета-гемолитические и зеленящие стрептококки, *C. trachomatis*/*C. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella enterica* сероваров Typhimurium, Enteritidis, *Mycoplasma pneumonia*, *cyclospora*, *Yersinia enterocolitica* и *pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*. Из них наиболее значима хламидийная инфекция [Kousa M. et al., 1978; Kousa M. et al., 1998; Carter J.D., Hudson A.P., 2010]. Среди патогенов кишечной группы значительную роль играет *Campylobacter jejuni* (до 95% и 5-10% *E. coli*) [Pope J.E. et al., 2004].

Артрит, ассоциированный с ВИЧ, встречается в 3-10% случаев, протекает по типу подострого олигоартрита, в процесс вовлекаются преимущественно суставы нижних конечностей при отсутствии патологии мягких тканей. Артрит в 80-90% случаев ассоциирован с HLA B27. Хотя артрит может возникнуть за 1-2 и более лет до установления у пациента диагноза ВИЧ-инфекции, но наиболее часто клинически манифестирует в стадии уже тяжелого иммунодефицита.

Наиболее частый синдром поражения опорно-двигательной системы – артралгии, которые встречаются в 25–45% случаев [Mahy M., Autenrieth C.S., Stanecki K., Wynd S., 2014]. Обычно боли носят слабовыраженный перемежающийся характер олигоартикулярного типа, локализуются преимущественно в коленных, плечевых, голеностопных, локтевых и пястно-фаланговых суставах. У 5–10% случаев больных, приобретает интенсивный характер, с локализацией в суставах верхних и нижних конечностей – в коленных, локтевых и плечевых [Синяченко О. В., 2012].

Выделяемый в самостоятельную форму ВИЧ-ассоциированный артрит у одних больных имеет хроническое рецидивирующее течение как вариант реактивного артрита, он может клинически манифестировать за один-два года до появления клиники ВИЧ-инфекции, но чаще развивается на высоте клинических проявлений основного заболевания с выраженным иммунодефицитом, характеризуется симптоматикой серонегативного артрита подошвенного фасциита, ахиллобурсита, дактилита, скованностью больных. При этом варианте суставной патологии в синовиальной жидкости воспалительные изменения не определяются [Plaeger S.F. et al., 2014].

У других больных развивается ВИЧ-ассоциированный псориатический артрит с быстрым прогрессированием суставных проявлений и кожных проявлений псориаза [Ужегов Г.Н., 2000].

Вовлечение в патологический процесс мышечной системы протекает по типу ВИЧ-ассоциированного полимиозита и характеризуется миалгией, слабостью проксимальных мышечных групп, миопатическим типом изменений при электромиографии в виде миопатических потенциалов действия моторных единиц и полной низкоамплитудной интерференций, а мышечная биопсия обнаруживает явления воспалительной миопатии [Кабычкин А.Е., Груздева А. Ю., 2012]. Наиболее тяжело протекает процесс у больных с явлениями ВИЧ-обусловленной кахексии.

Наличие довольно частого в нашей стране сочетанного течения ВИЧ-инфекции и туберкулеза обуславливает варианты внелегочных форм туберкулезной инфекции, в том числе в виде туберкулезного спондилита, остеомиелита, артрита, на долю которых приходится 2% случаев поражения опорно-двигательного аппарата [Colmegna I. et al., 2006].

В связи с широким распространением микотической инфекции среди вторичных заболеваний у больных в стадии СПИД определяет наличие микотического поражения суставов, при этом наиболее часто возбудителями являются *Candida albicans*, *Sporotrichosis schenkii* [Colmegna I. et al., 2006].

И так, опорно-двигательная система довольно часто вовлекается в патологический процесс у больных ВИЧ-инфекцией. Хотя при поражении этой системы возможно полное исчезновение клинических проявлений артропатии без остаточных структурных изменений и с полным восстановлением функции суставов в динамике активной антиретровирусной терапии [Mobashri A. et al., 2017], но у части больных патологический процесс носит тяжелый характер в виде ревматоидного артрита, который все больше привлекает внимание у зарубежных специалистов по ВИЧ-инфекции. Учитывая, что в нашей стране в доступной литературе отсутствуют данные о распространенности и структуре поражений опорно-двигательной системы у больных ВИЧ/СПИД, проведено настоящее исследование.

Распространенность и широкий спектр симптоматики, меняющаяся клиническая картина под влиянием этиотропной терапии свидетельствуют о высокой значимости проблемы ВИЧ-инфекции в современной ревматологии.

По данным литературы, вовлечение в патологический процесс мышц при ВИЧ-инфекции встречается в $\frac{1}{3}$ случаев, по клиническим проявлениям варьируясь от неосложненной миопатии и фибромиалгии до тяжелых инвалидизирующих форм полимиозита и саркопении.

1.5. Саркопения как проблема в патологии скелетно-мышечной системы

Возможность потери массы тела наблюдается при многих заболеваниях, когда имеет место недостаточность питания и истощение. Европейское общество по клиническому питанию в 2015 году (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN, 2015) предложило называть недостаточным питанием состояние, при котором дефицит питания или нарушение усвоения пищи формируют изменения в компонентном составе организма: снижение тощей массы тела, обуславливающее нарушение физических и психических функций организма с ухудшением исхода заболевания [Cederholm T. et al., 2015]. В нашей стране еще до этого определения один из ведущих нутрициологов страны И.Е. Хорошилов (2003) дал определение недостаточности питания как «патологического состояния, обусловленного несоответствием поступления и расходов питательных веществ, приводящим к снижению массы тела и изменению компонентного состава организма» [Хорошилов И. Е., 2003, 2018]. Сегодня внедрение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, периферической количественной компьютерной томографии, рентгеновской абсорбциометрии, денситометрии и особенно биоимпедансометрии позволяет дать качественную и количественную характеристику содержания жира, мышечной массы, костей, воды в различных частях организма [Frank A. W. et al., 2010; Blew R. M. et al., 2014]. Внедрение этих методов позволило обосновать положение, что изменения в тощей, в том числе мышечной массе тела у больных часто опережают снижение общей массы тела, а степень выраженности мышечного истощения, получившая название «саркопения» (греческ. sarx – мясо, плоть и penia – недостаток) [Rosenberg I., 1988], имеет прогностическое значение для течения болезни.

Для организма взрослого человека характерны возрастные изменения массы тела: уменьшение количества и качества мышечной массы и рост жировой массы. При этом одновременно происходят возрастные потери, сначала в виде снижения

функции скелетной мускулатуры, а затем атрофические дегенеративные изменения мышечной ткани, приводящие к потере их силы и объема. Процесс из функционального превращается в морфологический [Hughes V.A. et al., 2002; Cesari M. et al., 2006; Goodpaster B.H. et al., 2006; 2010; Studenski S.A. et al., 2014]. В 1988 году I. Rosenberg для этого состояния ввел термин «саркопения». В литературе также используются синонимы «миопения», «кратопения», «динапения» и др. [Rosenberg I., 1989; Cruz-Jentoft A. J. et al., 2010; Muscaritoli M. et al., 2010; Fearon K. et al., 2011; Morley J., 2016]. Согласно Европейскому консенсусу, саркопения – это уменьшение мышечной массы тела и снижение силы и производительности мышц, обусловленные возрастными нейрогуморальными сдвигами, нарушениями питания или мышечным катаболизмом [6-10]. В 2016 году в дополненную 10-ю международную классификацию болезней (МКБ-10) был официально включен диагноз «саркопения» под кодом M 62.84 [Anker S. D., 2016].

Согласно прогнозам международных экспертов, саркопения к 2045 году саркопения станет общемировой проблемой [The future prevalence..., 2016], так как прогрессивно идет старение населения планеты. Увеличение продолжительности жизни – основной фактор риска развития саркопении. Так, согласно оценкам международных экспертов, число пожилых людей в период 2000-2050 гг. возрастет с 600 млн. до 2 млрд человек, а распространенность саркопении вырастет на 70%: с 19 млн. в 2016 г. до 32 млн. человек в 2045 г.

По течению выделяют три стадии саркопении:

- первая стадия, пресаркопения, характеризуется понижением мышечной массы с сохранением силы и функциональности мышц;
- вторая стадия протекает с понижением мышечной массы, с появлением слабости и нарушением функциональности скелетных мышц;
- третья стадия сопровождается выраженным понижением всех трех параметров: массы, функции и силы мышц [European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN, 2015].

Саркопения может быть первичной (врожденный необратимый вариант с нарастанием и усугублением симптомов, возрастная) и (вторичной в результате воздействия ряда негативных факторов: дефицит белка в питании, гиподинамия; онкопатология, ВИЧ-инфекция, голодание, тяжело протекающая хроническая патология и др.). Поэтому в зависимости от причины развития выделяют три варианта вторичной саркопии:

- гиподинамический, обусловленный малоподвижным образом жизни, условиями невесомости у космонавтов, у больных, находящихся на постельном режиме;
- коморбидная, причиной которой чаще служит патология сердца, легких, печени, почек, мозга, воспалительные, неопластические и эндокринные заболевания;
- нутритивная, связанная с дефицитом потребления белка и энергии, мальабсорбцией, желудочно-кишечными заболеваниями, анорексией лекарственной или иной природы.

У людей, страдающих выраженным ожирением, и пожилых людей процесс потери массы мышц идет с развитием так называемого саркопенического ожирения, которое встречается в 10–12% случаев в возрастной группе до 70 лет и в 15-27% старше 80 лет [The future prevalence of sarcopenia..., 2016].

Среди причин развития саркопии, помимо естественных инволюционных процессов в организме, прогрессирующих с возрастом, выделяют различные тяжело протекающие хронические болезни печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта, онкопатологию, болезни с полиорганной недостаточностью, при которых теряется масса тела, и развивается кахексия.

Важность проблемы саркопии определяет тот факт, что она является независимым фактором риска развития ряда осложнений, в том числе таких прогностически неблагоприятных, как сепсис, полиорганная недостаточность и др. Установлено, что величина снижения мышечной массы прямо коррелирует с тяжестью полиорганных нарушений. Потеря 5-10% массы мышц ведет к

нарушению функции одного органа, 10-20% – двух-трех органов, свыше 20% мышечной массы – четырех органов [Puthuchearu Z. A. et al., 2013]. Все это ведет к низкому качеству жизни, инвалидизации (за счет остеопороза и переломов, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и др.).

Для больных ВИЧ-инфекцией, особенно на продвинутых стадиях характерно снижение аппетита, похудание и истощение. В основе этого лежат недоедание, связанное с депрессией, побочные эффекты медикаментозного лечения, вторичные системные инфекции, болезни ЦНС и органов пищеварения. Так, у больных развиваются ВИЧ-энтеропатия и оппортунистические кишечные инфекции, приводящие к нарушениям всасывания и дефициту питательных веществ, а также повышается основной обмен на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. До появления высокоактивной антиретровирусной терапии у больных СПИДом часто наблюдалась ВИЧ-кахексия (снижение массы тела на 10% и более – *wasting syndrome*), при наличии хронической диареи с жидким стулом не менее 2 раз в день на протяжении 30 и более дней.

Среди общей популяции населения первые проявления потери мышечной массы начинаются на третьем-четвертом десятилетии жизни человека, а клинически видимые проявления саркопении возникают после 50 лет [Cruz-Jentoft A.J. et al. 2010]. По оценкам экспертов у больных ВИЧ-инфекцией процесс формирования пресаркопении (потеря мышечной массы в сочетании с нарушением ее функции) начинается примерно на десятилетие раньше [Martin J., 2010; Guaraldi G. et al., 2011; Richert L. et al., 2011; Margolick J.B., Ferrucci L., 2015]. На развитие истощения оказывают влияние такие вторичные инфекции, как микроспоридиоз, криптоспоридиоз, цитомегаловирусная инфекция, атипичный микобактериоз [Erlandson K.M., 2013]. Типичная потеря массы тела отмечается у больных ВИЧ-инфекцией в случаях лечения у них HCV-инфекции интерфероном [Garcia-Benayas, 2002]. В патогенезе ведущую роль отводят росту уровня провоспалительных цитокинов [Dolan S. et al., 2004; Lucchetti G., Granero A. L.,

2010], существенную роль играет развивающийся дефицит ряда витаминов и снижение функции щитовидной железы [Strumia R., 2005].

Оценивая состояние скелетной мускулатуры у больных ВИЧ-инфекцией путем измерения показателя окружности середины плеча, что рекомендовано Подкомитетом по проблемам питания ООН (Collins S. et al. 2000), ряд ученых установили прямую связь уровня дефицита скелетной массы с показателями смертности [Liljestrang J., Bergstrom S., 1991; Wijnhoven H.A. et al., 2010; Scherzer R. et al., 2011; Blankson B., Hall A., 2012].

1.6. Астенический синдром («хрупкость») у больных ВИЧ-инфекцией

В современной отечественной и иностранной литературе в оценке здоровья человека все шире используется термин «хрупкость». При этом в одних случаях его используют в отношении потери резистентности костной ткани к стрессовым воздействиям, в других – более широко, отражая состояние глубокой потери жизненных сил (синдром старческой астении, frailty) (МКБ-10 R54). Синонимом можно считать понятие «дряхлость» [Newman A.B. et al., 2001; Fried L.P. et al. 2009; Theou O. et al., 2013; Chowdhury R. et al., 2017; Veronese N. et al., 2017].

Синдром старческой астении включает в себя 85 различных гериатрических синдромов, формирование которых чаще начинается в возрасте 60-65 лет, а у больных ВИЧ-инфекцией – на 10 лет раньше. По данным литературы, вне зависимости от ВИЧ-статуса его развитию способствуют абдоминальное ожирение, саркопения и остеопороз [<http://rupubmed.com/vich-i-sp/39533>; Klotz S.A., 2013].

Существует много подходов к оценке риска для жизни у пожилых людей. Среди них за рубежом в последние годы стал использоваться индекс хрупкости (табл. 1.1), биомаркер старения, разработанный Л. Фрид (Fried L.P. et al., 2001, который

Таблица 1.1. Цель и мероприятия динамического наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией, страдающих синдромом старческой астении

Больные	Цель наблюдения	Медицинские мероприятия
«Крепкие»	Предупреждение преждевременного старения	-Рекомендации по адекватному питанию и физической активности -Приверженность к АРТ и лечение вторичных заболеваний
«Прехрупкие»	Предупреждение преждевременного старения	-Рекомендации по адекватному питанию и физической активности -Приверженность к АРТ и лечение вторичных заболеваний
«Хрупкие»	Обеспечение качества жизни, снижение заболеваемости и смертности. При необходимости проведение адаптационных, реабилитационных программ.	-Контроль врачом центра профилактики СПИД

также используется для оценки хрупкости у больных ВИЧ-инфекцией [Klotz S.A., 2013].

К факторам риска смертности у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на АРВТ относятся [Terzian A.S. 2009; Adeyemi O., 2013]:

- показатели, связанные с ВИЧ: длительность периода с момента диагностики ВИЧ-инфицирования (старение), стадия СПИД, низкие показатели CD4, определяемая вирусная нагрузка, АРВТ с ингибиторами протеазы;
- социальные факторы: курение, безработица, низкий доход за последний год, низкий уровень образования;
- возраст,
- сопутствующие заболевания: HCV- ко-инфекция, низкий или высокий индекс массы тела, липодистрофия, симптомы депрессии, сахарный диабет 2-го типа, хронические болезни почек, снижение когнитивных функций, воспаление, саркопения, патология верхних и нижних конечностей.

Оценочный показатель – индекс хрупкости, составляющими которого могут быть переменные, если они являются дефицитом и обусловлены возрастом, связаны с плохим состоянием здоровья. Это группа физиологическим систем, насчитывающая не менее 30, индекс хрупкости устойчив в различных обстоятельствах, в различных популяциях.

При пятибалльной системе хрупкости здоровый человек оценивается показателем «0», очень хрупкий – «5». Люди с промежуточными оценками хрупкости (2 или 3), в два раза чаще имеют послеоперационные осложнения, проводит 50% времени в больнице. Ослабленные пациенты (оценка 4 или 5) имеют еще худшие результаты, будучи инвалидами. Возрастная эволюция показателей здоровья в модели включает состояния:

ХРУПКОСТЬ \Rightarrow ПОЛИМОРБИДНОСТЬ \Rightarrow ИНВАЛИДНОСТЬ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и протокол исследования, характеристика обследованных групп больных ВИЧ-инфекцией

Исследования проводились в период 2015-2018 гг. на базах Волгоградского областного центра СПИД и кафедры инфекционных болезней Волгоградского государственного медицинского университета. Для характеристики распространенности ВИЧ-инфекции в Волгоградской области проанализированы отчеты Волгоградского областного и Федерального центров СПИД.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ: удельного веса и структуры основных видов вторичных заболеваний 604 больных ВИЧ-инфекцией, в том числе у 379 больных в стадии 4А-В, имеющих клинико-лабораторные проявления патологии скелетно-мышечной системы. Учитывая особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в Волгоградской области (внутрибольничная вспышка среди детей в стационарах преимущественно хирургического профиля в 1988-1994 гг.) при анализе клинической картины включены 56 больных ВИЧ-инфекцией детей из нозокомиального очага (таблица 2.1).

У всех обследованных пациентов диагноз ВИЧ/СПИД ставили при обследовании в Волгоградском областном центре СПИД на основании данных скринингового исследования сыворотки крови в ИФА с последующим подтверждением в реакции иммуноблоттинга. В исследованиях использовали диагностические тест-системы на ВИЧ-I и ВИЧ-II отечественного и импортного производства: «Вектор», НПО «Диагностические системы», «Bio-Rad», «Abbot», «Organon Teknika», «Roche diagnostics».

При постановке клинического диагноза ВИЧ-инфекции руководствовались российской классификацией [Покровский В.И., 2006].

Протокол исследования включал основные этапы исследования (таблица 2.2). В таблице 2.3 даны возрастные группы обследованных больных.

Таблица 2.1. Группы обследованных больных ВИЧ-инфекцией

Группы обследованных пациентов	n
Анализ клинической картины:	
- больные ВИЧ-инфекцией дети из нозокомиального очага	56
- больные ВИЧ-инфекцией	604
- взрослые больные ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В с клиническими проявлениями поражения скелетно-мышечной системы	379

Диагноз ВИЧ-инфекции окончательно устанавливали по совокупности клинической картины, эпидемиологического обследований и результатов лабораторного экспертного заключения.

Обследование больных включало: клинический анализ крови; б) исследование крови на белок, холестерин, глюкозу, креатинин, билирубин и активность трансфераз (АлАТ, АсАТ), щелочную фосфатазу; г) исследование кала на яйца гельминтов и простейшие, бактериологическое исследование: посевы на дизентерийную группу, сальмонеллы. У всех больных проводили методом ИФА исследование на маркеры гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBsAg, Ig M к HBcAg и HBeAg; анти-HCV, IgM и IgG, в ПЦР определяли ДНК и РНК вирусов гепатитов В и С.

Туберкулез выявляли обнаружением микобактерий в мокроте при бактериоскопическом и бактериологическом исследованиях, герпесвирусную инфекцию, токсоплазмоз осуществляли серологическими методами ИФА с применением тест-систем для определения антител классов М, G к возбудителям этих инфекций.

В таблице 2.4 перечислены методы и объем, использованные при обследовании групп больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 2.2. Протокол диссертационного исследования

№	Этапы исследования
1.	Изучение проблематики ВИЧ-инфекции.
2.	Определение цели и задач исследования.
3.	Анализ данных литературы по проблематике: прогноз и темпы прогрессирования заболевания, оценка актуальности проблем ВИЧ-инфекции для региона.
4.	Анализ показателей заболеваемости и болезненности ВИЧ-инфекции в стране, регионе и Волгоградской области.
5.	Сбор клинического материала и анализ данных по характеристике клинической картины на различных стадиях ВИЧ-инфекции.
6.	Анализ данных о распространенности и структуре патологии опорно-двигательной системы у больных ВИЧ-инфекцией.
7.	Формирование базы данных, оценка полученных результатов, написание глав диссертации.

Таблица 2.3. Возрастные группы больных ВИЧ-инфекцией с патологией скелетно-мышечной системы

В з р о с л ы е (n = 379 чел.)					
Возраст	16-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	> 40 лет	Всего
Мужчины	25	97	132	12	246
Женщины	14	46	63	20	133
Дети 0-11 лет и подростки 12-15 лет n = 59					

Данные лабораторных исследований у больных сравнивали с соответствующими значениями, полученными при обследовании 35 здоровых лиц.

Таблица 2.4 – Методы и объем, использованные при обследовании групп больных ВИЧ-инфекцией

Основные методы исследований	Объем и методики исследования
Анализ историй болезни больных ВИЧ-инфекцией, курация больных	<ul style="list-style-type: none"> - 604 больных в стадии 4 – диагностика поражения опорно-двигательного аппарата; - 379 больных ВИЧ-инфекцией, в том числе 246 мужчины (64,9%) и 133 женщины (35,1%) – изучение структуры артропатий; - 81 больной в стадии 4В – оценка степени коморбидности – индекс Charlson; - 107 больных в стадии 4 А-В – оценка компонентов тела по данным импедансометрии; - 62 больных в стадии 4 А-В, находящихся на АРВТ и 29 здоровых лиц – оценка компонентов тела; - 495 больных в стадии 3-4 – диагностика распространенности пресаркопении и саркопении; - 116 больных в стадии 4 А-В – и 42 здоровых лица – оценка распространенности астенического синдрома (фенотипа хрупкости) по шкале MFI-20.
Применяемые лабораторные методы	<p>Общеклинические</p> <p>Серологические</p> <p>Биохимические</p>

	Иммунологические
Эпидемиологические	Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области
Лабораторные методы диагностики ВИЧ-инфекции	Экспертные (ПЦР) и скрининговые (ИФА) исследования, выполненные лабораторией Центра СПИД Волгограда

Дизайн исследования характеризует рисунок 2.1.

2.2. Диагностика саркопении и статуса питания

При выполнении этого раздела исследования мы применили рекомендованные EWGSOP (2015) диагностические критерии саркопении: снижение мышечной массы, снижение мышечной силы и снижение мышечной функции. Диагноз саркопении основывали на выявлении двух из трех этих критериев, при этом наличие первого критерия являлось обязательным.

Саркопению диагностировали на основании рекомендаций рабочей группы European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, 2009).

Мышечную силу оценивали с помощью кистевого динамометра ДК-25 с учетом ИМТ. Мышечную функцию оценивали по скорости ходьбы на дистанцию 4 м.

Для оценки функциональных возможностей использовали в каждом случае один из рекомендованных тестов (таблица 2.5).

На первом этапе данного раздела исследования диагностику саркопении проводили с использованием антропометрических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Было обследовано 107 ВИЧ-инфицированных пациентов и 112 здоровых лиц.

Таблица 2.5. Используемые методы оценки компонентов саркопении

Методы диагностики		
Мышечная масса	Мышечная сила	Мышечная функция
Биоимпедансный анализ	Динамометрия	Тест: «Встань и иди»
Антропометрия	Степень сгибания и разгибания коленного сустава	Тест: «Подъем по лестнице»
		Определение скорости ходьбы



Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

Определение массы тела (МТ) производили взвешиванием на медицинских весах, рост определяли на ростомере. Индекс массы тела (ИМТ) высчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{МТ}}{\text{L}^2},$$

где МТ – масса тела, кг;

L – рост, м.

Определяли величину окружности запястья и плеча, рассчитывали окружность мышц плеча (ОМП), величину функционально активной тощей массы тела (ТМТ) и жировой массы тела (ЖМТ), окружность талии (ОТ) и бедер и рассчитывали ИТБ.

Величину ТМТ рассчитывали путем вычитания из общей массы тела ЖМТ в организме участников исследования.

Содержание жира в организме определяли расчетным методом по кожно-жировой складке (ТКЖС), измеренных с помощью калипера в четырех стандартных точках, с последующим расчетом процентного содержания жира в организме (ПСЖО). ТКЖС определяли над серединой двух- и трехглавой мышцы правого плеча, под правой лопаткой, по ходу естественной складки кожи, и в правой паховой области, параллельно пупартовой связке.

По суммарной ТКЖС, измеренной в указанных точках, с использованием соответствующего уравнения регрессии, учитывающего возраст обследуемых, определялось ПСЖО.

По данным ПСЖО рассчитывали абсолютное содержание жира в общей массе тела.

Величина тощей МТ рассчитывалась путем вычитания абсолютного количества жира из общей массы тела.

На втором этапе исследования для объективной количественной оценки саркопении использовали биоимпедансный анализ (БИА), преимущество

которого заключается в возможности неинвазивной оценки широкого спектра компонентов тела состава тела, это «золотой стандарт» определения содержания в организме жира, активной клеточной массы (АКМ), он дает возможность определять тощую массу тела, жировую массу тела, общую массу белков и жидкости, включая внутриклеточную и экстрацеллюлярную жидкость в туловище и конечностях.

Биоимпедансный анализ, был выполнен на комплексе КМ-АР-01 «Диамант» 60 800-00 у 62 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 29 здоровых лиц. Обследование проводили в положении пациентов лежа на спине с использованием одноразовых электродов в области правого лучезапястного и голеностопного суставов. С помощью программного обеспечения получены следующие показатели тканевого состава тела: фазовый угол (ФУ), основной (ОО) и удельный обмен (УО), активное (АС) и реактивное сопротивление (РС), индекс массы тела (ИМТ), жировая масса (ЖМ), тощая масса (ТМ), активная клеточная масса (АКМ), доля активной клеточной массы (АКМ%), скелетно-мышечной массы (СМ), доли скелетно-мышечной массы (СМ%), общая жидкость (ОЖ).

2.3. Методы статистической обработки результатов исследований

Результат исследований обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики. Значимость различий показателей в сравниваемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 при уровне значимости $p > 0,05$. Формирование базы данных и графическую обработку результатов исследования выполняли при помощи ПЭВМ с помощью программ Microsoft Word 10.0 и Microsoft Excel 10.0.

Графическую обработку материалов осуществляли с помощью прикладных программ EXCEL.

Условные обозначения статистических параметров в тексте и в таблицах представлены следующим образом: n – объем выборки, M – средняя

арифметическая, m – ошибка репрезентативности (средняя ошибка для средних или относительных величин), t – критерий Стьюдента, P – доверительная вероятность (уровень значимости).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 Динамика развития эпидемии

В 1989 году созданная в ЦНИИЭ система эпиднадзора обнаружила в г. Элисте группу ВИЧ-положительных детей, не имеющих обычных факторов риска заражения. Так были выявлены внутрибольничные очаги ВИЧ-инфекции. Волгоградская область оказалась в числе этого нозокомиального распространения ВИЧ-инфекции среди детей с парентеральным механизмом инфицирования (Калмыкия, Волгоградская, Ростовская-на-Дону и Ставропольская области).

Знаковая ситуация с внутрибольничной эпидемической вспышкой ВИЧ-инфекции в четырех административных регионах Юга России в 1988-1994 гг. (рисунок. 3.1), выявила, что внутрибольничные инфекции могут служить



Рисунок 3.1. Регион нозокомиальной ВИЧ-инфекции 1988-1994 гг. (показан стрелкой).

оценочным тестом контроля качества оказания медицинской помощи, а сам инцидент послужил причиной внедрения в стране одноразовых шприцев и разовых систем переливания с целью профилактики внутрибольничного распространения инфекций, в том числе гемоконтактных, насчитывающих около 200 нозологических форм, из которых наиболее значимы возбудители гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции.

Учитывая сложившуюся ситуацию в стране по инициативе главного инфекциониста СССР В.И. Покровского Министр здравоохранения Е.И. Чазов отдал приказ о создании системы Центров по профилактике и борьбе со СПИД. В 1989-1990 гг. Центры по профилактике и борьбе со СПИДом были созданы во всех субъектах федерации.

На 01.01.2020 года в Волгоградской области стояло на учете 9167 человек с ВИЧ-инфекцией. Их них вставших на Д-учет в 2019 г.- 1027чел. Среди находившихся на учете 6205 пациентов получали антиретровирусную терапию (67,7%).

Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области во многом сходна с ситуацией в стране в целом (рисунок 3.2), но Россия переживает вторую волну эпидемии, а Волгоградская область – третью:

- 1-й этап – нозокомиальная вспышка – 260 чел. Инфицированы в стационарах ЮФО, в основном дети – 1989-1994 гг., в том числе 56 детей в Волгоградской области;

- 2-й этап – 1995-2012 гг.: инъекционное распространение среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и работниц коммерческого секса;

- 3-й этап – переход эпидемии с групп риска на основную популяцию с половым путем передачи.

С 2004 года идет нарастание числа вновь выявляемых больных: в 2018 году было выявлено в 2,5 раз больше инфицированных ВИЧ, чем в 2004 году.

Для текущего этапа эпидемии как и в России, для Волгоградской области характерны «постарение» заболеваемости, средний возраст вновь выявленных –

32 года вместо 25 лет в 2000 году, тенденция к смене пути передачи ВИЧ, высокая пораженность ВИЧ + туберкулез и вирусные гепатиты, особенно гепатит С, нарастание темпа прогрессирования болезни, а среди причин смерти среди взрослых в 49% – туберкулез.

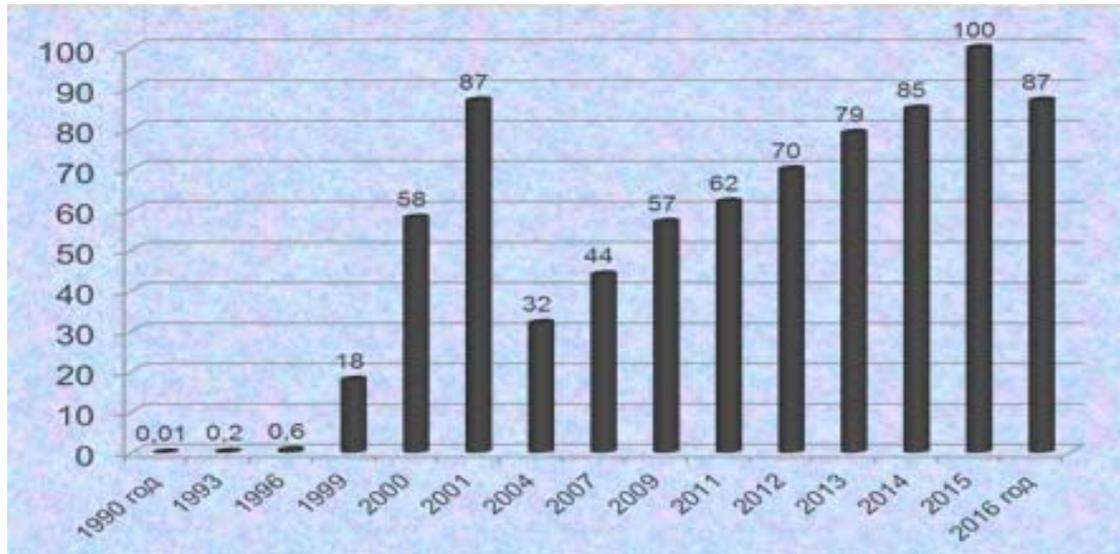
На первом этапе эпидемии в стране и втором – в Волгоградской области быстрое шквалообразное нарастание числа больных было обусловлено высоким риском инфицирования при гемоконтактном распространении ВИЧ, хотя в мире вклад этого пути среди больных ВИЧ-инфекцией по сравнению с половым путем не велик: гемоконтактный риск – 90%, а «вклад» в инфицированном контингенте – 5%, в то время как риск сексуального пути передачи 1%, а «вклад» – 75% [Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., 2007].

К особенностям настоящего этапа эпидемии относится и тот фактор, что если на начальной стадии эпидемии ВИЧ-инфекция в нашей области протекала в основном без вторичных заболеваний, то в настоящее время характерна полиморбидность инфекции, как и в других регионах страны.

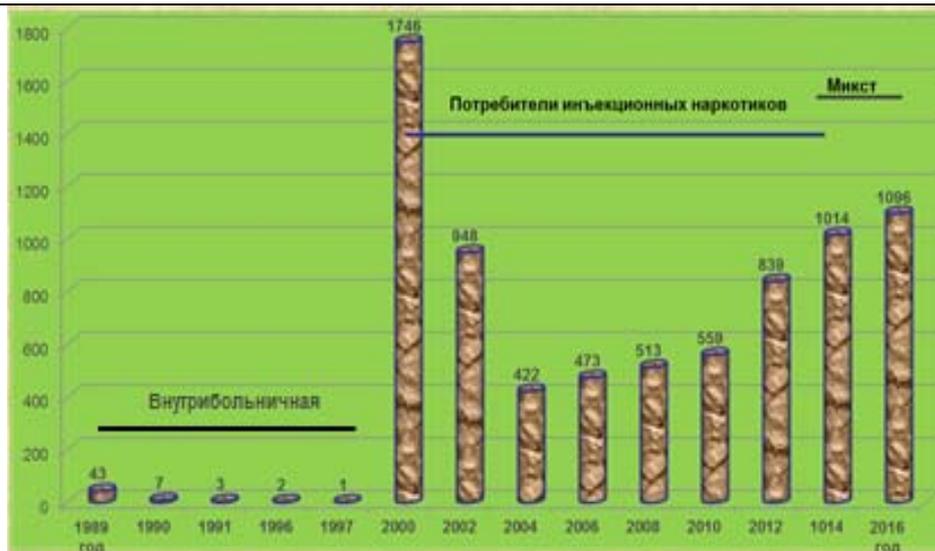
Вспышка внутрибольничной ВИЧ-инфекции сыграла в определенной степени положительную роль в деле организации противоэпидемической работы в регионе. Это подтверждают показатели превалентности в сравнении с другими регионами страны (рисунок 3.3).

Основными причинами более благоприятной ситуации по распространенности ВИЧ-инфекции в Волгоградской области на сегодняшний день являются:

- раньше встретилась с ВИЧ-инфекцией со стрессовой реакцией общественности и медицинских работников на внутрибольничную эпидемическую вспышку и большая после этого настороженность здравоохранения и населения;
- четкая реализация разработанного с помощью ЦНИИ эпидемиологии плана профилактических мероприятий;
- участие в борьбе с эпидемией различных институтов и организации, включая школу, общественные социальные учреждения.



Динамика регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции в России (тыс.)



Регистрация ВИЧ-инфекции в Волгоградской области (абс. числа)

Рисунок 3.2 Динамика регистрации ВИЧ-инфекции в России и Волгоградской области.

К особенностям распространения ВИЧ-инфекции относится и тот факт, что в начале эпидемии среди ВИЧ-инфицированных преобладали мужчины (76%), молодые люди в возрасте от 17 до 25 лет составляли (69%), а преобладающим фактором риска было внутривенное употребление психоактивных веществ (90,1%). В последние годы наиболее поражаемой стала возрастная группа 30-34 года (рисунок 3.4). С 2006 года половина вновь выявленных инфицировалась

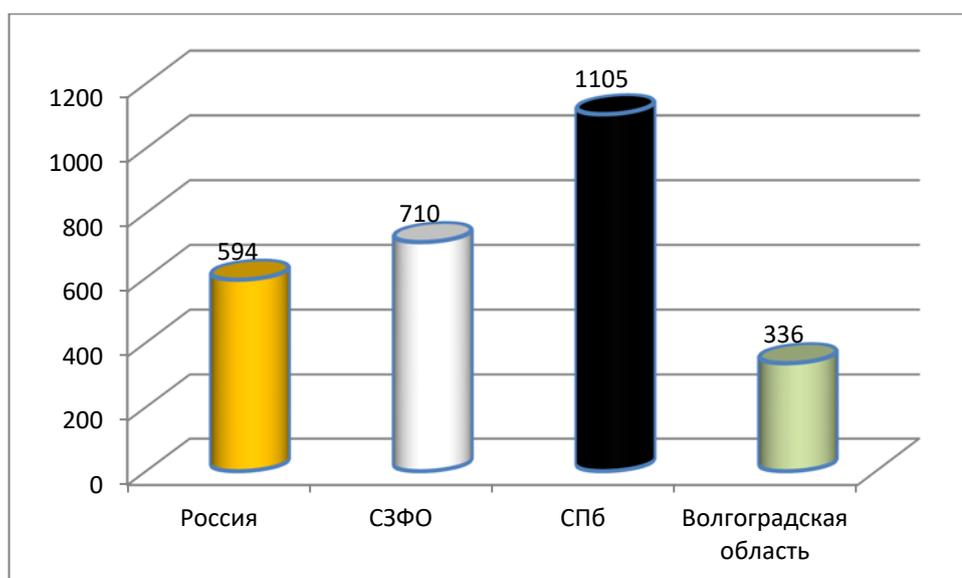


Рисунок 3.3. Превалентность ВИЧ-инфекции в 2016 году (на 100 000 населения).

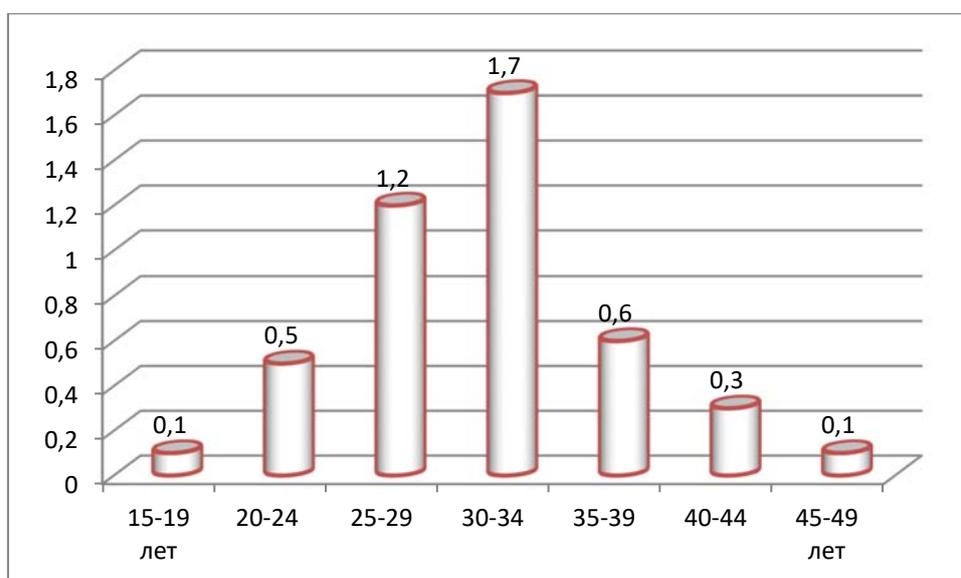


Рисунок 3.4. Показатели инфицированности ВИЧ в возрастных группах Волгоградской области в 2017 году (%).

половым путем, в 2019 году среди вновь выявленных больных 82,3% – лица старше 30 лет, 70,6% – в возрасте 30-49 лет, среди этих больных гетеросексуальным путем заразилось 58,9%, наркотическим – 37,2%.

Сегодня состояние проблемы ВИЧ-инфекции в Волгоградской области характеризуют показатели: география распространения эпидемий наркомании и ВИЧ-инфекции по-прежнему совпадают; среди больных, вновь выявленных в 2019 году мужчины составили 62,9%, женщины – 37,6%; основные причины смерти – СПИД (71,6%) в основном за счет обусловленных им вторичных инфекций (включая онкопатологию инфекционного генеза).

Как мы уже отмечали, в нашей стране началу эпидемии ВИЧ-инфекции предшествовал сформировавшийся очаг нозокомиальной ВИЧ-инфекции в конце 1988-1994 гг. в стационарах Южного региона страны. Уникальность ВИЧ-инфекции из нозокомиального очага в медицинском плане состоит в том, что было точно известно время заражения детей. Проведенный нами анализ историй болезни показал, что у 54% больных клиника вторичных инфекций манифестировала в первые 2 года, у 11% – спустя 7 лет.

3.2. Клинико-лабораторные проявления ВИЧ-инфекции

Изложенные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции определили и характер клинической картины болезни – она приобрела четко выраженные черты полиморбидного заболевания (сегодня нет конкретики в определении понятий «коморбидность» и «полиморбидность»), мы придерживаемся точки зрения, что коморбидность – это наличие у одного и того же пациента 2 и более заболеваний, патогенетически взаимосвязанных, а полиморбидность – патогенетическим не связанными).

При ВИЧ-инфекции эпидемиологический фактор во многом определяет особенности клиники болезни, среди живущих с ВИЧ пациентов можно выделить две группы больных: больные – потребители инъекционных наркотиков и группа больных, не употребляющих наркотики. На начало 2018 года в Волгоградском центре СПИД состояло на учете 9 559 больных ВИЧ-инфекцией, на начало 2019 года – 11 243 больных, из них 49,2% пациентов получали АРТ, на 01.01. 2020 года

зарегистрировано 12364 больных, на АРВ находилось 50,5%, на 01.01.2021 года – 13241 больной, лечение получали 52,8% пациентов.

Мы в двух группах больных ВИЧ-инфекцией изучили клинико-лабораторные проявления ВИЧ-инфекцией. В таблице 3.1 представлены клинические

Таблица 3.1. Клинические проявления у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 3 в зависимости от пути инфицирования

Клинические проявления	Частота, %	
	Инъекционные наркопотребители n = 82 чел.	Половой путь передачи n = 91 чел.
Лимфаденопатия	100	100
Периодические подъемы температуры р	21,9±1,83	2,4±0,19 <0,01
Гепатомегалия р	74,4±6,14	47,2±5,12 <0,001
Спленомегалия р	14,6±3,2	8,7±3,78 >0,10
Респираторный синдром р	53,6±6,32	47,2±6,02 >0,10
Астенический синдром р	73,2±6,51	24,2±3,52 <0,001
Поражение кожи и/или слизистых оболочек р	75,6±3,26	9,8±4,83 <0,01
Поражение желудочно-кишечного тракта	32,9±2,37	36,3±2,67

р		>0,10
---	--	-------

проявления ВИЧ-инфекции в стадии 3 в зависимости от пути инфицирования.

Как видно из представленных данных, большинство клинических проявлений не обусловлены ВИЧ, а являются у ПИН следствием патологического процесса, обусловленного токсическим действием наркотиков, у больных инфицированных при сексуальном контакте – проявлением преморбидного состояния, на котором произошло инфицирование ВИЧ.

Субклиническая стадия ВИЧ-инфекции со средней продолжительностью 6-7 лет нами изучена по данным обследования 82 пациентов, заболевание у которых протекало на фоне инъекционной наркомании и 91 пациента, инфицированного при гетеросексуальном контакте. Хотя у больных этой стадии количество CD4-клеток сохранялось выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, имела место генерализованная лимфаденопатия, в группе больных, являющихся инъекционными наркопотребителями гнойно-воспалительные поражения кожи, так как больные не всегда соблюдали асептику при введении наркотиков инъекционным путем, связанные с этим периодические подъемы температуры тела. Так как из 82 пациентов у 52 коморбидность ВИЧ-инфекции определяли хронический гепатита С (63,4%), у 74,4% пациентов была выявлена гепатомегалия. Почти у трети больных (32,9%) имелись симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. При обследовании 91 больного ВИЧ-инфекцией, инфицирование которых произошло при сексуальном контакте, достоверно реже встречались периодические подъемы температуры тела, гепатомегалия, астенический синдром, поражение кожи и слизистых оболочек.

Единственный симптом субклинической стадии, обусловленный ВИЧ – генерализованная лимфаденопатия – встречался у всех больных обеих групп больных, преимущественно задне-шейных, надключичных, подмышечных, паховых.

Данные клинической картины ВИЧ-инфекции в стадии 4А, выявленной при обследовании 67 больных, инфицированных при употреблении инъекционных наркотиков и 78 больных, не являющихся наркопотребителями, представлены в таблице 3.2. Как показал проведенный, в группе больных ВИЧ-инфекцией,

Таблица 3.2. Клинические проявления ВИЧ-инфекции в стадии 4А

Клинические проявления	Частота, %	
	Инъекционные наркопотребители n = 67 чел.	Половой путь передачи n = 78 чел.
Лимфаденопатия	100	100
Периодические подъемы температуры	40,3±1,8	20,5±1,19
p		<0,001
Гепатомегалия	91,0±6,34	79,5±6,18
p		>0,10
Респираторный синдром	88,0±9,33	52,6±6,62
p		<0,01
Астенический синдром	100	82,1±5,72
Поражение кожи и/или слизистых оболочек	100	60,2±4,94
Поражение желудочно-кишечного тракта	65,2±4,31	41,0±4,63
p		<0,001
Спленомегалия	75,8±3,89	19,2±3,71
p		<0,001
Дефицит массы тела	62,6±6,72	35,9±5,42
p		<0,001

страдающих наркоманией, достоверно чаще встречаются периодические подъемы температуры тела, респираторный синдром, астенический синдром, поражения кожи и слизистых оболочек, спленомегалия, поражение желудочно-кишечного тракта, дефицит массы тела.

У больных в стадии 4Б нарастающий иммунодефицит обусловил в обеих группах прогрессирование клинической картины ВИЧ-инфекции за счет утяжеления имевшихся и роста числа вторичных болезней (таблица 3.3).

Сопоставление клинической картины с учетом пути инфицирования ВИЧ у больных в стадии 4В показало дальнейшее прогрессирование симптоматики, имевшей место в предыдущих стадиях (таблица 3.4).

Последние годы в научную жизнь широко входит принцип доказательной медицины, внедряется он и в клиническую практику, в том числе в измерение коморбидности (как и полиморбидности), для чего разработано свыше 20 методов. Так, широко используемый индекс коморбидности Чарлсона оценивает инфаркт миокарда 1 баллом коморбидности, как и острое нарушение мозгового кровообращения. сахарный диабет — в 2 балла, показатель коморбидности злокачественных новообразований с метастазами оценивается в 6 баллов коморбидности и ВИЧ-инфекция в стадии СПИД – в 6 баллов.

Поставив задачу изучить бремя болезней опорно-двигательного аппарата, составляющих полиморбидность ВИЧ/СПИД, мы проследили структуру этих заболеваний с акцентом на патологию менее изученной проблемы – поперечно-полосатой мускулатуры.

Выбор заболеваемости опорно-двигательного аппарата при полиморбидной ВИЧ-инфекции определялся тем обстоятельством, что распространенность патологии среди населения растет по мере его старения, во многом определяя ухудшение качества жизни и даже влияя на смертность, связанную с травмами, в том числе в результате остеопороза и саркопении.

Таблица 3.3. Клинические проявления ВИЧ-инфекции в стадии 4Б у наркоманов в зависимости от пути инфицирования

Клинические проявления	Частота, %	
	Инъекционные наркопотребители n = 66 чел.	Сексуальный путь передачи n = 47 чел.
Лимфаденопатия	100	100
Подъемы температуры	100	80,8±7,53
Гепатомегалия	100	82,9±7,43
Спленомегалия	86,4±9,53	46,8±4,59
Респираторный синдром	100	65,9±5,69
Астенический синдром	100	100
Поражение кожи и/или слизистых оболочек	100	100
Поражение желудочно-кишечного тракта	100	57,4±4,73
Дефицит массы тела	100	100

Таблица 3.5 характеризует состояние проблемы ВИЧ-инфекции в Волгоградской области за 17 лет эпидемии. На 01.01.2019 года в Волгоградской области зарегистрировано 11 339 больных ВИЧ-инфекцией (превалентность – 453 на 100 000 населения), из них умерло 1733 человек (15%). Прослеживается «постарение» заболеваемости, средний возраст вновь выявленных больных в 2005 году составлял 27 лет, в 2018 году 32 лет, средний возраст живущих с ВИЧ – 38,5 лет (по данным ВОЗ в мире наблюдается та же закономерность: в 49 странах в момент постановки диагноза на возрастную группу 30-39 лет приходится 35% и 18% – на людей в возрасте 50 лет и старше). Идет смена пути передачи ВИЧ: на половой путь в 2000 году приходилось 4,8 %, в 2005 году – 54,4 %, в 2018 году – 64.1%.

Таблица 3.4. Клинические проявления в стадии 4В в зависимости от пути инфицирования

Клинические проявления	Частота, %	
	Инъекционные наркопотребители n = 60 чел.	Больные с сексуальным путем передачи n = 36 чел.
Лимфаденопатия	100	100
Лихорадка	100	100
Гепатомегалия	100	100
Спленомегалия	100	80,5±7,89
Респираторный синдром	100	75,0±9,29
Астенический синдром	100	100
Поражение кожи и/или слизистых оболочек	100	100
Поражение желудочно-кишечного тракта	100	91,6±8,33
Дефицит массы тела	100	100

Таблица 3.5 - Показатели выявления и лечения больных ВИЧ-инфекцией в 2000-2017 гг. в Волгоградской области на начало наших исследований

Группы	Стояло на учете	
	абс.	%
Число детей с нозокомиальной ВИЧ	56	0,64
Стояло на учете взрослых	8659	99,46
ВИЧ-инфицированные беременные	193	2,23
Получали АРВТ	4796	55,4
Всего умерло	4830	55,7

На примере нашего региона прослеживается, как меняется клиническая картина ВИЧ-инфекции – болезнь приобрела новое качество – это эпидемия тяжелых и

полиморбидных форм заболевания, при этом $\frac{3}{4}$ больных погибает от вторичной и сопутствующей патологии. В структуре непосредственных причин смерти в 69,4% – туберкулез. Характерной особенностью коинфекции ВИЧ/СПИД + туберкулез, ставшей причиной смерти, среди обследованных нами больных следует отнести терминальную стадию ВИЧ-инфекции в сочетании с диссеминированной стадией туберкулезного процесса (79,6%).

Меняется удельный вес микст-инфекции ВИЧ/СПИД + хронический гепатит С: в 2005 году – 93,7 % (практически все – инъекционные наркопотребители), в 2018 году – 43,4 %.

Среди заболеваний, не являющихся СПИД-ассоциированными в настоящее время у больных наиболее распространены гипертоническая болезнь, хронический гепатит и артрит.

Данные проведенного нами анализа частоты поражения ведущих систем по результатам обследования 348 больных ВИЧ-инфекцией, включенных в список методом случайно выборки, представлены в таблице 3.6. Как видно, в стадии 4В практически у всех пациентов в патологический процесс вовлекаются ведущие системы организма.

При лечении больных в нашем диспансере придерживались стандартных схем, схемы первой линии включали:

- AZT+3TC+EFV (основная 75%);
- ФАЗТ+3TC+EFV;
- AZT+3TC+SQV/r;
- AZT+3TC+DRV/r, где

Зидовудин (AZT), ламивудин (3TC), эфавиренз (EFV), (фосфазид) ФАЗТ, невирапин (NVP), лопинавир/ритонавир (LPV/r), саквинавир/ритонавир (SQV/r), дарунавир/ритонавир (DRV/r).

Согласно данным анализа в Волгоградской области финансово наиболее затратным в терапии являются антиретровирусные препараты, на долю которых

приходится 96,5% всех связанных с лечением расходов, при этом на лекарственные средства отечественного производства приходится лишь 1,7%.

Внедрение высокоактивной АРВТ (преимущественно AZT и ЗТС, PhAZT и ЗТС в стандартных дозах) позволило переводить ВИЧ-инфекцию в хроническое течение и добиться продления жизни почти до уровня общей популяции населения.

Таблица 3.6 — Частота поражения ведущих систем у взрослых больных ВИЧ-инфекцией (%)

Системы и органы	Стадии ВИЧС/ПВД			
	3	4А	4Б	4 В
Нервно-психический статус р	64,3±7,1	72,1±6,9 >0,10	91,8±7,1	100,0
Бронхо-легочная система р	37,1±4,6	66,0±8,9 <0,01	83,7±7,8	100,0
Органы пищеварения р	26,5±4,1	48,5±5,7 <0,01	88,3±10,4	100,0
Система органов кровообращения (ЭКГ) р	43,9±6,4	63,7±6,8 <0,01	98,4±11,4	100,0
Скелетно-мышечная система р	43,9±4,2	63,7±6,1 <0,01	98,4±7,73	100,0

Примечание: р – сравнение показателей стадий 3 и 4А.

Механизмы, лежащие в основе формирования синдрома пожилых у инфицированных ВИЧ, очевидно, являются многофакторными, не зависят от ВИЧ-статуса, так как подавление вирусной нагрузки не сказывается на их формировании [Deeks S.G., Phillips A.N., 2009; Justice A.C. et al., 2010; Hasse B. et al., 2011; Guaraldi G. et al., 2011].

Основные причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в нашем регионе отражает таблица 3.7. Как видно из представленных данных, растет удельный вес туберкулеза в структуре причин смерти, что мы связываем с характерным для всего мира ростом заболеваемости туберкулезом, который, в свою очередь, обусловлен пандемией ВИЧ-инфекции.

Среди умерших до развития стадии 4В в 82,9% случаев причинами смерти были туберкулез в случаях, когда ВИЧ-инфекция развилась на его фоне, сепсис, бактериальный эндокардит с формированием пороков сердца, декомпенсированный цирроз печени (в основном по причине гепатита С), лимфопролиферативные заболевания (в основном лимфомы), опухоли, панкреонекроз алкогольной этиологии, передозировка наркотических средств.

В динамике развития эпидемии ВИЧ-инфекции росла ее роль в удельном весе причин смерти от инфекционных заболеваний. Так, в Волгоградской области за 17 лет удельный вес смерти по причине туберкулеза вырос в 20 раз (рис. 3.5). Поэтому основными причинами смерти больных ВИЧ-инфекцией являются болезни органов дыхания (рисунок 3.6).

Сегодня ВИЧ-инфекция стала ведущим фактором риска заболевания туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, в 2017 году было выявлено 0,9 млн новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-позитивных людей, 72% которых имели место в эпицентре ВИЧ-инфекции – в Африке [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>].

Следовательно, туберкулез – частый спутник ВИЧ-инфекции, при этом туберкулезный процесс у инфицированных ВИЧ в силу вирусом обусловленного иммунодефицита приобретает черты генерализованной инфекции, что и

определяет тяжесть этой полиморбидной патологии и высокий удельный вес смертности.

Таким образом, факторами, способствующими развитию саркопении у больных ВИЧ-инфекцией служат в первую очередь полиорганный заболеваемость, развивающаяся на фоне вторичного иммунодефицита, а также частое вовлечение в патологический процесс ЦНС (энцефалопатия), печени (гепатит С),

Таблица 3.7. Основные причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области (%)

Вид патологии	2000 год	2008 год	2018 год
Туберкулез р	18,9±0,98	36,2±2,17	49,1±5,68 <0,001
Пневмоцистная пневмония р	7,7±0,83	3,9±0,51	1,8±0,22 <0,01
Токсоплазмоз мозга р	7,2±0,86	13,3±1,20	11,3±0,95 <0,01
Криптококковая инфекция р	11,2±2,07	10,2±2,24	7,8±0,83 >0,05
CMV-инфекция р	33,6±2,69	12,8±1,07	15,4±2,32 <0,01
Саркома Капоши р	8,8±0,78	1,7±0,09	0,9±0,05 <0,01
Онкопатология р	5,2±0,42	8,0±1,13	11,7±0,68 <0,01

Обозначения: р – сравнение данных 2018 года с 2000 годом.

онкопатология, нарушение питания (мальабсорбция, желудочно-кишечные заболевания, плохой аппетит), побочные эффекты медикаментозной терапии.

Оценка тенденций заболеваемости и клинической картины ВИЧ-инфекции на примере Волгоградской области свидетельствует:

- меняется распространенность среди больных удельного веса потребителей инъекционных наркотиков (таблица 3.8);

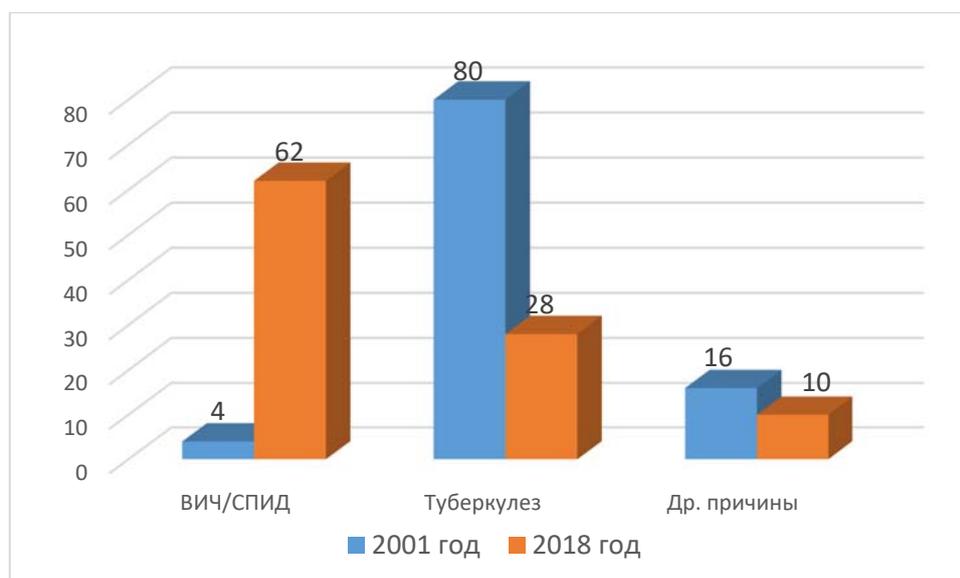


Рисунок 3.5. Удельный вес причин смерти в структуре умерших от инфекционных заболеваний среди взрослого населения Волгоградской области (%).

- эпидемия в области продолжается, но и имела до 2020 года тенденцию роста (рисунок 3.7) и лишь в 2020 году показатели снизились: за 1-е полугодие 2019 года было вновь выявлено 595 больных, взято на лечение – 397 чел. (66,7%, в 2020 году – 518 больных и взято на лечение 406 пациентов (78,4%).

Текущий период эпидемии ВИЧ-инфекции в Волгоградской области характеризует:

- постарение когорты вновь выявляемых больных, средний возраст пациентов – 32 года и рост темпов прогрессирования болезни (таблицы 3.9 и 3.10);

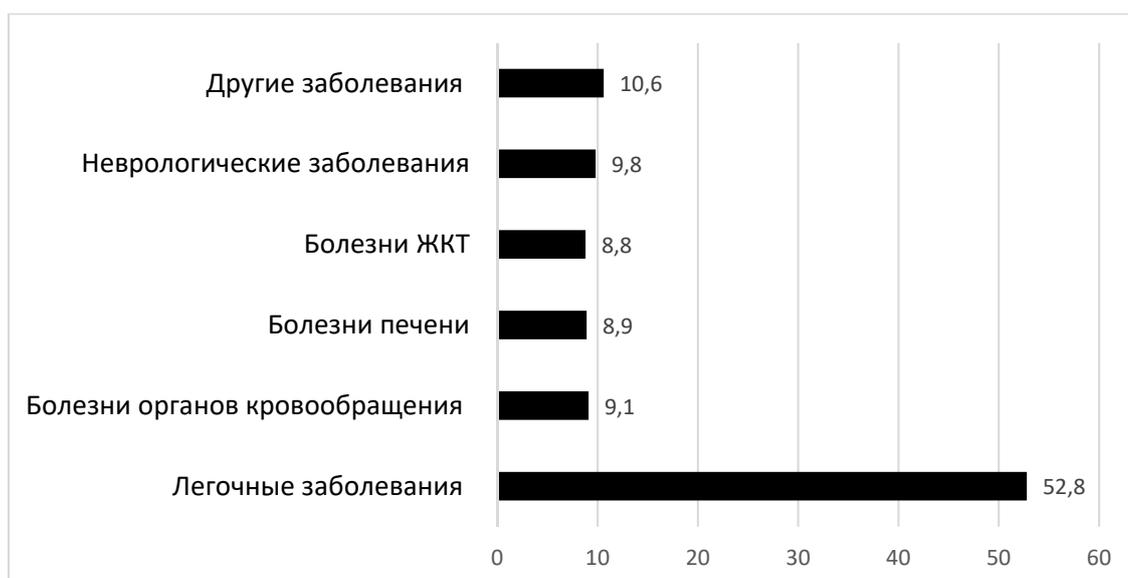


Рисунок 3.6. Основные виды патологии как причина смерти больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 3.8. Соотношение ВИЧ+ к ПИН

Год	ВИЧ+	ПИН
1997	1	103
2001	1	2
2006	1	1
2011	2	1
2018	2	1

- тенденция к смене пути передачи ВИЧ: половой путь передачи в 2000 году – 4,8%, в 2005 году – 54,5%, в 2015 году – 61,4%, 2019 году – 62,7 %;
- снижение уровня инфицированности HCV среди ВИЧ-инфицированных: в 2000 году – 93,7%, 2007 году – 98,0%, 2018 году – 43,7%;
- среди причин смерти в 49% – туберкулез с повышенной частотой внелегочной локализации.

Профилактика ВИЧ-инфекции, как одна из важнейших медико-социальных проблем, в нашей области реализуется согласно межведомственному плану и

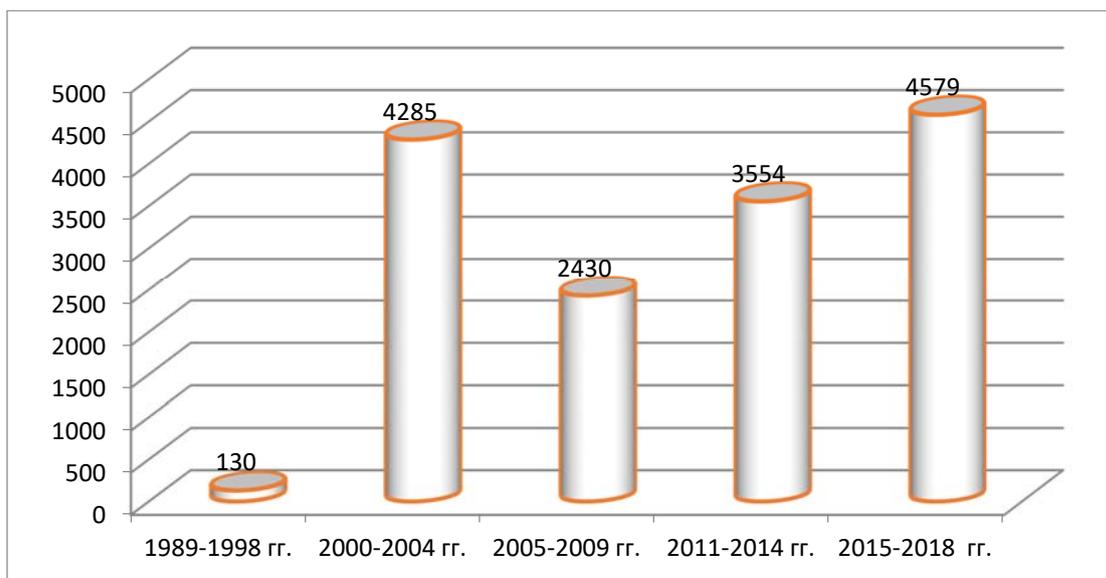


Рисунок 3.7. Динамика регистрации вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области.

включает информационные, разъяснительные и образовательные планы для разных возрастных групп. Об ее эффективности свидетельствует тот факт, что среди наркопотребителей снизился удельный вес инфицированных ВИЧ, увеличился объем трехэтапного курса химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Следует отметить, что в Волгоградской области, чтобы достичь регионального видения прекращения эпидемии ВИЧ-инфекции к 2030 году необходимы значительные изменения существующих тенденций таких показателей как сокращение расходов и охвата услугами, 100% доступность пациентов к антиретровирусной терапии, улучшение мероприятий по противодействию эпидемии ВИЧ-инфекции. Нужно расширить мероприятия по ранней диагностике болезни, так как остается высоким удельный вес диагностики больных с поздними стадиями болезни (рисунок 3.8). Необходима новая структурно-функциональная модель межведомственного взаимодействия служб, ответственных за социальную безопасность и сохранение общественного

здоровья с акцентом на действенную профилактику ВИЧ-инфекции и ИПППП среди различных социальных групп населения.

Таким образом, эпидемия ВИЧ-инфекции в нашей области, как и в стране в целом продолжается. Более того, если в мире с 2000 по 2015 гг. число новых случаев заражения сократилось на 35%, смерти, связанной с ВИЧ – на 28%, даже в странах Африки южнее Сахары за эти годы заболеваемость снизилась на 26%, то в России за тот же период времени произошло увеличение на 60% [Покровский В.И., 2018].

Таблица 3.9. Портрет коморбидной ВИЧ-инфекции у ПИН

1.	Возраст преимущественно 18-29 лет.
2.	Преобладают мужчины и работницы коммерческого секса.
3.	Намного чаще, чем у не употребляющих наркотики поражения желудочно-кишечного тракта и печени за счет HCV-инфекция.
4.	У $\frac{1}{3}$ пациентов имели место постинъекционные осложнения.
5.	Высокий удельный вес гнойно-воспалительных заболеваний, преимущественно в местах введения наркотических средств, стрепто-стафилококкового поражения кожи и слизистых оболочек.
6.	Высокий уровень смертности за счет передозировки наркотических средств.

Таблица 3.10. Портрет коморбидной ВИЧ-инфекции в 2019 году

Средний возраст вновь выявленного больного – 32 года.
Удельный вес женщин – 41.1% против 28,8% в 2000 году.
Выявлена стадия 4 у 54% против 65,8% в 2000 году.
Потребитель инъекционных наркотиков в 4,3%, против 98,1% в 2000 году.
Инфицировано HCV в 43,7% против 93,7% в 2000 году.
Удельный вес взятых на АРВТ среди выявленных 67 в % против 8% выявленных в 2000 году.

В клинике ВИЧ-инфекции в сложившейся ситуации (переход наибольшей пораженности среди живущих с ВИЧ в старшую возрастную группу) коморбидность становится актуальной проблемой.

Нами оценка показателей коморбидности проведена по материалам обследования 81 пациента в стадии 4В. Степень коморбидности ВИЧ-инфекции у этих больных оценивалась по данным индекса Charlson. В группу были включены больные, у

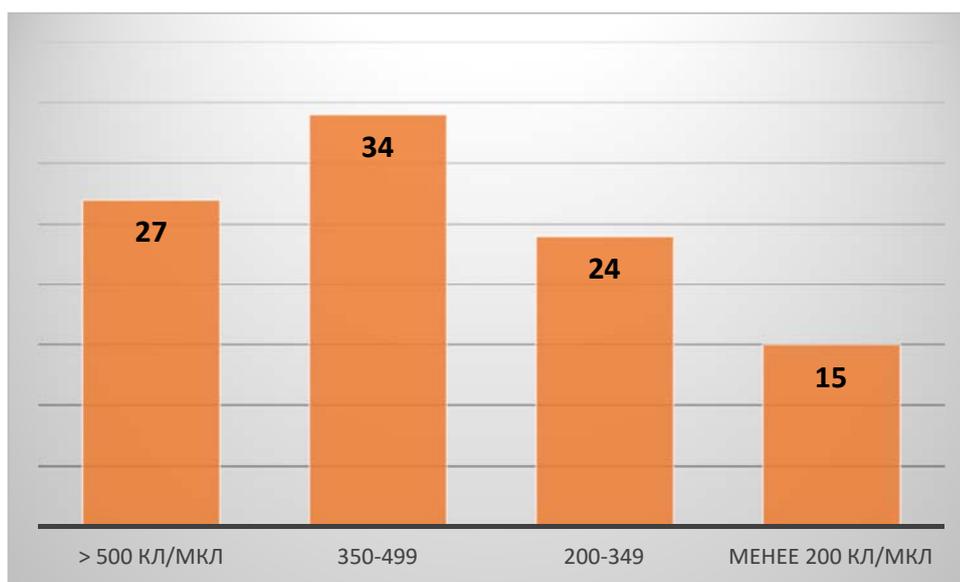


Рисунок 3.8. Показатели уровня иммуносупрессии в момент диагностики ВИЧ-инфекции.

которых в клинической картине имелись проявления поражения скелетно-мышечной системы. Обобщенные данные суммарных показателей баллов сопутствующих показателей и средний показатель индекса Charlson у больных ВИЧ-инфекции в стадии 4В представлены в таблице 3.11. Как видно из представленных данных, при обследовании 81 пациента с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В, средний балл составляет 9,72, в том числе за счет сопутствующей патологии – 3,72 и за счет ВИЧ-инфекции 6 баллов, включая СПИД-ассоциированные заболевания. Из сопутствующих заболеваний по балловой оценке у наблюдаемых нами больных чаще всего регистрировались сердечная недостаточность, хронические заболевания легких, туберкулез легких, цирроз

печени (в основном вызванный вирусом гепатита С), хроническая почечная недостаточность.

Согласно отдаленной выживаемости в зависимости от показателя индекса Charlson без лечения менее 21% имели бы 10-летнюю выживаемость, если не учитывать не связанные с ВИЧ сопутствующие заболевания (таблица 3.12).

Таблица 3.11 – Суммарные показатели баллов сопутствующих показателей и средний показатель индекса Charlson у больных ВИЧ-инфекции в стадии СПИД (n=81)

Сопутствующее заболевание	Баллы	
	оценка	пациенты
Инфаркт миокарда	1	9
Сердечная недостаточность	1	27
Поражение периферических кровеносных сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1	10
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1	9
Деменция	1	17
Бронхиальная астма	1	10
Хронические неспецифические заболевания легких	1	28
Коллагенозы	1	5
Туберкулез легких	2	22

Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	2	14
Цирроз печени без портальной гипертензии	1	13
Сахарный диабет без конечно-органых поражений	1	9
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2	
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг	2	24
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2	9
Злокачественные опухоли без метастазов	2	12
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз. Лимфомы	2	10
Цирроз печени с портальной гипертензией	3	21
Диссеминированный туберкулез легких	3	24
Злокачественные опухоли с метастазами	6	18
Синдром приобретенного иммунодефицита	6	486
Сумма баллов		301+486 = 787 Средний = 9,72

На начало 2020 года группу вторичных заболеваний инфекционного генеза, определяющих коморбидность среди больных в стадии 4 В составляли:

- туберкулез – 52,4%;
- хронический гепатит С – 32,6%;
- висцеральный кандидоз – 11,9%;

- ЦМВ-инфекция – 11,3%;
- токсоплазмоз – 8,7%;
- пневмоцистная пневмония – 4,3%;
- злокачественные и лимфопролиферативные заболевания – 2,9%

Таблица 3.12. Индекс коморбидности и 10-летняя выживаемость

Индекс коморбидности	10-летняя выживаемость, %
1	99
2	96
3	90
4	77
5	53
6	21

- саркома Капоши – 1,1%;
- гнойно-воспалительные процессы – 29,9%.

Следовательно, ВИЧ-инфекция остается одной из социально значимых патологий на современном этапе с лидирующими показателями в нашей стране по сравнению с многими европейскими странами. Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии существенно продлило жизнь больных, что обусловило прогрессивный рост пациентов старшей возрастной группы с характерной для нее возрастной патологией, в том числе поражения скелетно-мышечной системы

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1. Общая характеристика скелетно-мышечной патологии у больных ВИЧ-инфекцией

На фоне психологической травмы, сопровождающейся беспокойством/нервностью (77%), раздражительностью (71%), больные часто не обращают внимания на проявления со стороны скелетно-мышечной системы, не связывают их с ВИЧ-инфекцией, поэтому в историях болезни обычно отсутствуют данные о состоянии опорно-двигательного аппарата у больных. Не обращают внимания на эту проблему и лечащие врачи.

В целях оценки распространенности поражения скелетно-мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией мы провели обследование на патологию скелетно-мышечной системы 604 больных (стадия 4А-В) возрастной группы 20-55 лет с длительностью болезни от 3 до 20 лет. Больные были обследованы лабораторно: клинический анализ крови, оценка иммунного статуса по показателям CD4-клеток, уровень вирусной нагрузки, С-реактивный белок, СОЭ, выборочно по показаниям – ревматоидный фактор. Из 604 пациентов с ВИЧ-инфекцией у 379 больных (62,7%), в том числе 273 – лиц мужского и 106 – женского пола, средний возраст больных составил $34,4 \pm 4,02$ года, была выявлена манифестная форма патологии скелетно-мышечной системы (таблица 4.1).

При обследовании 112 практически здоровых лиц этой же возрастной группы жалобы на боли или нарушения функции опорно-двигательной системы были выявлены у 23 человек (20,5%), при этом не было лиц, поражение скелетно-мышечной системы у которых послужило бы основанием инвалидности.

Таблица 4.1. Частота и виды поражения скелетно-мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией

Больные с патологией скелетно-мышечной системы	n = 379	
	абс. число	%
Артропатии	192 чел.	50,6
- ВИЧ-ассоциированный остеоартрит	15 чел.	7,8
-мультиморбидный остеоартрит (реактивный + псориазический остеоартрит и др.)	72 чел.	37,6
- псориазический остеоартрит	43 чел.	22,4
- реактивный остеоартрит	21 чел.	10,9
- подагра	10 чел.	5,2
- туберкулезный остеоартрит	8 чел.	4,2
- прочие остеоартриты (онкопатология, нейро-СПИД)	23 чел.	11,9
Артралгии	79 чел.	20,8
Дорсопатии	188 чел.	46,6
– шейного отдела	21 чел.	11,2
- грудного отдела	37 чел.	19,6
- пояснично-крестцового отдела	130 чел.	69,2
Заболевания мягких тканей: саркопения*	107 чел.	64,4
Практические здоровые лица		
n=112 (муж. – 77, жен. – 25), средний возраст – 30,7 лет	23 чел.	20,5

*Обследовано 166 больных.

При наличии признаков патологии скелетно-мышечной системы проводили дальнейшее обследование с использованием инструментальных методов (рентгенография, МРТ), при этом оценивались общие признаки патологии: компрессионные, воспалительные изменения в энтезисах (местах прикрепления связок и сухожилий сустава к кости), асептические некрозы, остеофиты, субхондральный остеосклероз, деформации, утолщение, уплотнение мягких тканей, периартрит/кальцификаты, расширение суставной щели за счет синовита

(воспаления внутренней оболочки, выстилающей суставную полость – синовия), уплотнение дисков/менисков, тендиниты (воспаление и дистрофия сухожилия), околосуставной остеопороз, кисты, эрозии, сужение суставной щели до анкилоза. При осмотре больных обращали внимание на наличие характерных симптомов патологии со стороны скелетно-мышечной системы: позвоночника, суставов, полноты активных и пассивных движений, деформации кистей и стоп, болевые ощущения. При расспросе выявляли ведущие симптомы заболеваний опорно-двигательного аппарата: боль, скованность, хруст, припухания, покраснения, нарушение движений.

Далее проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных с целью оценки вида поражения:

а) суставов: воспалительный процесс – остеоартриты: асептические или инфекционные специфического (туберкулезного генеза) или неспецифического характера.

б) мягких тканей: мышц (миопения, саркопения, кахексия), сухожилий (тендинит, тендиноз) и связок в местах их прикрепления к кости – энтезис.

Как показал анализ, у больных ВИЧ-инфекцией среди вторичных заболеваний наряду с патологией нервно-психического статуса, бронхо-легочной системы, системы органов кровообращения, органов пищеварения широко распространены различные виды заболеваний опорно-двигательной системы с четко выраженной динамикой прогрессирования по мере нарастания иммунодефицита (рисунок 4.1). При этом у больных ВИЧ-инфекцией с поражением скелетно-мышечной системы наиболее часто встречаются: суставной синдром (син.: болевой суставной синдром) – сложный симптомокомплекс, характеризующийся дисфункциональными проявлениями в результате поражения сухожильно-связочного аппарата суставов и мышц; в случаях легкого течения синдром проявляется только артралгиями).

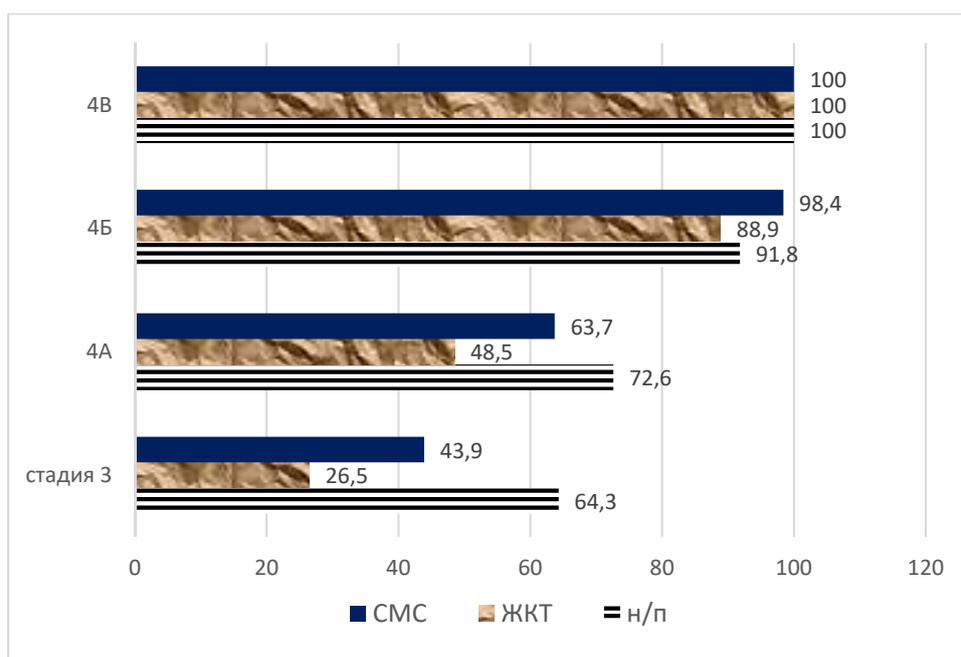


Рисунок 4.1. Частота поражения скелетно-мышечной системы, нервно-психического статуса и патологии желудочно-кишечного тракта в зависимости от стадии болезни (н/п – изменения нервно-психического статуса; ЖКТ – болезни желудочно-кишечного тракта; СМС – болезни скелетно-мышечной системы).

ВИЧ относится к группе лимфотропных вирусов, но прямой взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и специфическими системными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) не было выявлено.

4.2. Структура артропатий у больных ВИЧ-инфекцией

Из 604 больных ВИЧ-инфекцией в 62,7% (379 чел.) выявлены клинико-лабораторные проявления патологии опорно-двигательного аппарата, в том числе у 20,8% имели место артралгии, у 50,6% артропатии с клиническими вариантами поражения суставного аппарата, варианты которого отображены на рис. 4.2.

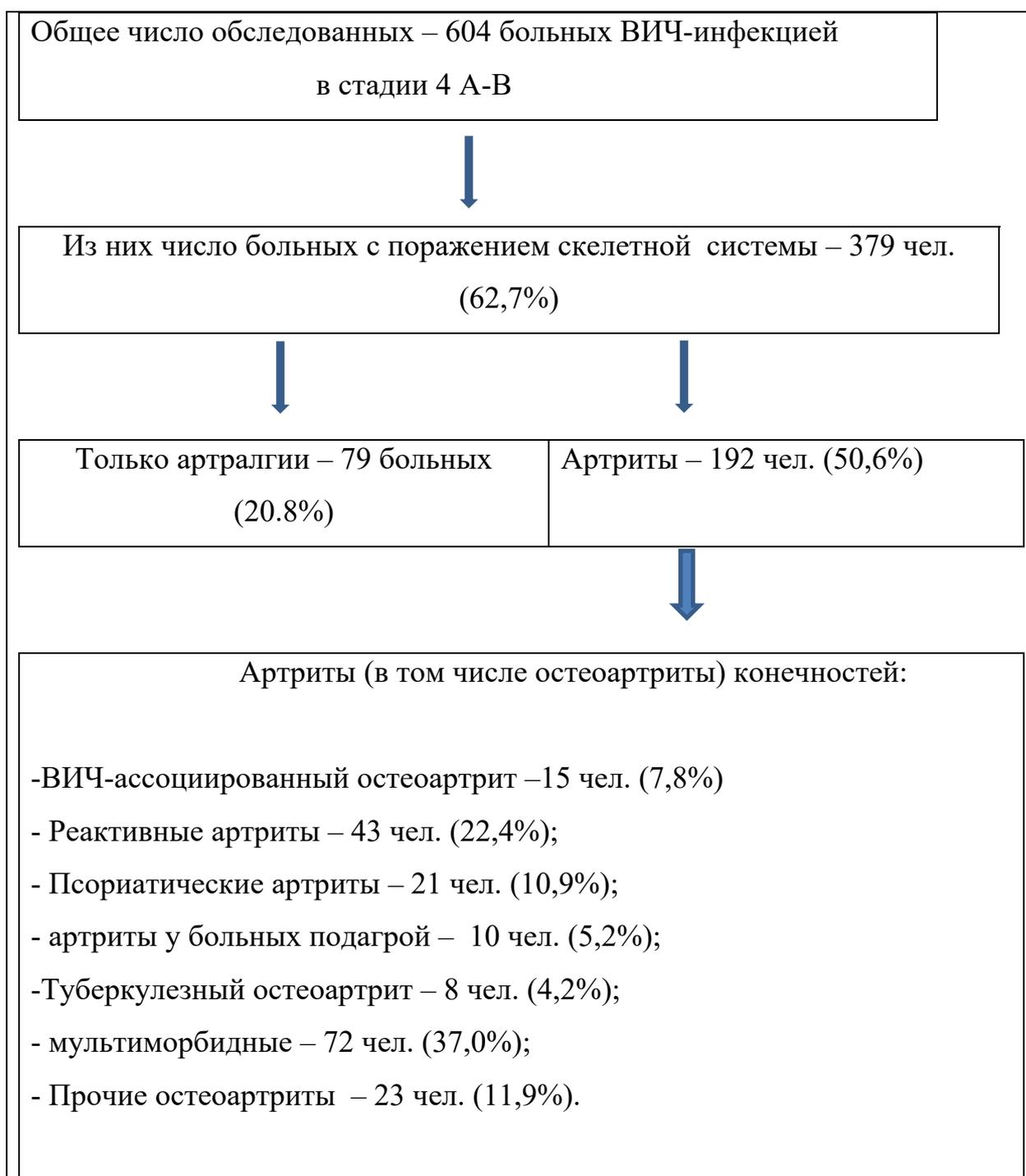


Рисунок 4.2. Общая характеристика поражения скелетно-мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В (в стадию 4В включены и больные стадии 5).

4.2.1 Артралгии и артриты у больных ВИЧ-инфекцией

Болевой синдром – одно из характерных проявлений патологии скелетно-мышечной системы. У больных ВИЧ-инфекцией мы его наблюдали практически при всех клинически выраженных видах поражения скелетно-мышечной системы, при этом у 20,8% больных он был единственным клиническим проявлением болезни, в основном у больных, находящихся в субклинической стадии инфекционного процесса. При оценке артралгий мы учитывали их характер. Как показал анализ, в 97,5% случаев имел место воспалительный характер боли преимущественно у пациентов возрастной группы до 30 лет, в 19,6% боль расценили как механическая и она имела место в основном у больных возрастной группы старше 50 лет.

Среди 379 больных ВИЧ-инфекцией с клиникой поражения скелетно-мышечной системы вовлечение в процесс суставов нами выявлено у 301 больного (79,4%). У большинства из них имели место жалобы на боли, чаще умеренно выраженной интенсивности, их локализация – в основном коленные, плечевые, локтевые, голеностопные и пястно-фаланговые суставы.

Из 322 больных со стойким болевым синдромом у 39 (12,1%) была острая довольно выраженная боль, она явилась причиной обращения больного за медицинской помощью. Зная о своем ВИЧ-статусе, больные воспринимали боль в повышенном эмоциональном состоянии, были встревожены. Эта стрессовая реакция сопровождалась тахикардией, повышением артериального давления, выраженной потливостью.

Если характер болей в начальный период чаще быстропроходящий, при прогрессировании болезни боль приобретала хронический характер. Первое время у одних пациентов была колющей, у других – острой, у третьих – тупой ноющей. У части больных (у 68 из 322 пациентов – 21,1%) одновременно к алгиям присоединялась боль висцерального характера; она не имела четкой локализации, была глубокой, схваткообразной или ноющей, что объясняется ее происхождением – перерастяжением полого органа, повреждением капсулы

органа или соединительнотканых элементов. Со временем хроническая боль приобретала более четкую локализацию, формировалось два симптома: миалгия или оссалгия. В целом частота и выраженность симптомов боли зависела от стадии ВИЧ-инфекции, тяжести течения вторичных заболеваний.

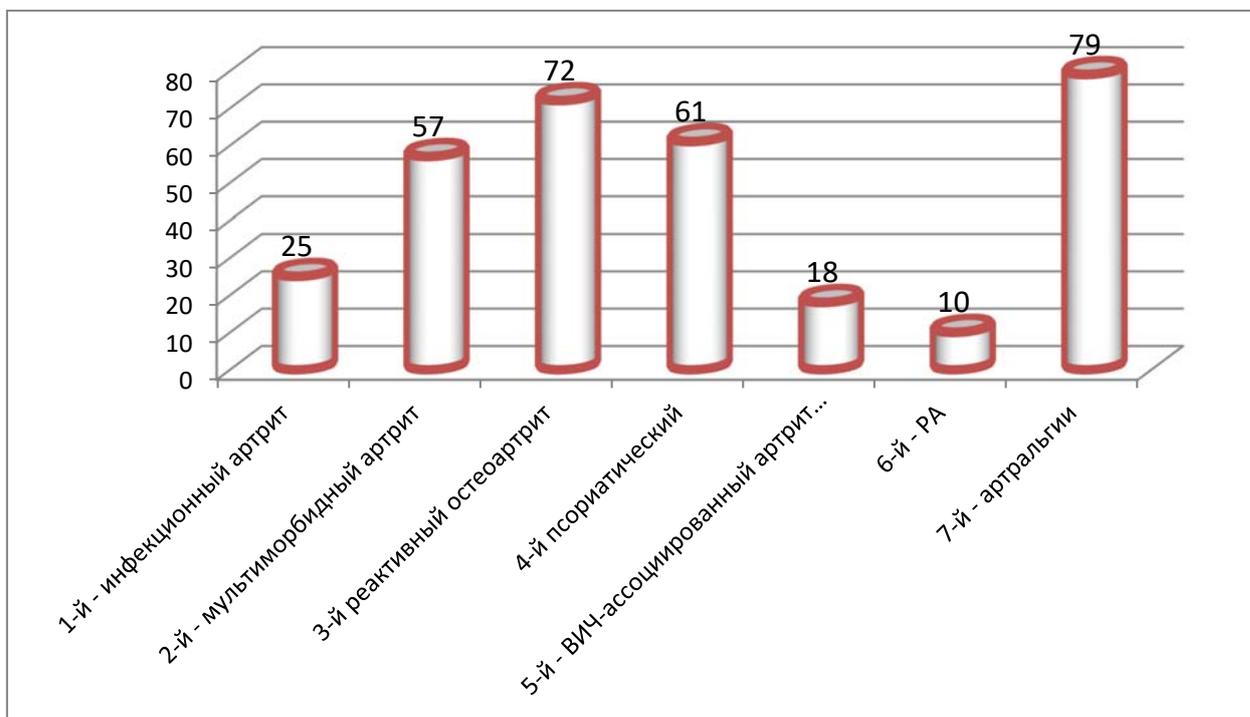


Рисунок 4.3. Варианты артритов конечностей и артралгии у больных ВИЧ-инфекцией.

Общая характеристика выявленного нами поражения суставов конечностей у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В представлена на рис. 4.3. Как видно из представленного рисунка, среди артропатий, которые имели место у 379 больных ВИЧ-инфекцией ведущее место занимают реактивный и псориатический артриты. Таким образом, ВИЧ-ассоциированные поражения суставов включают:

- артралгии, встречающиеся среди больных ВИЧ-инфекцией (604 чел.) в 12,9 % случаев (n = 78 чел.), среди больных с патологией скелетно-мышечной системой (379 чел.) – в 20,5% случаев;
- артриты (остеоартриты) среди 604 обследованных больных ВИЧ-инфекцией выявлены в 49,8% случаев (301 больной), среди больных в стадии 4 с поражением

скелетно-мышечной системы в 79,4% случаев (301 из 379 больных), преимущественно с поражением суставов конечностей в 80,7% (243 из 301 чел.). Инфекционный артрит диагностирован у 25 пациентов (7,8%). Причинами формирования этих прямых инфекций суставов чаще всего были тяжело протекавшие сальмонеллез, шигиллез, клебсиеллез или пневмония, менингит с генерализацией процесса.

Прогрессирующий моторный синдром, также относящийся к прямым инфекциям скелетно-мышечной системы, был диагностирован у 5 пациентов (1,3%), как проявление цитомегаловирусной инфекции с клиникой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, заболевание прогрессировало с развитием паралича нижних конечностей, сочетающегося с болями в спине и нарушением функции тазовых органов;

все пациенты не находились на антиретровирусной терапии.

ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит диагностирован у 72 пациентов (22,4%) среди больных с патологией скелетно-мышечной системы; в целях диагностики у них реактивного артрита обследовали на наличие инфицированности *E. coli* O157, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Chlamydia trachomatis*, как предикторов спондилоартрита, а также обследовали на серопозитивность HLA-B27. В анамнезе уточняли наличие диареи в ближайший месяц до появления клиники спондилоартрита, перенесенный цервицит, уретрит.

Основные клинические проявления реактивного артрита представлены в табл. 4.2. Опыт ведения больных реактивным артритом и анализ фактического материала показал, что более тяжелое течение имело место у больных, имевших положительный показатель HLA-B27, по сравнению с не имевшими его, легче протекал артрит у больных с патологией желудочно-кишечного тракта по сравнению с больными, причиной реактивного артрита у которых послужили инфекции мочеполовой системы.

В целом реактивный артрит протекал от 3 до 12 месяцев, но почти у половины больных он имел рецидивирующий характер.

Клинические проявления впервые выявленного реактивного артрита у больных ВИЧ-инфекцией нами изучены у 52 больных. При этом олигоартрит был у 26

Таблица 4.2 - Ведущими клиническими проявлениями реактивного артрита у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4А-В (n=72 чел.)

№№	Виды патологии	Абс. /(%)
1.	Ассиметричные олигоартриты, затрагивающие несущие суставы, преимущественно нижних конечностей.	72/(100)
2.	Дактилит, энтезопатии, сакроилеит.	33 (45,8)
3.	Поражение глаз – конъюнктивит, увеит, склерит, катаракта, глаукома, отек сетчатки.	30 (41,6)
4.	Поражение моче-половой системы: цистит; простатит, пиелонефрит, вульвовагинит, баланит, цервицит, сальпинго-оофорит, лабораторно – протеинурия, микрогематурия.	69 (95,8)
5.	Поражение желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, синдром раздраженной кишки.	72 (100)
6.	Другие клинические проявления: миокардит, перикардит, аритмия.	16 (22,2)
7.	Рецидивирующее течение артрита	38 (52,7%)
8.	- среднестатистическая длительность течения реактивного артрита (месяцы);	7,3±1,1
	- больные с патологией ЖКТ (<i>Shigella</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Clostridium difficile</i>);	5,8±0,7
	- больные с патологией урогенитальной системы (ИППП, <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	8,8±1.3

больных, полиартрит у 16 больных и моноартрит у 10 больных (рис. 4.4). Из 52 больных у 41 пациентов был выявлен человеческий лейкоцитарный антиген HLA-B27 (78,8%).

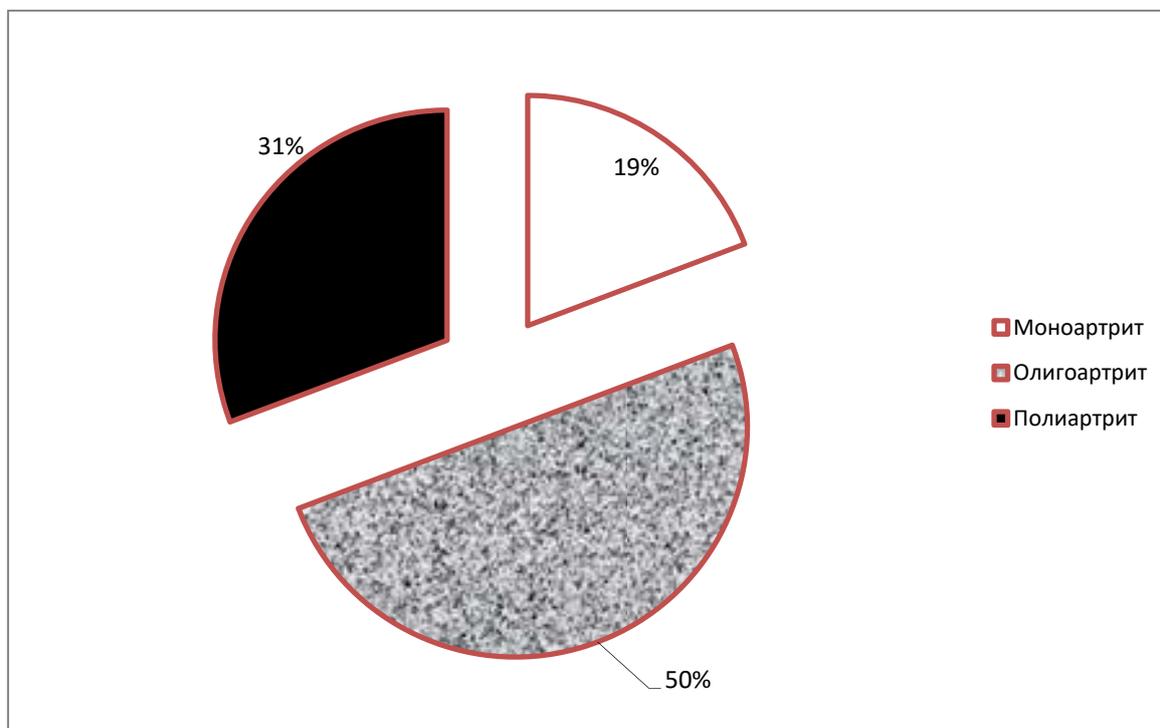


Рисунок 4.4. Характер поражения суставов при реактивном артрите у больных ВИЧ-инфекцией с наличием патологии скелетно-мышечной системы.

У больных чаще страдали опорные суставы (72,7%): коленные и тазобедренные. Помимо поражения крупных суставов были выявлены клинически выраженные и стойкие энтезопатии, пяточные шпоры (подошвенный фасциит) и ахиллобурсит, поражение суставов рук (рис. 4.5).

Поражение суставов, как отмечает большинство больных, может беспокоить еще до установления диагноза ВИЧ-инфекции.

Суставной синдром у наблюдаемых нами больных в основном носил рецидивирующий характер.

Помимо поражения суставов у больных с реактивным артритом была четко выражена симптоматика поражения органов зрения, мочеполовой системы, кожи

и слизистых оболочек. Так, у 14 больных были дистрофические изменения ногтей. Эрозии слизистой оболочки рта и глотки – у 19 больных. Конъюнктивит нами был обнаружен у 34 из 52 больных, инъекции склер, светобоязнь, изъязвления роговицы, отек сетчатки, склерит, кератит той или

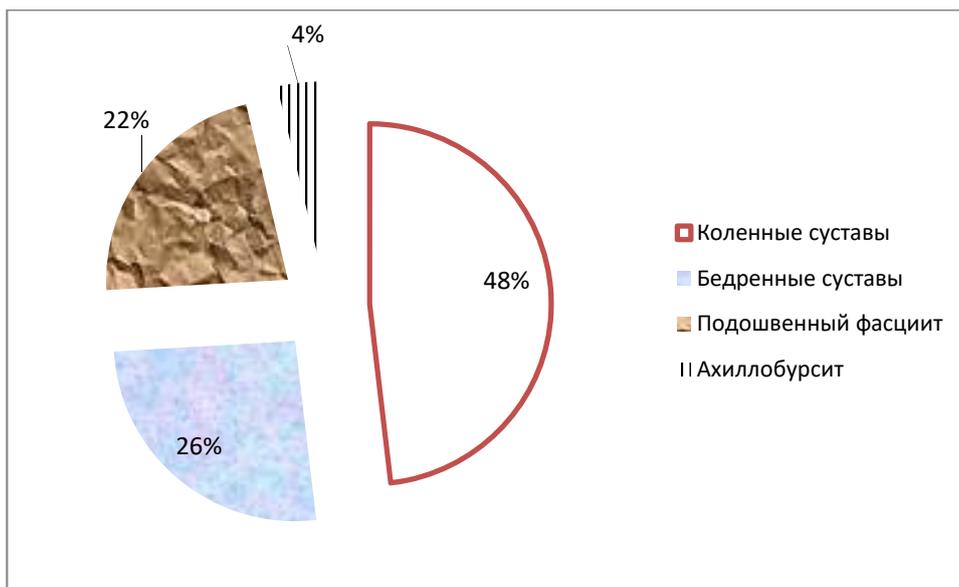


Рисунок 4.5. Локализация патологического процесса при реактивном артрите у наблюдаемых нами больных ВИЧ-инфекцией.

иной степени выраженности, глаукома в виде отдельных проявлений или в различных сочетаниях были диагностированы у всех 52 больных. В том числе увеиты (ирит, иридоциклит, циклит) обнаружены у 6 пациентов, особенно тяжело протекал и беспокоил больных рецидивирующий иридоциклит.

Урогенитальная патология проявлялась у мужчин в виде простатита, уретрита, у женщин в виде вульвовагинита, цервицита.

Таким образом, ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит, у всех больных сопровождался патологией органов зрения и урогенитальной патологией у 34 из 52 больных. Это типичный серонегативный артрит (чаще остеоартрит), сформировавшийся после перенесенной инфекции, в основном мочеполовой и кишечной локализации. Клинически для него характерны утренние боли и

скованность в суставах, увеличение лимфатических узлов, выраженный отек больных суставов, гиперемия кожи. Наиболее частая локализация – нижние конечности – в 71,3% случаях. При тяжелом течении (синдром Рейтера) проявляется воспалением слизистых оболочек ротовой полости, повышением температуры тела, головной болью, баланопоститом и вагинитом, фасциитом, бурситом ахиллова сухожилия, утолщением и деформацией пальцев.

В качестве примера тяжелого поражения суставов у больного ВИЧ-инфекцией приводим следующее личное наблюдение.

Пациент А., 39 лет, 1979 года рождения, ВИЧ-инфекция диагностирована 05.05.2016 года – положительный результат иммуноблота. Дата начала Д-наблюдения 11.11.2016 года, стадия ВИЧ-инфекции – 4Б. АРВТ назначена 23.11.2016 года: ламивудин по 300 мг, тенофовир по 300 мг, эфавиренз по 600 мг. Ухудшение состояния здоровья отметил с 23.11.2016 года. С 20.04.2017 стали беспокоить вздутие живота, неустойчивый стул, периодически понос, примеси слизи в стуле. В июле 2017 года консультация гастроэнтеролога, диагноз: «Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дисбиоз в толстой кишке». Проведенное лечение, назначенное гастроэнтерологом не дало эффекта. С 19.09.2017 года присоединились рези при мочеиспускании, С 10.05.2018 года появилась боль в паховой области, боль в коленных суставах, ухудшилось зрение. С 10.05 по 28.05.2018 года находился на лечении в терапевтическом стационаре, где был диагностирован синдром Рейтера, ассоциированный с хламидийной инфекцией, хроническое течение, активность 1.

ВИЧ-ассоциированный псориатический артрит: из 322 больных ВИЧ-инфекцией с наличием артропатии псориатический артрит (без сочетания с реактивным артритом) нами был диагностирован у 61 пациента (18,9%). Как показал анализ, средний возраст больных составил $34,8 \pm 2,2$ года. Специфический артрит развился в основном у больных, страдавших псориазом в среднем 8-10 лет, хотя у 4 больных артрит появился раньше клинически выраженных кожных проявлений псориаза. В патологический процесс преимущественно были вовлечены суставы

кистей и стоп, лучезапястный сустав, коленный и голеностопный, взаимосвязь выраженности поражения опорно-двигательного аппарата с тяжестью клинических проявлений псориаза. У трети больных (21 чел.) имели место глазные проявления в виде конъюнктивита.

На рис. 4.6. представлены клинические варианты псориатического артрита (абс. числа). Чаще всего это ассиметричный моно- или олигоартрит (28 лиц из

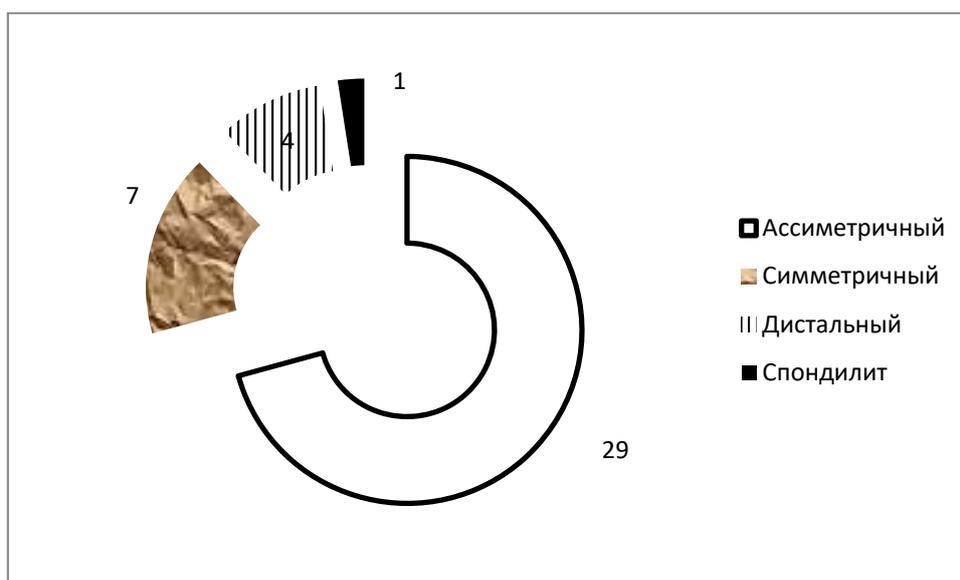


Рисунок 4.6. Клинические варианты псориатического артрита (абс. числа).

61 больного); реже симметричный полиартрит (ревмоподобная форма) – 7 пациентов, артрит преимущественно дистальных межфаланговых суставов (дистальная форма) – 4 пациента. В табл. 4,1 число пациентов с псориатическим артритом =21. на рис 4,6 общее число пациентов 41.

Одним из проявлений псориатического артрита является развитие дактилита, характеризующегося вовлечением в патологический процесс фаланг конечностей, проявляющийся воспалительным процессом с утолщением и деструкцией костной ткани, у части больных с наличием абсцессов и свищей. Диагноз псориатического артрита ставили на основании клинической картины, теста на HLA-B27, наличия дактилита, как «визитной карточке» псориатического артрита.

Таким образом, псориатический артрит относится к тяжелой форме поражения скелетно-мышечной системы, у всех больных в патологический процесс вовлекаются периферические суставы, почти у половины – поражение позвоночника. У больных в основном встречался асимметричный полиартрит. Воспалительный процесс с вовлечением сухожилий и одновременное развитие синовита ведет к формированию дактилита, поэтому по внешнему виду пальцы рук и ног приобретают характерную колбасообразную форму.

Так как псориатический артрит, наряду с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими болезнями соединительной ткани, с клинко-патогенетической точки зрения многие ученые включают в группу системных аутоиммунных заболеваний, имеет принципиальное значение определение стратегии лечения больных.

У больных ВИЧ-инфекцией поражение суставов часто сопровождается синовитом – поражением мягких тканей. Мы синовит выявили у 21 больного (5,54%) из 379 пациентов ВИЧ-инфекцией с клиникой поражения скелетно-мышечной системы. Чаще это был синовит коленного сустава (12 чел.), реже – голеностопного (6 чел.) и плечевого (3 чел.) суставов. У 4 больных диагностирован синовит туберкулезной этиологии. У всех больных заболевание имело рецидивирующий характер течения. Из 21 больного 14 пациентов были в стадии 4В.

4.2.2. Дорсопатии

Из 379 больных ВИЧ-инфекцией с патологией опорно-двигательного аппарата спондилоартрит мы диагностировали у 188 пациента (46,6%), чаще всего среди больных псориатическим поражением скелетно-мышечной системы; поражение туберкулезной этиологии диагностировано у 8 больных (2,1%).

Ведущим проявлением дорсопатий являются жалобы на боль и ограничение подвижности позвоночника. Так из 54 пациентов в стадии 4А и 48 пациентов в стадии 4В подобные жалобы предъявляли 33 (61,1%) больных в стадии 4А и 40 (83,3%) – в стадии 4В. У обследованных нами практически здоровых лиц, не

страдающих ВИЧ-инфекцией, той же возрастной группы у 3 из 37 (8,1%) имелись жалобы на боль и ограничение подвижности позвоночника

Мы изучили истории болезни 26 больных ВИЧ-инфекцией (стадия 4 А-В), страдающих туберкулезом позвоночника, сопоставив с показателями больных ВИЧ-инфекцией (107 пациентов) без туберкулеза и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (32 чел.). При этом установлено, что выраженность иммунодефицита не повлияла на развитие туберкулеза. У 9 из 26 пациентов заражение ВИЧ произошло на фоне туберкулеза легких. У больных ВИЧ-инфекцией преимущественно эту группу артропатий представляет туберкулезный спондилоартрит.

Показатели частоты локализации туберкулезного спондилита у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции и у больных туберкулезом, не страдающих ВИЧ-инфекцией представлены на рисунки 4.7 и 4.8. Как видно из этих данных, у

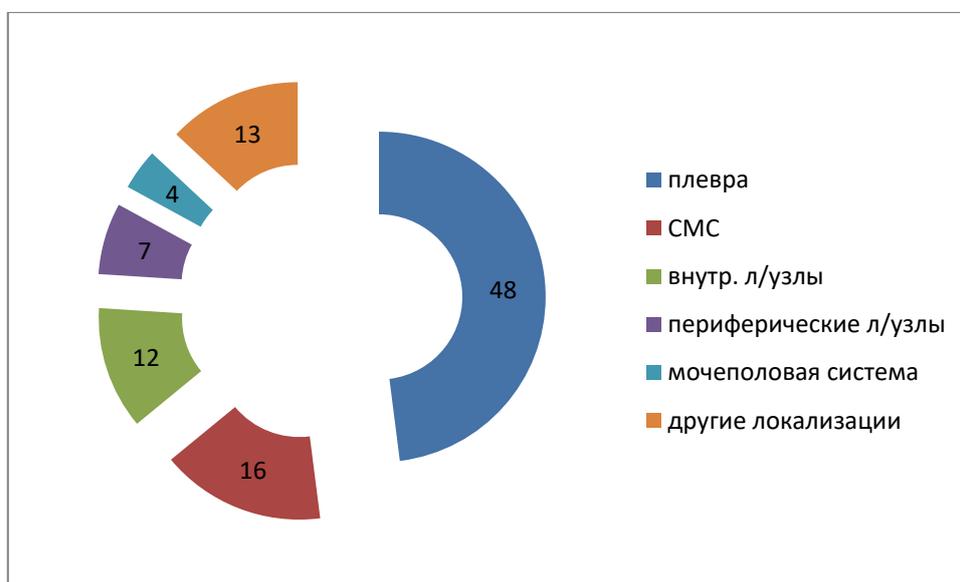


Рисунок 4.7. Внелегочная локализация туберкулезного процесса у больных без ВИЧ-инфекции.

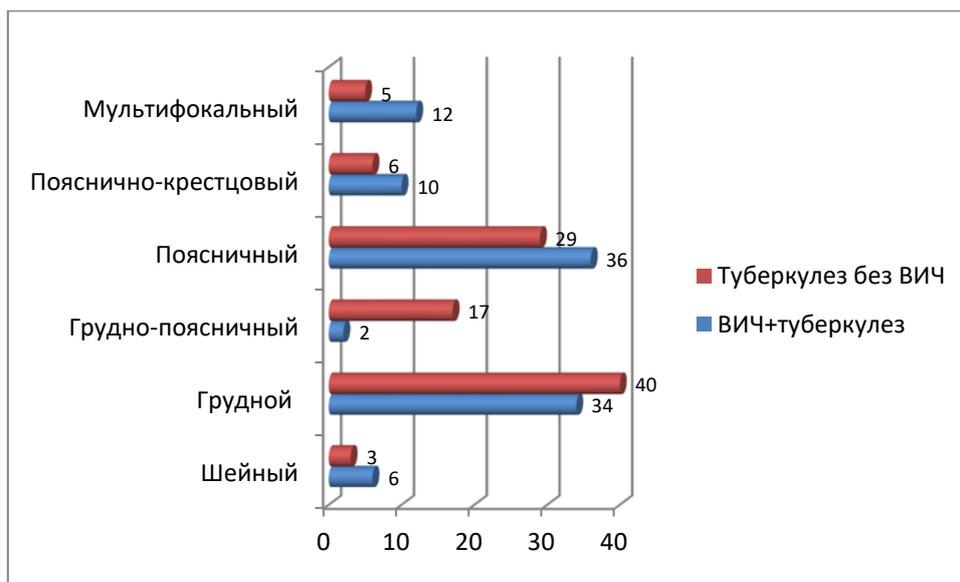


Рисунок 4.8. Частота локализации туберкулезного спондилита у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции и у больных туберкулезом, не страдающих ВИЧ-инфекцией (%).

больных микст-инфекцией чаще встречается мультифокальная локализация туберкулезного спондилита, у больных туберкулезом, не страдающих ВИЧ-инфекцией несколько чаще грудная локализация, а у страдающих микст-патологией – поясничная. Анализ клинической картины показал, что из 26 больных, страдающих ВИЧ-инфекцией 11 пациентов указывали, что имело место острое начало болезни с резкого повышения температуры тела, выраженного болевого синдрома в позвоночнике.

При обследовании все больные жаловались на локальную боль в позвоночнике в месте патологического процесса, иррадиирующую в таз и нижние конечности, ограничение подвижности, напряжение паравerteбральных мышц на уровне пораженных позвонков. У 6 больных было выявлено искривление позвоночника (горб), неврологические нарушения (нарушение чувствительности, двигательной функции, работы органов малого таза). У 5 больных длительный срок наблюдалась повышенная до 38,8°C температура тела

Характерно, что в целом растет число больных, выявляемых на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадии 4): в 2005 году – в 12,3% случаев, в 2015 году – в 27,6% случаев и в 2019 году – в 31,6% случаев, поэтому растет удельный вес больных, имеющих манифестные формы поражения скелетно-мышечной системы.

В отличие от поражения костно-связочного аппарата у больных ВИЧ-инфекцией поражения мышечной ткани изучены мало, хотя физиологическая функция мышц более значима. В последние годы в литературе, особенно зарубежной, уделяется возрастающее внимание саркопении, синдрому старческой астении (хрупкости) у пожилых и при различных патологических состояниях. Учитывая это обстоятельство, мы в отдельную главу выделили проведенный анализ состояния мышечной системы у больных ВИЧ-инфекцией.

ГЛАВА 5. САРКОПЕНИЯ И ВТОРИЧНАЯ АСТЕНИЯ (ХРУПКОСТЬ) КАК СИНДРОМЫ ВИЧ/СПИД

5.1. Саркопения

На первом этапе данного раздела работы для диагностики саркопении мы использовали антропометрические характеристики больных. Всего было обследовано 495 больных, в том числе 253 пациента в стадии 3, 105 больных в стадии 4А, 89 больных в стадии 4Б и 48 больных в стадии 4В, среди которых 291 мужчин и 204 женщины, средний возраст которых составил $37,4 \pm 6,9$ года). Из 253 больных в стадии 3 на АРТ находилось 109 пациентов (43,1%), из 242 больных в стадии 4 – 182 пациента (75,2%).

Как показал анализ (рисунок 5.1), четко прослеживается рост частоты развития пресаркопении и саркопении с нарастанием тяжести болезни:

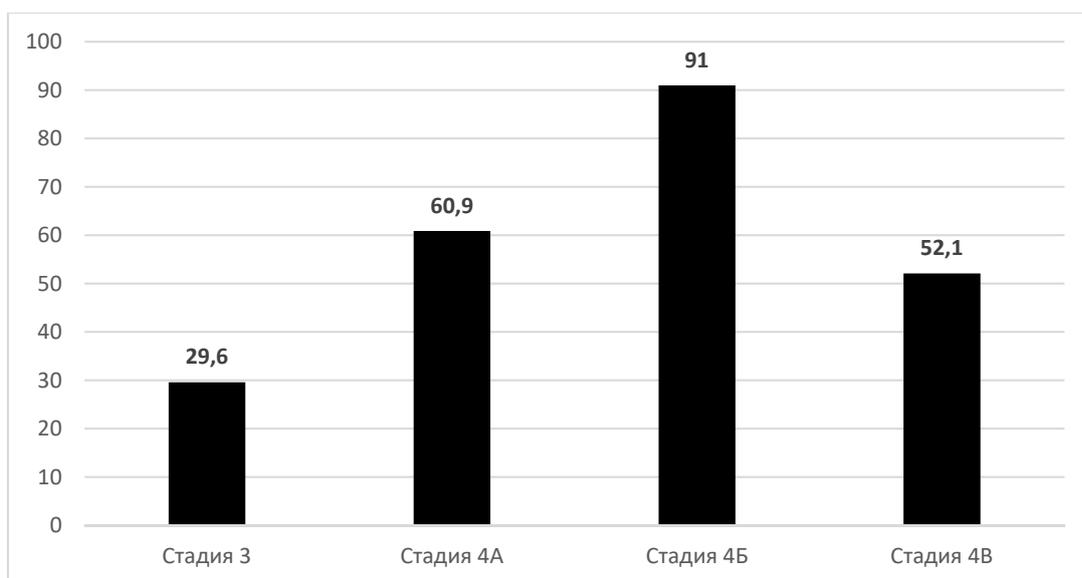


Рисунок 5.1. Распространенность пресаркопении и саркопении среди больных ВИЧ-инфекцией по данным антропометрических показателей (%).

- в стадии 3 пресаркопения и саркопения выявлены у 72 из 243 обследованных (29,6%), в том числе у 49 пациентов (68,1%) в стадии пресаркопении;

- в стадии 4А – у 64 из 105 больных (60,9%);

- в стадии 4Б – у 81 больного из 89 обследованных (91,0%);

- в стадии стадия 4В дефицит мышечной массы имел место у всех больных, при этом у 25 из них диагностирована тяжелая саркопения (52,1%) и у 23 больных (47,9%) – астенический синдром, характеризующийся истощением организма, нарушением всех функций, а саркопения входит в комплекс этого синдрома.

В целом саркопения нами выявлена у больных в стадии 4 в 79,4% случаев, в то время как у практически здоровых лиц той же возрастной группы по данным литературы в 6-19% случаев [Остапенко В. С. и др., 2016; Kulminski A. M. et al., 2008; Lucchetti G., Granero A. L., 2010].

Как показали проведенные исследования, у больных ВИЧ-инфекцией прогрессирование болезни в стадию 4 сопровождается потерей массы тела в целом, похуданием и даже истощением, что определяется рядом причин:

- недоеданием по причине, вызванной ВИЧ-статусом, депрессией, утомлением, поражением ЦНС и желудочно-кишечного тракта;

- коморбидностью ВИЧ/СПИД, что было выявлено в результате проведенного исследования

- метаболическими нарушениями, процессами катаболизма, характерными для патогенеза саркопении и астенического синдрома (англ. - хрупкость, русс. – дряхлость).

В целом, из 495 обследованных больных ВИЧ-инфекцией в стадиях 3 и 4 по данным антропометрических показателей у 265 пациентов диагностирована саркопения, что составляет 53,5%. Из общего числа взятых на обследование больных (495 чел.) у 242 больных была стадия 4 А-В, среди которых у 193 пациентов выявлена саркопения, т е в 79,4% случаев.

Следовательно, на фоне прогрессирования иммунодефицита и обусловленного им вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией частота саркопении растет с 29,4% у больных в стадии 3 до 79,4% в стадии 4, т.е. в 2,7 раз.

Развитие саркопении характеризуется нарушением питания (плохой аппетит, дефицит белков и витамина D, широкое распространение энтеропатий, мальабсорбция, лекарственная токсичность) [Хорошилов И.Е., 2017]. Поэтому в качестве оценочного показателя ее выраженности в числе лабораторных тестов используются показатели статуса питания. Статуса питания – состояния структуры, функций и адаптационных резервов организма, сложившихся под влиянием предшествующего фактического питания, условий потребления пищи и характерных для индивида генетически детерминированных особенностей метаболизма питательных веществ.

Для оценки характеристики статуса питания среди населения (группа контроля) нами было проведено обследование 59 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 48 лет с использованием антропометрических показателей. Результаты исследования представлены в таблице 5.1. Полученные среднестатистические данные свидетельствуют о преимущественно нормальных показателях статуса питания среди населения данной возрастной группы. Индекс массы тела в сравнении с нормативными показателями, разработанными ВОЗ, был в пределах нормы у $\frac{2}{3}$ больных (у 38 из 59 обследованных лиц – 64,4%), у $\frac{1}{4}$ (15 из 59 – 24.5%) имело место умеренное превышение нормальных показателей: предожирение и ожирение. Гипотрофия выявилась лишь в 10,2% – гипотрофия (рисунок 5.2).

Для оценки показателей статуса питания у больных ВИЧ-инфекцией с проявлениями саркопении мы обследовали 81 пациента в стадии 4Б, полученные результаты представлены в таблице 5.2. Как видно из данных сравнения с практически здоровыми лицами, у больных статистически достоверно снижены показатели индекса массы тела: при ИМТ $23,8 \pm 0,8$ кг/м² у здоровых лиц снижается и составляет $17,1 \pm 0,4$ ИМТ кг/м² ($p < 0,001$).

Таблица 5.1 Характеристика статус питания у практически здоровых лиц

Показатели n=59	М ±м	Медиана	Максим.	Миним.
ИМТ, кг/м ²	23,8± 0,8	23,4	34,5	15,4
ИТБ, %	0,9±0 ,07	0,94	1,16	0,83
ПСЖО, %	19,1± 1,0	18,76	30,2	7,87
ПСЖО Durnin- Womersley, %	21,7± 0,6	21,03	34,4	8,43
ТМТ по Watson, %	63,3± 1,6	63,48	89,6	44,7
ТМТ Durnin- Womersley, %	64,7± 2,7	64,68	97,7	36,9
ОМП, см	28,2± 0,8	28,30	40,8	16,2

Также достоверно снижен показатель тощей массы тела: ТМТ по Watson с 63,3±1,6 % до 58,7±1,4% (p<0,001); ТМТ по Durnin-Womersley с 64,7±2,7% до 57,3±2,6% (p<0,001). Также достоверно снижается показатель окружности мышц плеча: при норме ОМП 28,2±0,8 см до среднего показателя 25,6 ± 0,9 см (p<0,001). С декабря 2018 года вместо антропометрических методов оценки компонентов тела у пациентов внедрили высокоинформативный метод современной нутриметаболомики – биоимпедансный анализатор, «золотой стандарт» для определения содержания в организме общего и висцерального жира, активной клеточной массы, тощей массы тела, массы минеральных компонентов тела,

Таблица 5.2 – Характеристика статус питания у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 Б

Показатели n=81	М ±м	Медиана	Максим.	Миним.
ИМТ, кг/м ²	17,1± 0,4*	17,4	26,4	10,5
ИТБ, %	0,7±0, 06	0,7	1,0	0,5
ПСЖО, %	18,3±0,8	17,6	30,2	8,7
ПСЖО Durnin-Womersley, %	20,7± 0,5	21,3	28,4	8,63
ТМТ по Watson, %	58,7± 1,4*	57,9	68,3	42,4
ТМТ Durnin-Womersley, %	57,3± 2,6*	60,8	72,1	32,3
ОМП, см	25,6± 0,9*	26,4	37,2	12,5

общей массы белка и жидкости, включая внутриклеточную и экстрацеллюлярную жидкость по сегментам тела – туловища и конечностей.

Нами, в результате использования этого метода, было проведено двукратное измерения компонентов тела с интервалом 11-12 мес. обследование 107 больных ВИЧ-инфекцией, включенных в разработки методом случайной выборки из больных в стадии 4 А-В (мужчин 72 чел., женщин – 35 чел., средний возраст – 37,4±2,8 года).

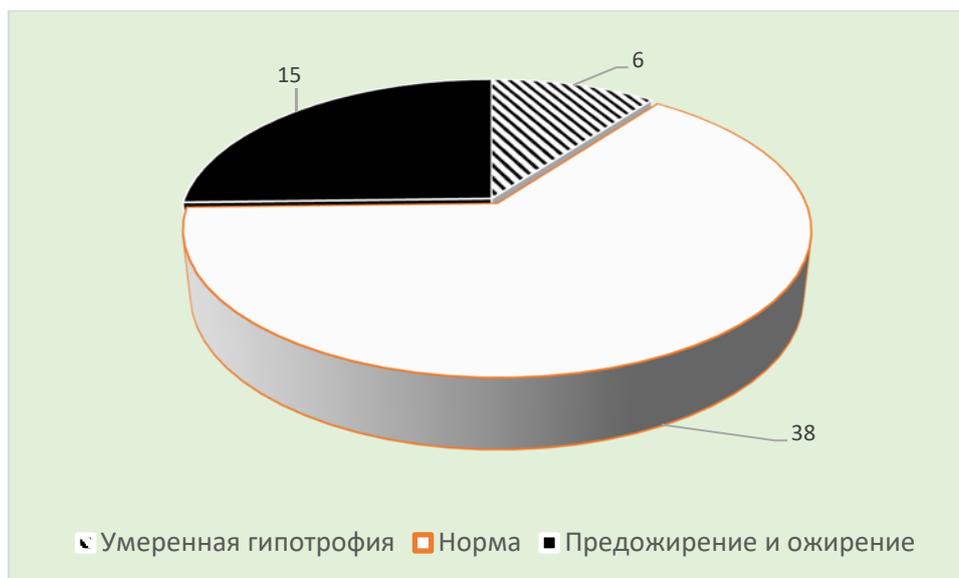


Рисунок 5.2. Процентный состав статуса питания (по ИМТ) у практически здоровых лиц

Как показал анализ, за год четко прослеживается тенденция к снижению многих показателей, характеризующих состояние мышечной системы (таблица 5.3 и рисунок 5.3). Как видно из представленных, данных у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 отчетливо прослеживалось уменьшение показателей массы тела (в 69,1% случаев) и индекса массы тела (у 65,4% пациентов), индекса талия-бедро, тощей массы нижних конечностей и окружности мышц плеча (у 67,3% пациентов). В то же время, у половины наблюдаемых не менялся уровень жировой массы тела.

При исследовании установили у 18 из 69 больных пресаркопению (наличие 2 компонентов саркопении), что составляет 26,1%, и у 9 пациентов – саркопению (наличие всех трех компонентов) (13,0%). При анализе установили, что пресаркопения и саркопения коррелировали с индексом массы тела.

В последнее время чаще стали классифицировать три стадии саркопении: пресаркопения (потеря только мышечной массы), саркопения (потеря

Таблица 5.3. Характеристика тенденции ряда показателей, характеризующих компоненты тела в динамике через 11-12 мес. после первого обследования

Показатели	Динамика показателей (абсолютные числа) n=107	
	Стабильность или увеличение	уменьшение
	n ⁺	n ⁻
Масса тела (МТ)	33	74
Индекс МТ (ИМТ)	37	70
Висцеральный жир (ВЖ)	62	45
Жировая масса тела (ЖМТ)	52	55
Процентное содержание жира в организме (ПСЖО)	54	53
Индекс талия-бедро	35	72
Тощая масса*		
правой ноги	28	79
левой ноги	26	81
Окружность мышцы плеча (ОМП)	35	72

*Скелетные мышцы конечностей составляют 75% всей мышечной ткани организма.

мышечной массы и мышечной силы) и тяжелая саркопения (потеря мышечной массы, мышечной силы и функции мышц) [European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN]. Следовательно, в понятие «саркопения» была

включена и миопения, при которой имеет место только снижение уровня мышечной массы.

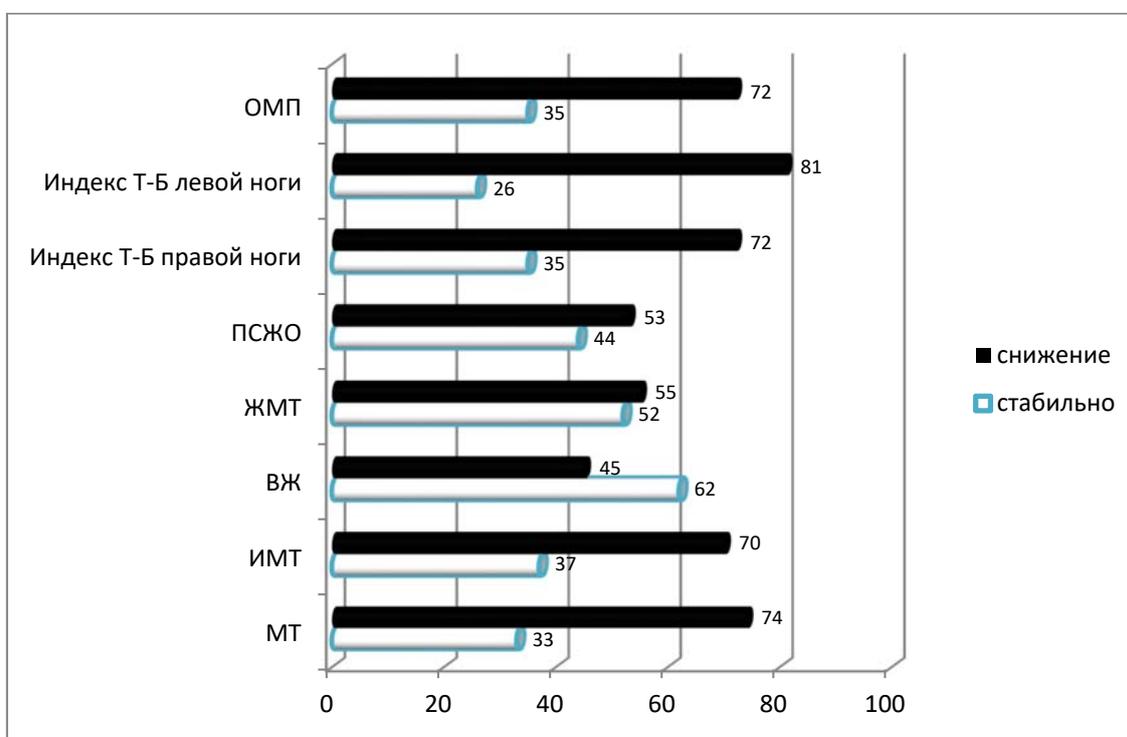


Рисунок 5.3. Характеристика тенденции ряда показателей, характеризующих статус питания, в том числе мышечную систему в динамике через 11-12 мес. после первого обследования (обозначения те же, что и в таблице 5.3).

Если исходить из этого принципа диагностики саркопении, то проведенные исследования показали, что:

- из 107 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В сниженный индекс массы тела имел место в 69 случаях (64,4%), в том числе, пресаркопения у 42 больных, саркопения у 18 больных и тяжелая саркопения у 9 больных, т.е. соответственно 39,2%, 16,8% и 8,4% (рисунок 5.4).

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В имеет место снижение показателей тощей массы тела с динамикой прогрессирования, т. е. в 64,4% случаев развивается саркопения.

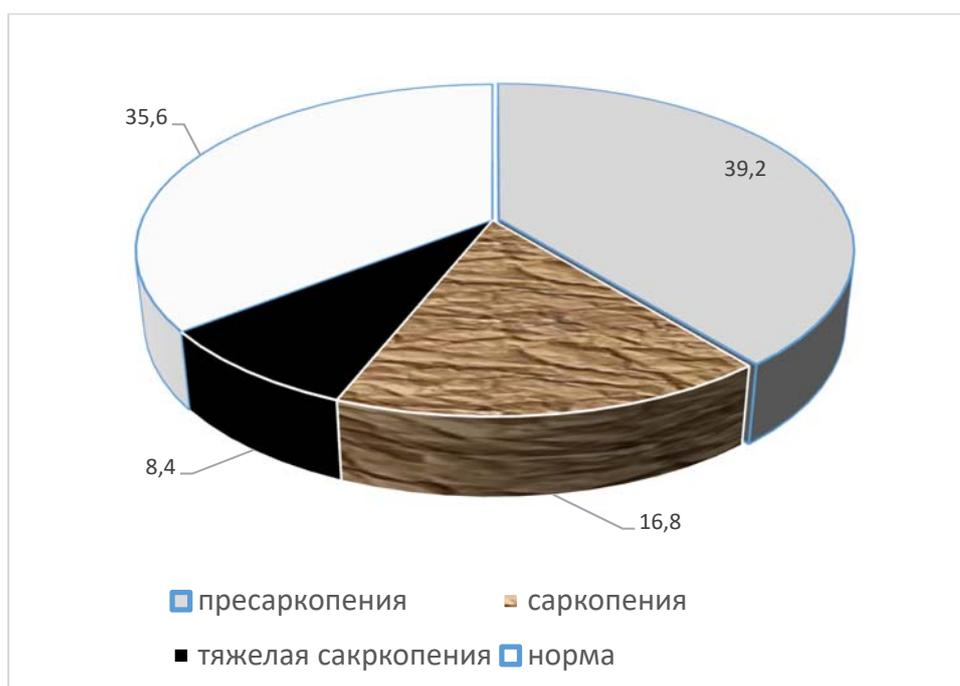


Рисунок 5.4. Частота (%) и степень поражения мышечной ткани у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В.

У 62 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В (40 мужчин и 22 женщины возрастной группы 30-45 лет, все находились на АРВТ, нами был изучен композиционный состав тела высокоинформативным аппаратным методом биоимпедансометрии и сопоставлен с результатом обследования 29 практически здоровых лиц того же возраста. Полученные результаты представлены в таблице 5.4. Как показал анализ, у больных показатель жировой массы тела статистически не отличался от показателей здоровых лиц, при этом, как было отмечено выше, у половины больных его уровень через 11-12 мес. не меняется в отличие от показателей тощей массы тела.

Пресаркопения и саркопения являются поддающимся лечению состояниями, предшествующими физической инвалидности. Как показали исследования Puthuchearu Z. et al., уровень потери мышечной массы имеет прямую связь с полиорганными нарушениями [Puthuchearu Z. et al., 2013].

Таблица 5.4. Показатели состава тела у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4

Показатели	Больные ВИЧ-инфекцией (n=62)	Здоровые (n=29)
Жировая масса, кг	14,9±1,1 (6,8 - 18,4)	16,4±1,0 (11,7 - 19,1)
Масса скелетной мускулатуры, кг	26,4±2,1 (22,7 - 34,1)	34,5±1,4 (30,3 - 35,8)
Общая жидкость, кг	37,2±0,8 (35,8 - 39,8)	36,9±0,7 (34,2 - 39,3)
Минеральные вещества, кг	3,1±0,2* (2,8 - 3,5)	3,8±0,2 (3,3 - 4,1)

В качестве оценочного показателя диагностики дефицита массы тела и проведения его лечения у больных широко используется индекс массы тела (ИМТ) – доступный метод в клинической практике.

Нами изучена взаимосвязь индекса массы тела (используя калькулятор индекса массы тела) с частотой органной недостаточности, результаты обследования 92 больных в стадии 4Б представлены в табл. 5.5 в сравнении с данные Puthuchearu Z. et al., хотя авторы обследовали больных, более старшей возрастной группы, средний возраст которых составил 54,7 года, госпитализированных по поводу различных соматических заболеваний.

Как видно из представленных данных, в группе наблюдаемых нами больных ВИЧ-инфекцией, в среднем на 17 лет моложе, чем в группе обследованных Puthuchearu Z. et al., четко прослеживается нарастание частоты органной патологии по мере нарастания дефицита ИМТ.

Как мы уже отмечали, ведущей причиной развития саркопении является нарушение питания, поэтому мы оценочным показателем взяли показатели статуса питания (табл. 5.6), характер изменения которого определяли по ИМТ.

Таблица 5.5 - Взаимосвязь дефицита мышечной массы тела и частотой органной недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией (наши данные) и больных с соматической патологией (%)

Дефицит ИМТ	Органная недостаточность	
	Puthuchearu Z. и др., JAMA, 2013	Наши данные, больные ВИЧ-инфекцией, стадия 4Б, М±м n=92 чел.
Менее 5	1 орган	3,2±0,4 органов
10-20	2-3 органа	5,3±0,6 органов
Более 20	4 органа и более	7,4±0,5 органов

Таблица 5.6 - Классификация статуса питания

Обычный	Оптимальный	Избыточный	Недостаточный
- компенсированный	(идеальный)	1 степень	- неполноценный
- субкомпенсированный		II степень	- преморбидный
		(преморбидная)	- морбидный
		III и IV степени	
		(морбидные)	

Для решения этой задачи нами обследовано 83 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 (мужчин – 52 чел., женщин – 31 чел.) возрастной группы 35-55 лет.

Длительность болезни составляла в среднем $8,6 \pm 1,4$ лет. Все больные находились на АРВТ. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 5.7 (Приложение 1) и рисунке 5.5, из которых видно, что если у практически здоровых людей той же возрастной группы, что и обследованные больные ВИЧ-инфекцией, в 53,2% случаев выявлены показатели пищевого статуса в пределах нормы, в 33,5% выше границ нормы и лишь в 11,6% дефицит питания в пределах

неполноценного, то у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 в 86,8% недостаточный уровень статуса питания, в том числе морбидный уровень в 10,8% случаев.

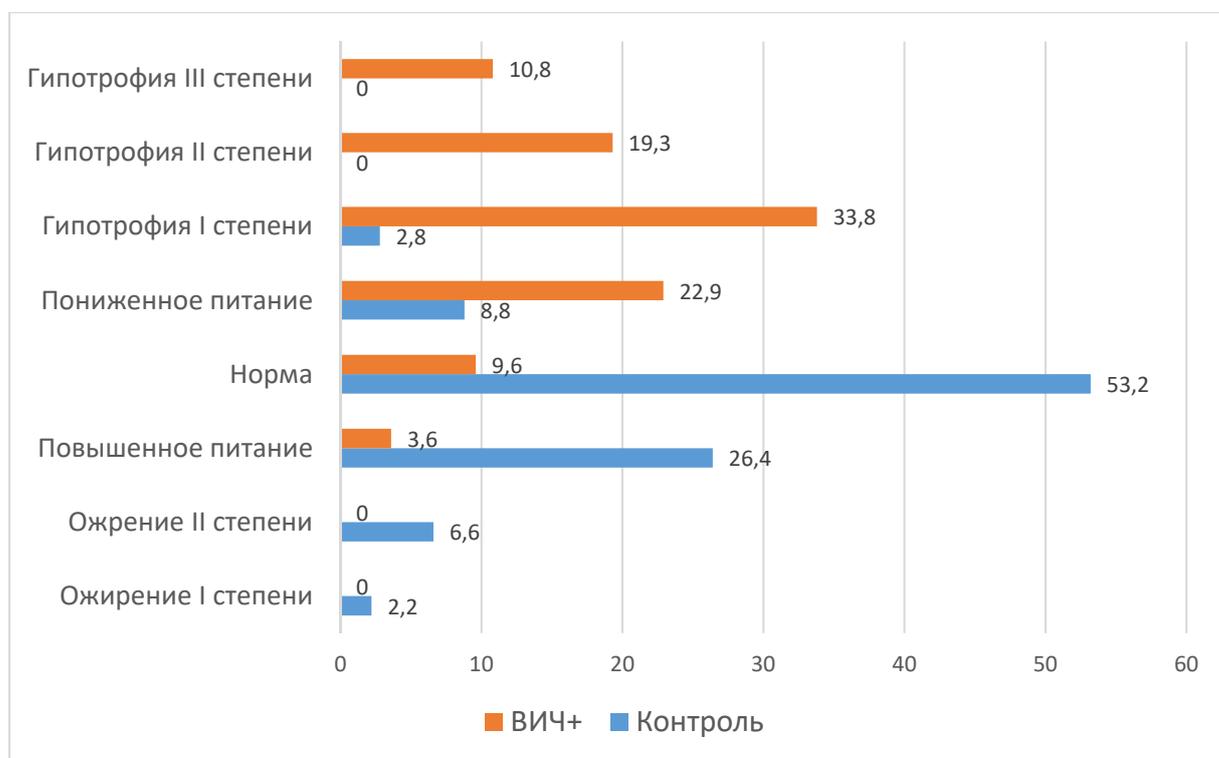


Рисунок 5.5. Направленность изменений показателей статуса питания у больных ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе (%).

5.2. Астенический синдром (фенотип хрупкости)

Задачей настоящего раздела работы было определение фенотипа хрупкости у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 с наличием саркопении. Прогрессирование этого состояния мы расцениваем как предиктор развития астенического синдрома.

Распространенность астенического синдрома (англ. frailty – хрупкость) изучена у 116 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В (64 мужчины и 52 женщины). Контрольную группу составили 42 чел. практически здоровых лиц той же возрастной группы. Существенных различий в возрастно-половых показателях исследуемых групп выявлено не было. Исключением из контрольной группы

были лица, перенесшие какие-либо заболевания в последние 6 месяцев или имеющие инвалидность.

Так как характерным проявлением астенического синдрома является потеря массы тела, на первом этапе этого исследования мы у 116 пациентов в стадии 4А-В изучили характеристику показателей массы тела. Как показал анализ, ИМТ по сравнению с нормой характеризовался:

- пониженное питание – 86,8%
- нормальный уровень питания – 9,6%
- повышенное питание – 3,6%.

При исследовании установили, что из 42 практически здоровых лиц у 2 диагностирован астенический синдром. У одного по показателю «Общая астения», у другого по показателю «Снижение мотивации». Следовательно, у практически здоровых лиц астенический синдром выявлен в 4,47% случаев.

У больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 с наличием сформировавшейся саркопении из 20 пунктов шкалы астении MFI-20.

В таблице 5.8. представлены показатели выраженности астенических расстройств у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 по данным шкалы MFI-20 (шкалы субъективной оценки астении), из которой видно, что из 5 групп показателей ниже показателя «12» имела место только по показателю «пониженная активность», по всем остальным выше этого уровня, свидетельствуя о наличии астенического синдрома высокой степени выраженности.

Мы полагаем, выявленное по данным субъективной количественной оценки выраженной тяжести астенического синдрома и различных его аспектов (шкала астении MFI-20), объясняется наличием саркопении у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний с высоким уровнем инфекционной и неинфекционной коморбидности является определяющим фактором развития астенического синдрома (формирования фенотипа хрупкости). Поэтому больные саркопенией подлежат направленному лечению на восстановление дефицита мышечной массы тела.

Таблица 5.8. Выраженность астенических расстройств у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 по данным Субъективной шкалы оценки астении (MFI-20)

Показатели	Больные ВИЧ-инфекцией, стадия 4, баллы; n=116	Контроль, n=42	
	M±m	M±m	Общий балл
Общая астения P	16,1±3,3 <0,001	4,85±0,73	204
Пониженная активность P	11,2±1,9 <0,001	4,45±0,59	187
Снижение мотивации P	13,4±2,8 <0,001	5,42±1,12	228
Физическая астения P	15,9±3,1 <0,001	4,78±0,56	201
Психическая астения P	13,2±3,9 <0,001	4,40±0,68	185
Общий балл, сумма P	68,8±6,6 <0,001	22,6±3,03	

Предпосылкой к исследованию было теоретическое обоснования взаимосвязи инфекционной СПИД-ассоциированной и неинфекционной коморбидности с активностью инфекционного процесса, возраста больных и синдрома астении (хрупкости), схема которой представлена на рисунке 5.6.

В комплексном лечении астенического синдрома тактику определяет патогенетическая сущность этого синдрома: в его основе лежит триада тесно взаимосвязанных состояний:

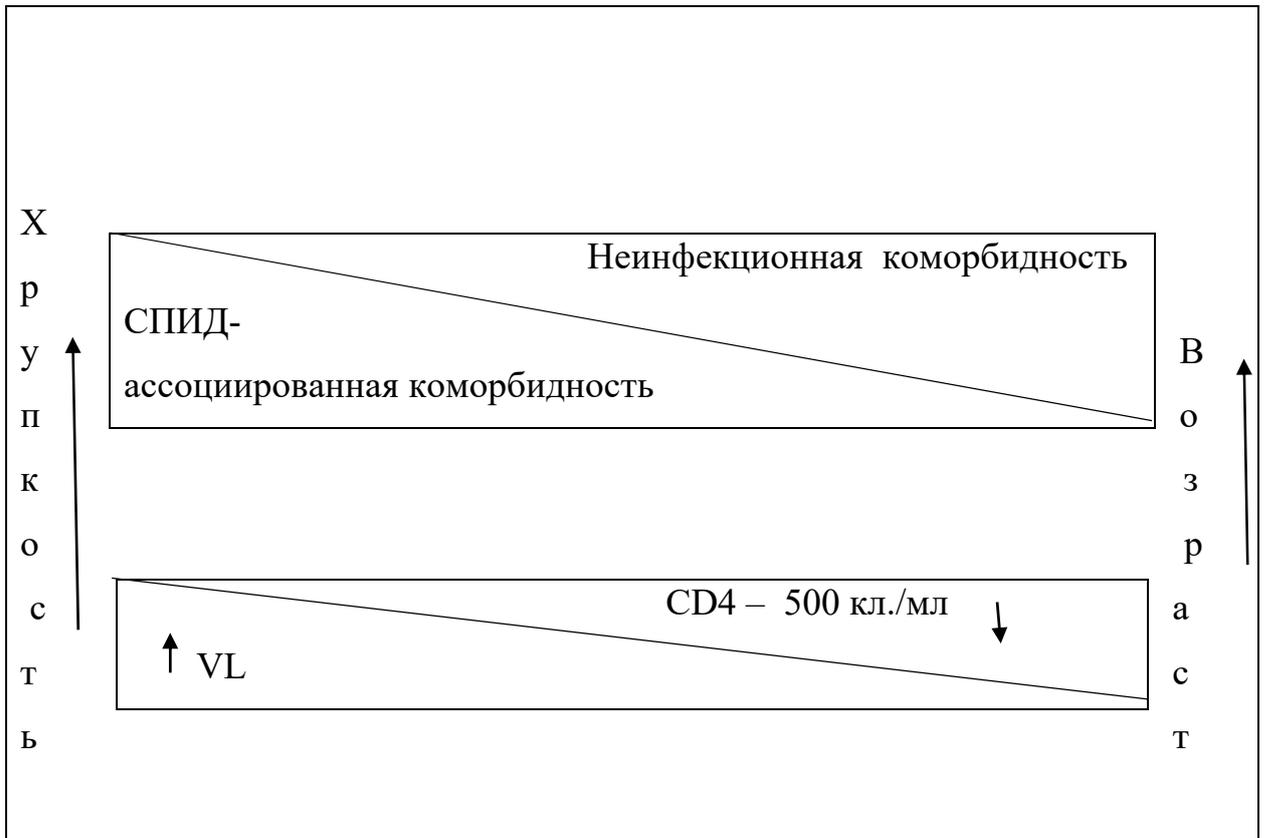


Рисунок 5.6. Взаимосвязь возраста и хрупкости, коморбидности и активности инфекционного процесса у больных ВИЧ-инфекцией.

- синдром недостаточного питания;
- саркопении;
- снижение интенсивности метаболических процессов.

Поэтому в тактике лечения саркопении и астенического синдрома имеет место идентичность подходов.

5.3. Лечение саркопении у больных ВИЧ-инфекцией

Данные анализа публикаций и собственные результаты исследования позволили обосновать принципы терапии саркопении на фоне лечения ВИЧ-инфекции (таблица 5.9 – Приложение 2).

Основываясь на современных возможностях лечения пациентов с саркопенией (Хорошилов И.Е. 2018), мы провели 3-месячный курс лечения 53 больных ВИЧ-инфекцией, у которых была диагностирована саркопения (36 больных с саркопенией и 17 – с тяжелой саркопенией). Комплексное лечение включало

- занятие аэробикой по 20-30 мин в вечернее время (физическая активность способствует синтезу белка, физическая активность в вечернее время увеличивает ночной синтез мышечных белков);
- нутриционная поддержка – функциональное питание, рекомендованное для больных с саркопенией пища с высоким содержанием белка, в частности, пациентам с гиперкатаболизмом Нутрикам пептид (в широкую практику все шире входит сипинг – прием специальных смесей через рот небольшими глотками по 100-200 мл в час);
- омераз – 3;
- анаболический препарат ацетил-L-карнитина (Карницетин®) – природное биологически активное вещество, в физиологических условиях присутствующее в организме в различных органах и тканях; во многом обусловлено метаболическими эффектами L-карнитина – повышение в крови тестостерона, низкий уровень которого ассоциирован с развитием саркопении, остеопении, анемии, ухудшение памяти и снижение либидо [Maggio M., 2014], суточная доза 6-12 капсул, курс лечения – 3 мес (рекомендован также для профилактики саркопении, профилактики и лечения кахексии) [Madeddu et al., 2012];
- остеогенон по 3 табл. 2 раза в день.

Регулярность физической активности, рациональное питание со сравнительно высоким содержанием пищевых волокон и витаминов, отказ от вредных привычек лежат в основе хорошего самочувствия и долголетия. При уже сформировавшейся саркопении, как и астеническом синдроме, необходимо включение медикаментозной терапии.

У наблюдаемых нами больных ВИЧ-инфекцией стандартная схема лечения саркопении включала:

1. Аэробные физические нагрузки. Физические тренировки – самый эффективный способ профилактики и борьбы с саркопенией: на выбор пациента 2-4 занятий еженедельно, тренировки направленные на развитие мышечной силы, аэробной выносливости (плавание, езда на велосипеде, либо бег трусцой или пешие прогулки до 30-45 минут в день 5 дней в неделю и др.) и гибкости.
2. Рациональная диета – усиленное питание на период 3-месячного лечения саркопении: а) 6-разовое дробное питание; б) нутритивная поддержка (таблица 5.10).

Таблица 5. 10. Нутритивная поддержка при саркопении и астении

Поступление энергии	30 ккал/кг/сут
Поступление белка	1,2 - 1,5 г/кг/сут
Лейцин	4 - 6 г/сут
Гидроксиметилбутират (HMB)	2 - 3 г/сут
Глутамин	0,3 г/кг/сут
L-карнитин (элькар)	2 - 6 г/сут
Креатин, ретаболил	0,03 - 0,5 г/кг/сут
Омега-3 жирные кислоты:	
- эйкозапентаеновая (EPA)	2 - 2,2 г/сут
- докозагексаеновая (DHA)	1,5 г/сут
Витамин D	800 -1000 МЕ/сут

3. Сипинговое энтеральное питание (энтеральное клиническое питание) – назначение сипинговых смесей группы Нутрикомп;

4. Витамин D3 (холекальциферол), БАД, в каплях (1 капля – 500 МЕ) по 1500 МЕ 3 раза в сутки.
5. Ретаболил (анаболический препарат) – внутримышечно в ягодичные мышцы, в средней дозе 50 мг, 1 раз в 3-4 недели; при противопоказаниях к приему ретаболила (онкопатология, тяжелое поражение печени) назначали L-карнитин в таблетках (упаковки по 500 – 10000 – 1500 мг в таблетке) дневной дозе 500-2000 мг, курс – 2 недели, перерыв – 2 недели.
6. Тестостерон пропионат – по 25-50 мг через 5-7 дней на протяжении 8-10 недель.
7. Гидроксиметилбутират (НМВ) – поднимает уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1).
8. Наиболее эффективно лечение саркопении у пожилых пациентов продемонстрировало именно сочетание витамин D и омега-3 ПНЖК.

При лечении учитывали, что при ВИЧ-инфекции полиморбидность в 4,7 раз чаще, чем среди здоровых людей. Поэтому стремились до максимума снизить полипрагмазию.

При контрольном обследовании через 6 месяцев после начала терапии (через 3 мес после окончания курса лечения) проводили оценку эффективности терапии: - оценку соматометрических и импедансометрических характеристик.

Таблица 5.11 демонстрирует эффективность лечения саркопении у больных ВИЧ-инфекции, обследование проводили перед назначением терапии и спустя 6 мес. – через 3 мес. после ее отмены.

Как показал анализ, при соматометрии из 32 обследованных мужчин через 3 мес. после окончания 3-хмесячного курса терапии ОМП была ниже 21 см у 13 пациентов, тогда как до терапии – у 29 пациентов из 32 получивших терапию. У женщин также произошло сокращение числа пациентов с низким уровнем показателя ОМП.

При биоимпедансометрии индекс тощей массы тела до лечения ниже 25 кг/м²

Таблица 5.11. Эффективность 3-месячного курса лечения саркопении у больных ВИЧ-инфекцией (n=53)

Метод	Критерии	До лечения	Через 6 мес.
Соматометрия	Окружность мышц плеча (см):	47	
	мужчины (n=32) <21 см	29	13
	женщины (n=21) <19 см	18	12
Биоимпедансометрия	Индекс тощей массы тела, кг/м ²		
	ниже 25:		
	мужчины (n=32)	24	11
	женщины (n=21)	18	9

был у 24 из 32 мужчин и у 18 из 21 женщины, через 3 мес. после окончания лечения (через 6 мес. после начала терапии) он сохранился низким только у 11 мужчин и 9 женщин.

Рекомендации после проведенного лечения:

Учитывая, что в настоящее время 24% россиян входят в группу риска остеопоротических переломов (среди людей старше 50 лет каждую минуту происходит 7 переломов позвоночника, каждые 5 минут – один перелом шейки бедра; одна из трех женщин и один из пяти мужчин старше 50 лет в течение оставшейся жизни перенесут остеопоротический перелом с последующим «эффектом домино»: вероятность второго перелома после первого выше – в 3 раза, после второго – в 5 раз, после третьего – в 8 раз) [Доклад Международного Фонда остеопороза к Дню остеопороза 2016] и большинство больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4, (у которых помимо остеопороза имеет место саркопения, снижающая фиксацию суставов), всем пациентам после проведенного лечения больным было рекомендовано для предупреждения падений:

- ограничение приема психоактивных препаратов и нейролептиков, включая седативные, снотворные, транквилизаторы и антидепрессанты;
- организация безопасного быта (к примеру, убрать с полов ковровые покрытия);
- регулярная физическая активность (к примеру, ежедневно делать прогулки – до 5 км);
- коррекция нарушений зрения;
- не использовать во время прогулок мультифокальные линзы;
- при ходьбе использовать вспомогательные средства (трости, ходунки);
- длительный прием витамина D в дозе не менее 800 МЕ/сут.;
- устранение дефицита вит В₁₂.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

1.1. Характеристика проблемы

Пандемия ВИЧ-инфекции в мире продолжается, при этом за последнее десятилетие в большинстве стран мира идет снижение заболеваемости, в то время как в странах Восточной Европы и Азии она продолжала нарастать. Так, в мире с 2000 по 2015 гг. число новых случаев заражения сократилось на 35%, смерти, связанной с ВИЧ – на 28%, даже в странах Африки южнее Сахары за эти годы заболеваемость снизилась на 26%, но в России за тот же период времени произошло увеличение на 60% [Покровский В.В., 2019].

Особенность патогенеза ВИЧ/СПИД определяет высокий уровень коморбидности и полиморбидности болезни, индекс коморбидности сравним с злокачественными опухолями [Беляков Н., Рассохин В.В., 2018, 2019; Guaraldi G., 2011; Althoff K.N. et al., – 2014]. При этом полиорганность поражения характеризует клиническую картину стадии СПИД [Покровский В.И., 2006; Беляков А.Н., Рассохин В.В., 2018]. Среди успехов в изучении проблемы ВИЧ-инфекции, имеющих значение для судьбы больного, как отмечают зарубежные и отечественные ученые, имеют наибольшую значимость определение вирусной нагрузки, позволяющей оценивать эффективность проводимой АРВТ и роль потери массы тела на исход болезни, поэтому показатель дефицита массы тела включен в оценку стадии СПИД [Покровский В.И., 1989, 2006; WHO, 2004].

В последние годы все больше акцентируется внимание на проблему патологии опорно-двигательного аппарата в связи с планетарной тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения [Fried L. P., 2001]. Особенно привлекает ученых проблема саркопении, ее влияние на качество и продолжительность жизни [Bowen T. S., et al., 2015]. Объясняется это функциями скелетных мышц, составляющих 40-50% массы тела: двигательная (динамическая и статическая), обеспечение дыхания, помощь движению крови и лимфы, мимическая, рецепторная, депонирующая (депо белка, воды и соли), терморегуляторная. А

причинами являются алиментарный фактор, возрастные изменения гормонального фона, функциональные изменения мышечной ткани как депо белка, снижение способности мышц к регенерации.

В зарубежной литературе появились сообщения о нарастании частоты развития саркопении у больных ВИЧ-инфекцией после внедрения в практику АРВТ, увеличивающей продолжительность жизни больных [Wasserman P. et al., 2014; Dupuy, C. et al., 2015]. Так, у 14% больных ВИЧ-инфекцией наблюдалась потеря массы тела свыше 10%, что ведет к увеличению смертности в 46 раз [Grinspoon S., Mulligan K., 2003].

Актуальность патологии опорно-двигательного аппарата у больных ВИЧ/СПИД определяют:

- «постарение» ВИЧ-инфекции: установленное нами и другими авторами [Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2018; Покровский В.В., 2019; Белозеров Е.С. и др., 2020] увеличение на 10 лет средне-возрастной группы вновь выявляемых больных;
- увеличение продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией за счет антиретровирусной терапии [Покровский В.В., 2019];
- выявленный нами и показанный другими авторами высокий удельный вес сочетанного течения ВИЧ-инфекции с хроническим гепатитом С при характерным для него высокой частотой поражения суставов, при этом сочетанное течение утяжеляет клиническую картину обеих заболеваний [Арямкина О.Л., 2006];
- частое в стране течение ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом с высоким удельным вестом внелегочных форм, в том числе в виде туберкулеза костей и суставов [Бородулина Е.А. и др., 2014];
- ускорение инволюционных процессов у больных ВИЧ-инфекцией в среднем на 10 лет [Martin J., 2010; Guaraldi G. et al., 2011; Richert L. et al., 2011; Margolick J.V., Ferrucci L., 2015].

Важное значение имеет и тот факт, что установлено увеличение в 2 раза риска развития саркопении при дефиците витамина D (< 25 нмоль/л) [Bischoff-Ferrari

Н.А. et al., 2009] при характерном для российских широт широком распространении дефицита витамина D на популяционном уровне: по данным Ученых Федерального Исследовательского Центра питания и биотехнологии большинство россиян страдает недостатком витаминов D и B2 и лишь 14% взрослых и 17% детей ими обеспечены [https://zen.yandex.ru/media/id/5ac7ab279d5cb33d7907b2e6/80-rossiian-ispytyvaiut-nedostatok-vitamina-d-5ace36b10422b4ea99a2c0c9?utm_source=serp, 2020]. Установлено нарастание дефицита витамина D у больных ВИЧ-инфекцией в динамике болезни [Mansueto P. et al., 2015; Jiménez-Sousa M.Á. et al., 2018].

На примере нашего региона прослеживается, как меняется клиническая картина ВИЧ-инфекции – болезнь приобрела новое качество – это эпидемия тяжелых и полиморбидных форм заболевания, при этом $\frac{3}{4}$ больных погибает от вторичной и сопутствующей патологии. В структуре непосредственных причин смерти по нашим данным в 69,4% – туберкулез. Характерной особенностью коинфекции ВИЧ/СПИД + туберкулез, ставшей причиной смерти, среди обследованных нами больных следует отнести терминальную стадию ВИЧ-инфекции в сочетании с диссеминированной стадией туберкулезного процесса (79,6%).

Меняется удельный вес микст-инфекции ВИЧ/СПИД + хронический гепатит С: в 2005 году – 93,7 % (практически все – инъекционные наркопотребители), в 2018 году – 43,4 %.

6.2. Методы и объем исследования

Целью настоящего исследования было изучение частоты, спектра и характера течения патологии опорно-двигательного аппарата при ВИЧ-инфекции.

Для решения этой цели были изучены:

- состояние и динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией по материалам Волгоградской области, особенности распространенности, структуры, характера течения и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции;

- характер и варианты поражения скелетно-мышечной системы у больных с учетом стадии болезни.

Группы обследованных больных включали:

- 604 больных ВИЧ-инфекцией для оценки частоты и вариантов артропатий;
- у 81 пациента в стадии 4В (СПИД) с клинически выраженными вариантами артропатий изучена степень коморбидности по данным определения индекса Charlson;
- 107 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4А-В с использованием высокоинформативного метода современной нутриметаболомики – биоимпедансного анализатора («золотой стандарт» для определения содержания в организме общего и висцерального жира, активной клеточной массы, тощей массы тела, массы минеральных компонентов тела, общей массы белка и жидкости, включая внутриклеточную и экстрацеллюлярную жидкость по сегментам тела – туловища и конечностей) изучены изменения компонентов тела в динамика 11-12 месяцев;
- у 62 больных в стадии 4 А-В, находившихся на АРВТ, изучен композиционный состав тела методом биоимпедансометрии и сопоставлены с результатом обследования 29 практически здоровых лиц того же возраста.

6.3. Решение поставленных задач

Решая **1-ю из поставленных задач** «Провести анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией по материалам Волгоградской области, изучить особенности распространенности, структуры, характера течения и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, мы установили:

Волгоградская область относится к регионам, первыми в России встретившимися с эпидемическим распространением болезни: в 4-х административных субъектах юга Российской Федерации в 1988 году разразилась эпидемическая вспышка нозокомиальной ВИЧ-инфекции, преимущественно в детских лечебных

заведениях с общим числом свыше 200 инфицированных, в том числе в Волгоградской области в 1988-1994 гг. в детских стационарах было инфицировано ВИЧ 56 детей.

Это был первый этап эпидемии в Волгоградской области, позволивший инфекционистам приобрести определенный опыт борьбы с ВИЧ-инфекцией, а у населения вызвавший настороженность. Второй этап эпидемии в области длился с 1995 по 2012 гг., когда в основном превалировало инъекционное распространение ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков; 3-й этап – переход эпидемии с групп риска на основную популяцию населения с ростом полового пути передачи вируса.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в области продолжает нарастать, хотя распространенность ниже показателя страны. Заболеваемость характеризуют:

- эпидемия в области не только продолжается, но и имеет тенденцию роста;
- среди вновь заболевших снижается удельный вес потребителей инъекционных наркотиков, растет распространенность при сексуальном контакте: половой путь передачи в 2000 году – 4,8%, в 2005 году – 54,5%, в 2015 году – 61,4%, 2019 году – 62,7 %;
- идет постарение когорты вновь выявляемых больных, средний возраст пациентов – 32 года и рост темпов прогрессирования болезни;
- меняется спектр вторичных заболеваний и показатель коморбидности ВИЧ-инфекции, на начало 2020 года группу вторичных заболеваний инфекционного генеза, определяющих коморбидность среди больных в стадии 4 В составляли: туберкулез – 52,4%, хронический гепатит С – 32,6%, висцеральный кандидоз – 11,9%, ЦМВ-инфекция – 11,3%, токсоплазмоз – 8,7%, пневмоцистная пневмония – 4,3%, злокачественные и лимфопролиферативные заболевания – 2,9%, саркома Капоши – 1,1%, гнойно-воспалительные процессы – 29,9%.
- для больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4В, средний балл индекса коморбидности по Charlson составляет 9,72, в том числе за счет сопутствующей патологии – 3,72 и за счет ВИЧ-инфекции 6 баллов, включая СПИД-

ассоциированные заболевания. Из сопутствующих заболеваний по балловой оценке у наблюдаемых нами больных чаще всего регистрировались сердечная недостаточность, хронические заболевания легких, туберкулез легких, цирроз печени (в основном вызванный вирусом гепатита С), хроническая почечная недостаточность.

В целом больных ВИЧ-инфекцией в 2019 году по сравнению с 2000 годом характеризовали показатели:

- средний возраст вновь выявленного больного – 32 года;
- дельный вес женщин – 41,1% против 28,8% в 2000 году;
- выявлена стадия 4 у 54% против 65,8% в 2000 году;
- потребитель инъекционных наркотиков в 4,3%, против 98,1% в 2000 году;
- инфицировано HCV в 43,7% против 93,7% в 2000 году;
- удельный вес взятых на АРВТ среди выявленных 67 в % против 8% выявленных в 2000 году.

Богатый опыт комбинированной антиретровирусной терапии показал, что под ее влиянием ожидаемая продолжительность жизни больных заметно увеличилась и в целом приближается к общей популяции населения, но в

Волгоградской области в 2019 году АРВТ получало 6104 больных ВИЧ-инфекцией из 9279 состоящих на диспансерном учете (65,8%), при этом уровень вирусной нагрузки был выше порога чувствительности в 29,6% случаев. Следовательно, в нашем регионе остается до конца нерешенным тезис «выявляй и лечи».

В ходе выполнения **2-й задачи** исследования: «Дать характеристику артропатий и дорсопатий у больных ВИЧ-инфекцией ВИЧ-инфекции с учетом тяжести заболевания» было выявлено:

- данные обследования 604 больных ВИЧ-инфекцией с акцентированным вниманием на патологию суставного аппарата у 62,7% выявлены клинико-лабораторные проявления его патологии, в том числе у 20,8% имели место артралгии, у 50,6% артропатии с клиническими вариантами поражения, еще в

20,8% случаев больных беспокоили артралгии при отсутствии видимых поражений суставов, в 97,5% случаев имел место воспалительный характер боли, преимущественно у пациентов возрастной группы до 30 лет;

- среди больных с артропатиями инфекционный артрит был диагностирован в 7,8% случаев, реактивный артрит у 22,4% больных, псориатический артрит у 10,9% больных, у остальных имел место смешанный характер этиологии;

- у больных с артропатиями в стадии 4 В установлен высокий уровень индекса коморбидности по шкале Charlson, средний показатель – 9,72, в том числе за счет сопутствующей патологии – 3,72 и за счет ВИЧ-инфекции 6 баллов (показатель сравним с больными онкопатологией), включая СПИД-ассоциированные заболевания.

Согласно шкале сопоставления индекса коморбидности Charlson и 10-летней выживаемости при показателе индекса «6» 10-летняя выживаемость составляет 21%. Выявленный у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД (4В) показатель индекса Charlson 9,72 свидетельствует о высоком уровне неблагоприятного прогноза.

При решении **3-й задачи** «Определить виды и значимость поражения скелетной мускулатуры у больных ВИЧ-инфекцией» было установлено:

- основная нозологическая форма поражения – саркопения, при этом в стадии 3 пресаркопения и саркопения выявлены у 72 из 243 обследованных (29,6%), в том числе у 49 пациента (68,1%) в стадии пресаркопении, в стадии 4А – у 64 из 105 больных (60,9%), в стадии 4Б – у 81 больного из 89 обследованных (91,0%), в стадии СПИД (стадия 4В) дефицит мышечной массы имел место у всех больных, при этом у 25 из них диагностирована тяжелая саркопения (52,1%) и у 23 больных (47,9%) – астенический синдром, характеризующийся истощением организма, нарушением всех функций, а саркопения входит в комплекс этого синдрома.

Согласно данным литературы на популяционном уровне у практически здоровых людей саркопения встречается в 6-19% случаев [Остапенко В. С. и др., 2016; Lucchetti G., Granero A. L., 2010].

Для характеристики саркопении, используя биоимпедансометрию, мы двукратно с интервалом 11-12 мес. обследовали 107 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В, показавшее за время наблюдения уменьшение показателей массы тела (в 69,1% случаев) и индекса массы тела (у 65,4% пациентов), индекса талия-бедро, тощей массы нижних конечностей и окружности мышц плеча (у 67,3% пациентов). В то же время, у половины наблюдаемых не менялся уровень жировой массы тела.

Анализ композиционного состава тела методом биоимпедансометрии у 62 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В, находившихся на АРВТ, в сопоставлении с данными обследования 29 практически здоровых лиц того же возраста: выявил у больных показатель жировой массы тела статистически достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами, достоверно сниженный уровень массы скелетной мускулатуры.

Как мы уже отмечали, ведущей причиной развития саркопении является нарушение питания, поэтому мы оценочным показателем взяли показатели статуса питания, характер изменения которого определяли по ИМТ. При обследовании 83 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 возрастной группы 35-55 лет, длительности болезни в среднем $8,6 \pm 1,4$ лет, находившихся на АРВТ, было установлено что если у практически здоровых людей той же возрастной группы, в 53,2% случаев показатели пищевого статуса в пределах нормы, в 33,5% выше границ нормы и лишь в 11,6% дефицит питания в пределах неполноценного, то у больных ВИЧ-инфекцией в 86,8% недостаточный уровень статуса питания, в том числе морбидный уровень в 10,8% случаев.

Среди клинических тестов, характеризующих вовлечение в патологический процесс скелетные мышцы, используют метод выявления астенического синдрома, используя шкалу астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory), с целью получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и ее различных аспектов. Шкала состоит из 20 вопросов, отражающих компоненты астенического расстройства: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и

психическую астению. При показателе суммы баллов более 12 хотя бы по одной из 5 шкал является основанием для диагноза «астения».

Распространенность астенического синдрома (англ. frailty – хрупкость) нами была изучена у 116 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 А-В (64 мужчины и 52 женщины возрастной группы 45-55 лет ($49,6 \pm 6,2$ лет). Контрольную группу составили 42 чел. практически здоровых лиц той же возрастной группы.

При исследовании установили, что из 42 практически здоровых лиц у 2 диагностирован астенический синдром, у одного по показателю «Общая астения», у другого – по показателю «Снижение мотивации». Таким образом, у практически здоровых лиц астенический синдром выявлен в 4,47% случаев.

У больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 с наличием сформировавшейся саркопении сумма баллов составила:

- общая астения - $16,1 \pm 3,3$ (в контроле – $4,85 \pm 0,73$);
- физическая астения - $15,9 \pm 3,1$ (в контроле – $4,78 \pm 0,56$);
- пониженная активность - $11,2 \pm 1,9$ (в контроле – $4,45 \pm 0,59$);
- снижение мотивации - $13,4 \pm 2,8$ (в контроле – $5,42 \pm 1,12$);
- психическая астения - $12,2 \pm 3,9$ (в контроле – $4,40 \pm 0,68$).

Следовательно, у больных ВИЧ-инфекцией по 4 из 5 категорий подтверждается диагноз астенического синдрома, хотя для постановки диагноза достаточного, чтобы сумма баллов хотя бы по одной категории свидетельствует о наличии у больного астенического синдрома.

Таким образом, саркопению и астению следует отнести к характерным синдромам ВИЧ-инфекции, встречающихся у всех больных в стадии СПИД.

Саркопения, состояние курабельное и для предупреждения ее прогрессирования необходимо проведение лечения.

Для решения задачи 4 «Обосновать предложения по медицинскому сопровождению больных ВИЧ-инфекцией пациентов с поражением мышечной системы» мы проанализировали данные литературы по существующим принципам и схемам лечения вторичной саркопении и с учетом ВИЧ-инфекции

как полиморбидного заболевания с высоким индексом коморбидности Charlson и довольно интенсивной медикаментозной нагрузки разработали вариант комплексного 3-месячного лечения больных с клиническими показателями саркопении. В основе лечения ведущие мероприятия;

- адекватная физическая нагрузка;
- функциональное питание с нутритивной поддержкой;
- комплексная метаболическая терапия («квартет здоровья» по С.Ю. Калиниченко), включающая: а) половые гормоны – заместительная гормональная терапия при дефиците половых гормонов; б) витамин D – сохранение его физиологического уровня или восстановление дефицита; 3) омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) постоянный прием); 4) тиоктовая или альфа-липоевая кислота (АЛК) (постоянный прием).

Проведенный нами 3-месячный курс лечения 53 больных ВИЧ-инфекцией, у которых была диагностирована саркопения (36 больных с саркопенией и 17 – с тяжелой саркопенией), выявил положительный эффект: при соматометрии из 32 обследованных мужчин через 3 мес. после окончания 3-хмесячного курса терапии окружность мышц плеча была ниже 21 см у 13 пациентов, тогда как до терапии – у 29 пациентов из 32 получивших терапию. У женщин также произошло сокращение числа пациентов с низким уровнем показателя ОМП. При биоимпедансометрии индекс тощей массы тела до лечения ниже 25 кг/м² был у 24 из 32 мужчин и у 18 из 21 женщины, через 3 мес после окончания лечения (через 6 мес после начала терапии) он сохранился низким только у 11 мужчин и 9 женщин.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость ВИЧ-инфекции в Волгоградской области характеризует:

- регион находится на 3-м этапе эпидемии: 1-й этап (1989-1994 гг.) – нозокомиальная вспышка среди детей (260 чел. В ЮФО, в т.ч. 56 в Волгоградской области; 2-й этап (1995-2012 гг.) – инъекционное распространение среди ПИН и работников коммерческого секса; 3-й этап – переход эпидемии с групп риска на основную популяцию населения с преимущественно половым путем передачи.

2. Среди живущих с ВИЧ и вновь регистрируемых идет рост удельного веса возрастной группы старше 30 лет: в 2019 году среди вновь выявленных больных 82,3% – лица старше 30 лет, 70,6% – в возрасте 30-49 лет против 69%, приходившемся на возрастную группу 17-25 лет в 2000-2006 гг., рост полового пути передачи ВИЧ, нарастание среди больных удельного веса коморбидной ВИЧ-инфекции, формирование среди ВИЧ-инфицированных гериатрического синдрома, а среди причин смерти среди взрослых рост туберкулеза: в 2000 году – 18,9%, в 2017 году – 49,6% – туберкулез.

3. Из 604 пациентов с ВИЧ-инфекцией (средний возраст $34,4 \pm 4,02$ года) длительностью болезни от 3 до 20 лет в стадии 4А-В у 379 больных (62,7% против 20,5% среди практически здоровых лиц того же возраста) было выявлено вовлечение в патологический процесс костно-суставного аппарата, среди них артралгии в 20,8% случаев, артропатии – в 50,6%. Формирование артропатий в 7,8% прямо связаны с ВИЧ-инфекцией, в 22,4% случаев диагностирован реактивный артрит, у 10,9% пациентов псориатический артрит, у остальных больных смешанный вариант.

4. Дорсопатии, клинически характеризующиеся в основном болевым синдромом и ограничением подвижности в позвоночнике, в стадии 4А встречались в 61,1% случаев, в стадии 4В – в 83,3% случаев, в то время как в контроле (практически здоровые лица той же возрастной группы) – в 8,1% случаев;

4. В структуре поражений опорно-двигательного аппарата у больных ВИЧ-инфекцией прогностически наиболее значимо вовлечение в патологический процесс скелетной (поперечно-полосатой) мышечной ткани в виде саркопении, развитие которой может быть отсрочено или замедленно. Саркопения диагностирована у 29,6% больных в стадии 3, в 60,9% в стадии 4А, в 91,0% в стадии 4Б и у всех пациентов в стадии СПИД.

5. Астенический синдром (фенотип хрупкости) при оценке по шкале астении MFI-20 у больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4 возрастной группы 35-55 лет при наличии саркопении диагностирован у всех больных (100%), в контрольной группе практически здоровых лиц той же возрастной группы – в 4,47% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В сложившихся условиях эпидемии ВИЧ-инфекции разработать мероприятия по раннему выявлению больных и предупреждения развития продвинутых стадий болезни с их комплексом вторичных инфекций и метаболических нарушений.

2. Акцентировать внимание на диагностику саркопении при оказании медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в стадии 4.

3. Включение саркопению и астенический синдром в стандарт обследования больных, профилактическое лечение у больных групп риска и обязательного лечения у пациентов выявленной саркопении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВТ – антиретровирусная терапия

ВГС – вирусный гепатит С

ВЖ – висцеральный жир

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЖМТ – жировая масса тела

ИБ – иммунный блоттинг

ИМТ – индекс массы тела

ИТБ – индекс талия-бедро

ИФА – иммуноферментный анализ

МТ – масса тела

ОМП – окружность мышц плеча

ОТ – обратная транскриптаза

ПСЖО – процентное содержание жира в организме

ПЦР – полимеразная цепная реакция (ПЦР)

РТМЛ – реакция торможения миграции лимфоцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТМТ – тощая масса тела

Ig – иммуноглобулин

ELISA – твердофазный иммуноферментный анализ, ВААРТ (АРТ) – высокоактивная антиретровирусная терапия

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов, Г.П. Кахексия как универсальный синдром в клинике внутренних болезней/ Г.П. Арутюнов, О.И. Костюкевич //Ремедиум. – 2005. – № 7. – С. 34-39.
2. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции /Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: Издательство Р. Валент, 2012. – 528 с.
3. Белов, Б.С. ВИЧ-инфекция: ревматологические аспекты/Б.С. Белов, О.Л. Белова//РМЖ. – 2008. – №24. – С. 1615.
4. Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. – Элиста: АПП Джанга», 2006. – 224 с.
5. Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция: медико-социальные аспекты/Е.С. Белозеров, В. И. Горбунов, Н.Н Мурыванова /Ульяновск: УлГУ, 2014. – 158 с.
6. Белозеров, Е.С. (ред.) Инфекционные болезни: гемоконтактные инфекции. М.: Юрайт, 2020. – 378 с.
7. Беляков, Н.А. Интегральная оценка тяжести состояния больного на фоне коморбидности при ВИЧ-инфекции/Н.А. Беляков [и др.] //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия, 2017. Т.9.Т.9. N.3. – С.47-53.
8. Беляков, Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ / Н. А. Беляков. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 48 с.
9. Беляков, Н. А. Формирование службы ВИЧ-медицины в России / Н. А. Беляков [и др.] // Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, и А. Г. Рахмановой. – 2-е изд. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011.– С. 520-545.
10. Беляков, Н. А. Медико-социальные особенности и закономерности развития эпидемии ВИЧ в России / Н. А. Беляков [и др.] // ВИЧ – медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под ред. Н. А. Белякова.– СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011.– С. 44-73.
11. Беляков, Н.А., Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. Часть I. СПб: Балтийский мед. обр. центр., СПб, 2018. – 252 с.

12. Беляков, Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II / Н.А Беляков, В.В. Рассохин. – СПб: Балтийский мед. обр. центр, 2019. — 251 с.
13. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции Часть III/ Н.А Беляков, В.В. Рассохин. СПб.: Балтийский мед. обр. центр., 2019. – 250 с.
14. Биоимпедансный анализ состава тела человека /Д.В. Николаев [и др.]. М.: Наука, 2009. — 392 с.
15. Богачанская, Н.Н. Правовое регулирование качества жизни ВИЧ-инфицированных граждан/ Н.Н. Богачанская // Социология медицины, 2010. –№1. – С. 50-54.
16. Бородулина, Е.А. Наркомагния, ВИЧ, туберкулез. Особенности мультиморбидности в современных условиях/Е.А. Бородулина [и др.]/Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, N 4. – С.18-21.
17. Буланьков, Ю.И. Совершенствование организации и методология борьбы с ВИЧ/СПИД в ВС РФ : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.09 /Буланьков Юрий Иванович СПб, 2009. – 46 с.
18. Бутузова, М. В. Микронутриенты и другие природные соединения в профилактике и коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата / М. В. Бутузова // Санитарный врач. – 2012. – № 11. – С. 23-24.
19. ВИЧ – медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 356 с.
20. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство. Краткое издание: руководство / [Л.Ю. Афонина и др.]; под ред. В.В. Покровского; Ассоц. мед. обществ по качеству. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 521 с.
21. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система/ Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой, В.В. Рассохина. Тематический архив. – СПб.: Балтийский образовательный центр, 2013. – 122 с.

22. ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты/ Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой, В.В. Рассохина. Тематический архив. – СПб.: Балтийский образовательный центр, 2014. – 272 с.
23. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система/ Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой, В.В. Рассохина. Тематический архив. – СПб.: Балтийский образовательный центр, 2013. – 122 с.
24. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство/ Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
25. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. МЗ РФ, М.: 2017.
26. ВИЧ 2014/15. Под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокштро – Medizin Fokus, 2015. – 924 с.
27. Воронин Е.Е. Демографические и клинические характеристики ВИЧ-инфицированных женщин в рутинной клинической практике в Российской Федерации: результаты многоцентрового перекрестного неинтервенционного исследования /Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афолина, Е.А. Орлова-Морозова, Ю.К. Плотникова, М.В. Радзиховская//Эпидемиология и инфекционные болезни, 2017, №3. – С. 42-49.
28. Гранитов, В.М. ВИЧ инфекция/СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии/В.М. Гранитов. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 124 с.
29. Гришаев, С.Л. Особенности бронхолегочной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов /С.Л. Гришаев [и др.]//Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 33, №8. – С.37-44.
30. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу.– [Электронный ресурс]: распоряжение правительства РФ от 20 октября 2016г. № 2203-р.-ГАРАНТ.РУ: Официальный сайт. Режим доступа:<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/7142133>(дата обращения:24.11.2016).

31. Декларация ВОЗ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/hivif/ru/. (дата обращения: 05.07.2016)
32. Епифанов, В. А. Восстановительное лечение при повреждениях опорно-двигательного аппарата / В.А. Епифанов, А.В. Епифанов. – М.: КМК, Авторская академия, 2009. – 480 с.
33. Жданов К.В. Нарушение функционального состояния и работоспособности при ВИЧ-инфекции у лиц молодого возраста: дисс. канд. мед. наук. 14.01.09 / Жданов Константин Валерьевич. – СПб, 1994. –
34. Иммунология детского возраста (под ред. проф. А.Ю. Щербины и проф. Е.Д. Пашанова) М.: ИД Медпрактика, 2006. – 432 с.
35. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС 2014 [Электронный ресурс].–Режим доступа:<http://www.unaids.org/ru/resources/campaigns/2014/2014gapreport/factsheet>(дата обращения:05.07.2016г.).
36. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа:http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2016/july/20160712_prevention-gap.(дата обращения: 05.07.2016г.).
37. Информационный бюллетень №25 «ВИЧ-инфекция» Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и Центрального НИИ эпидемиологии МЗ РФ. /под ред. В.В. Покровского. – М. 2003. – 22 с.
38. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека/ Е.И. Архипова, В.А. Исаков, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
39. Кабычкин, А. Е. Современные методы лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата в амбулаторной практике / А.Е. Кабычкин, А. Ю. Груздева, Н. А. Бочкарева // Доктор. Ру, 2012. – № 10. – С. 43-45.
40. Калинина, Н.М. Иммунология ВИЧ-инфекции. Иммунодефицитные состояния/Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский под ред. В.С. Смирнова и И.С. Фрейндлин. – СПб: Фолиант, 2000. – 445 с.

41. Коваленко, В.Н. Остеоартроз: Практическое руководство./ В.Н. Коваленко, О.П Борткевич. – Киев: Морион, 2013. – 448 с.
42. Корректирующая гимнастика для детей с нарушением опорно-двигательного аппарата. - М.: Детство-Пресс, 2007. – 181 с.
43. Краткое клиническое руководство по паллиативной помощи при ВИЧ/СПИДе / Под ред. Г. А. Новикова. М., 2006. – 116 с.
44. Кытманова, Л.Ю. Распространенность наркомании и основные тенденции эпидемического процесса при ВИЧ-инфекции гепатите С / Л.Ю.Кытманова, М.Г. Москвичева//Врач. – 2015. – №1. – С.83-86.
45. Латышева, И.Б. ВИЧ-инфекция у женщин в РФ. /И.Б.Латышева, Е.Е.Воронин// Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – 2016. – С. 15-16.
46. Лобзин, Ю.В. ВИЧ-инфекция /Ю.В. Лобзин, К.В Жданов., В.Л Пастушенков. СПб.: «Фолиант», 2003. – 144 с.
47. Лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции. / Под ред. академика РАН Н.А. Белякова. ВИЧ/СПИД, информационно-аналитический бюллетень. – СПб.: Балтийский образовательный центр, 2015. – 90 с .
48. Лекарственная устойчивость ВИЧ: учеб. пособие / М. Р. Бобкова. – М : Человек, 2014. – 284 с.
49. Лиознов, Д.А. Коморбидность гемоконтактных вирусных инфекций и наркологических заболеваний у лиц молодого возраста: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.09/Лиознов Дмитрий Анатольевич. – СПб.: 2010. – 42 с.
50. Лиознов, Д.А. Характеристика эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. / Д.А. Лиознов [и др.]. 2015;7(2). – С. 93-100.
51. Лобзин, Ю.В. Инфекционные болезни с поражением опорно-двигательной системы/Ю.В, Лобзин [и др.] – СПб: Фолиант. – 2006. – 320 с.

52. Лобзин, Ю.В. ВИЧ-инфекция как фактор профессионального риска заражения персонала военно-медицинских учреждений /Ю.В. Лобзин [и др.] – Воен.- мед. журнал - 2009 – Т.330. №4. – С.41-48.
53. Лобзин, Ю.В. ВИЧ-инфекция/Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков. – СПб.: Фолиант, 2003 – 144 с.
54. Лысенко, А.Я. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания /Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавдовская М. В., Подольский В. М.; Рос. акад. естеств. наук, Рос. мед. акад. последиплом. образования. – М. : ТОО Рарогь, – 1996. — 624 с.
55. Мендель, О.И., Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного/ О.И. Мендель, А.В. Наумов., Алексеева Л.И // Русский медицинский журнал, 2009. №21. – С. 1472-1475.
56. Методы оценки психопатологической симптоматики и качества жизни спортсменов с патологией опорно-двигательного аппарата / З. Г. Орджоникидзе [и др.] // Лечебная физкультура и спортивная медицина, 2012. № 11. — С. 45-52.
57. Мультипрофессиональный подход в лечении и уходе за людьми, живущими с ВИЧ/СПИДом. Практика совместного консультирования и лечения. Руководство/ Под ред. Д. В. Островского – СПб.: РОО СПИД инфосвязь, 2005. – 212 с.
58. Насонов, Е.Л. Ревматология: национальное руководство/ Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
59. Насонова, В. А. Справочник по ревматологии/В.А. Насонова. – М.: Медиа, 2012. — 238 с.
60. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ инфекцией (клинический протокол) – М. 2017. – 65 с.
61. Нечаев, В.В. Туберкулез, ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты /В. В. Нечаев, А. К. Иванов, А. М. Пантелеев // В кн. Социально-значимые инфекции, Ч.1 – СПб.: Береста, 2011. 438 с.

62. Ондар, В.С. Закономерности формирования инвалидности вследствие болезней опорно-двигательной системы в Российской Федерации./ В.С. Ондар // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2010.- №6. - С. 34–38.
63. Остапенко, В. СВ. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике/В.С. Остапенко [и др.] // Успехи геронтол., 2016. Т. 29. № 2 – С. 306-312.
64. Перепелкина, Н. Ю. Исследование медико-социальных особенностей и качества жизни пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата / Н. Ю. Перепелкина, А. Р. Абдрахманов, Е. А. Калинина // Общественное здоровье и здравоохранение, 2012 № 3. – С. 59-61.
65. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция/ Под общ. ред. В.В. Покровского. 2-е издание, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – МЕ, 2003 – 488 с.
66. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство /В.В. Покровский – ред. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
67. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция, информационный бюллетень [Электронный ресурс]/В.В. Покровский, Н.Н. Ладная.

73. Покровский В.И. Руководство по инфекционным болезням/В.И. Покровский, К.М. Лобан//М.: Медицина – 1986 - 460 с.
74. Покровская, А.В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам/ А.В. Покровская [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни, 2015, №1. – С.32–36.
75. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины /О.Н. Леонова [и др.]. – ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т.3, №2. – С.62-70.
76. Прекращение СПИДа: прогресс в достижении целей 90–90–90. Женева: ЮНЭЙДС, 2017. [Электронный ресурс] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_ru.pdf.
77. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией /В.В. Покровский [и др.]. – М., 2014. – 48 с.
78. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г./Ладная, Н.Н. [и др.]. Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб. 2016. – С.29-30.
79. Рассохин, В. В. ВИЧ-инфекция и саркома Капоши / В. В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2012.– Т. 4, № 4.– С. 7-18.
80. Рассохин, В. В. Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии /В. В. Рассохин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. Т. 4, № 4. – С. 34–43.
81. Рассохин, В. В. Выбор методов нейропсихологической, клинической и инструментальной диагностики ВИЧ-обусловленных нейрокогнитивных расстройств [В. В. Рассохин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2013. Т. 5, № 1. – С. 42–53.
82. Рассохин, В. В. Особенности проявлений нейрокогнитивных расстройств у больных при ВИЧ-инфекции /Н. А. Беляков [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2013 Т. 5, № 1. – С. 76–85.

83. Рассохин, В.В. Соматические и вторичные заболевания у больных на фоне ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии.; автореф. дис. ...докт. мед. наук 14.01.04 /Рассохин Вадим Владимирович,, СПб., 2013 – 57 с.
84. Рассохин, В.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, Н.А. Беляков. В.В. Розенталь//ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2014. – Т.6, №1. – С. 7-19.
85. Рахманова, А.Г. ВИЧ инфекция. Клиника и лечение/А.Г. Рахманова. – СПб.: Издательство ССЗ, 2000. – 370 с.
86. Рахманова, А. Г. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией/А.Г. Рахманова. ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии, 2012. Т. 4, № 2. – С. 120-123.
87. Руководство по инфекционным болезням /Ю.В. Лобзин, ред. – 3-е изд. – СПб.: Фолиант. – 2003 – 1040 с.
88. Сизякина, Л.П.. Справочник по клинической иммунологии / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева. Серия «Больной вопрос». – Ростов н/Д: Феникс, 2005. – 448 с.
89. Синяченко, О. В. Диагностика и лечение болезней суставов/ О.В. Синяченко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб ; Донецк : Изд. Заславский А. Ю., 2012. – 559 с. с.
90. Степанова, Е.В. Причины тяжелого течения и смертей у больных с ВИЧ и коинфекцией/Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, О.В. Пантелеева//ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014 – Т.6, № 4 – С. 115-121.
91. Ужегов, Г.Н. Болезни опорно-двигательного аппарата. Народный лечебник / Г.Н. Ужегов. – М.: Проф-Пресс, 2000. – 192 с.
92. Ундрицов, В.М. Саркопения – новая медицинская нозология/В.М. Ундрицов, И.М. Ундрицов, Серова Л.Д.// Физкульт. в профилактике, лечении и реабил., 2009; 4 (31). – С. 7-16.
93. Хорошилов, И. Е. Недостаточность питания и её распространенность в клинической практике. В кн.: Парентеральное и энтеральное питание:

национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2014. – С. 161-169.

94. Хорошилов, И. Е. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях/ И.Е. Хорошилов // Врач. 2017 № 3. – С. 2–6.

95. Хорошилов, И. Е. Недостаточное питание у пациента: диагностика и лечение/И.Е. Хорошилов // Лечащий Врач, 2003. № 6, С. – 62-64.

96. Хорошилов, И.Е., Панов П.Б. Клиническая нутрициология: учебное пособие / И.Е. Хорошилов, П.Б. Панов под ред. А.В. Шаброва. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 284 с.

97. Хорошилов, И. Е. Сипинговое энтеральное питание: клинико-фармакологический анализ и возможности использования в интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2015. Т. 12, № 5. – С. 58–64.

98. Хорошилов, И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения/И.Е. Хорошилов// Лечащий врач № 8, 2017. – С. 42-47.

99. Хоффман, К. ВИЧ /К. Хоффман. Ю.К. Рокштро. – Гамбург: Medizin Fokus, 2014. – 942 с.

100. Цинзерлинг, В.А. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции / В.А.Цинзерлинг// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2014. Т. 6, №1. – С.40-46.

101. Шабалов, Н.П. Детские болезни: Учебник. 5-е изд. В двух томах. Т. 2. /Н.П. Шабалов. – СПб: Питер, 2004. – 736 с.

102. Шабашова, Н.В. Лекции по клинической иммунологии /Н.В. Шабашова. – СПб.: ООО Фолиант, 2002. – 128 с.

103. Шалагин, А.Е. Современная наркоситуация в Российской Федерации: тенденции, прогноз, меры противодействия / А.Е.Шалагин, И.М. Усманов// Вестник Казанского юридического института МВД РФ, 2016 №1. – С.30-34.

104. Яковлев, Н.А. Нейроспид. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/ СПИДе: Учебное пособие / Н.А. Яковлев, Н.М. Жулев, Т.А Слюсарь. – М.: МИА, 2005. – 278 с.
105. Abrams, D.I. Potential interventions for HIV/AIDS wasting: an overview// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2000. –Vol. 25. – P.74-80.
106. Althoff , K.N. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men/ K.N. Althoff [et all.] // *J. Gerontol A Biol.Sci.// Med.Sci.*, 2014. – P. 89-198.
107. Anker, S.D. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*/ S.D. Anker, J.E. Morley, S. von Haehling // 2016; 7. – P. 512–514.
108. Baumgartner, R. Body composition in healthy aging. / R. Baumgartner // *Acad Sci*, 2000. – P. 437-448.
109. Bowen, T. S., Schuler G., Adams F. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training // *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015. Vol. 6, № 3. – P. 197–207.
110. Bohannon, R.W. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults/ R.W. Bohannon // *J. Geriatr. Phys. Ther.* – 2008; 31. – P. 3-10.
111. Brothers, T.D. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection/ T.D. Brothers [et all.] // *J Infect Dis* 2014; 210. – P. 1170-1179.
112. Brothers, T.D. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection/ T. D. Brothers, K. Rockwood // *Curr Opin HIV AIDS*. – 2014; 9: P. 412–418.
113. Cederholm, T. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN Consensus Statement // *Clin. Nutr.* 2015. Vol. 34, № 3. – P. 335-340.
114. Cesari, M. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study/ M. Cesari [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006; 83. – P. 1142–1148.
115. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. / A.J. Cruz-Jentoft [et al.] // *Age Ageing* . – 2010; 39. – P. 412–423.

116. Desquilbet, L. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men/ L. Desquilbet [et al.]// J Gerontol A Biol Sci Med Sci.- 2011; 66, P. – 1030-1038.
117. Dupuy, C. Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study / C. Dupuy, V. Lauwers-Cances, S. Guyonnet // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle.-2015. Vol. 6, № 2. P. 144–154.
118. Erlandson, K.M Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection/ K.M. Erlandson [et all.]// J Acquir Immune Defic Syndr.- 2013; 63: P. – 209-215.
119. Erlandson, K.M. Relationship of physical function and quality of life among persons aging with HIV infection. / K.M. Erlandson //AIDS (London, England).- 2014; 28: P. 1939–1943.
120. Erlandson, K.M. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy/ K.M. Erlandson [et all.] // J. Infect. Dis.- 2013; 208:249–259.
121. Fairfield, W.P., Treat M., Rosenthal D.I, et al. Effects of testosterone and exercise on muscle leanness in eugonadal men with AIDS wasting // J. Appl. Physiol. – 2001. – Vol. 90. –P. 2166-2171.
122. Fazeli, P.L. Physical activity is associated with better neurocognitive and everyday functioning among older adults with HIV disease/ P.L. Fazeli, [et all.] // AIDS Behav 2015; 19: P. – 1470-1477.
123. Fried, L. P., et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype/ L. P. Fried [et al.] // J. Geront. Med. Sci. 2001.Vol. 56. № 3. P. 146–156.
124. Gallo, R.C. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). / R.C. Gallo [et al.] // Science (New York, N.Y.). – 1983. – Vol. 220, no. 4599. – P 865-867.
125. Garcia-Benayas, T. Weight loss in HIV-infected patients. N. Engl. J. Med., 2002; 347. – P. 1287-1288.

126. Goodpaster, B.H. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study / B.H. Goodpaster [et al.] // *J.Gerontol A Biol Sci Med Sci.*- 2006; 61, P. –1059-1064.
127. Gomes, M. J. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise // *Oncotarget.* – 2017. Vol. 15. – P. 1-13.
128. Grant, P.M. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation / P.M. Grant [et al.] // *Clin Infect Dis.*- 2013; 57, P. – 1483-1488.
129. Grant, P.M. Long-term bone mineral density changes in antiretroviral-treated HIV-infected individuals / P.M. Grant [et al.] // *J Infect Dis* 2016; 214. – P. 607-611.
130. Grinspoon, S. et al. Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting: a randomized, controlled trial/S. Grinspoon [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000, Vol. 133, –P. – 348-355.
131. Guaraldi, G.A. frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity / G. Guaraldi [et al.]// *AIDS (London, England).* – 2015; 29. – P. 1633-1641.
132. Guaraldi, G. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population/ G. Guaraldi [et al.]// *Clin Infect Dis.* – 2011; 53. – P. 1120-1126.
133. Hackethal, V. Chronic Pain in HIV [Электронный ресурс] – Medscape Sep. 14. 2017: Режим доступа: <https://www.medscape.com/viewarticle/885670>.
134. Hansen, A.B. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: a Danish population-based cohort study/ A.B. Hansen [et al.]// *AIDS (London, England),* 2012; 26. – P. 285-293.
135. Harris-Love, M.O. Ultrasound estimates of muscle quality in older adults: reliability and comparison of Photoshop and Image/ M.O. Harris-Love [et al.] *J for the grayscale analysis of muscle echogenicity* // *Peer J.*, 2016. Vol. 22, № 4. – P. 1721.

136. Harris-Love, M.O. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity/ M.O. Harris-Love [et al.]// *J. Clin. Nutr.*, 2002; 76 – P. 473-481.
137. Ianas, V. et al. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection / V. Ianas [et al.] *J Int Assoc Providers AIDS Care* .-2013; 12: P. 62–66.
138. Kennedy, B.K. Geroscience: linking aging to chronic disease/ B.K. Kennedy [et al.] // *Cell.*, 2014; 159, P. – 709-713.
139. Kooij, K.W. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls/ K.W. Kooij [et al.] // *AIDS (London, England)*. – 2016; 30. – P. 241-250.
140. Kotwal, S. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5 (6). – P. 808–818.
141. Kusko, R.L. Premature expression of a muscle fibrosis axis in chronic HIV infection/ R.L. Kusko [et al.]// *Skelet Muscle*, 2012; P. – 2-10.
142. Maggio, M. Functional tests: gait speed, SPPB test / Materials of 9 th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting/ M. Maggio// Berlin, Germany, 10–11 December, 2016. – P. 18.
143. Margolick, JB Accelerating aging research: how can we measure the rate of biologic aging/ JB Margolick, L Ferrucci // *Exp Gerontol.*- 2015; 64: P. 78-80.
144. Martin, J HIV and premature aging: a field still in its infancy / J Martin, Volberding P. // *Ann Intern Med.*, 2010; 153, – P. 477-479.
145. McComsey, GA Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s/ McComsey, GA [et al.]// *Clin Infect Dis.*, 2016; 62, P. 853-862.
146. Mobashri, A. Osteoarthritis. Biomarkers (biochemical markers). Osteoarthritis/ A. Mobashri [et al.] // *Cartilage*, – 2017; P. 199-208.
147. Morgan, E.E. Synergistic effects of HIV infection and older age on daily functioning. / E.E. Morgan [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr* . – 2012; 61. P. 341-348.

148. Morley, J.E. Frailty consensus: a call to action/ J.E. Morley, B. Vellas, G.A. van Kan // *J. Am. Med. Dir. Assoc.*- 2013. Vol. 14, № 6. – P. 392-397.
149. Muscaritoli, M., Anker S. D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics» // *Clin. Nutr.* – 2010. Vol. 29, № 2. – P. 154-159.
150. Natsag, J. HIV infection is associated with increased fatty infiltration of the thigh muscle with aging independent of fat distribution./ J. Natsag [et al.] // *PloS One.* – 2017; 12. – P. 169-184.
151. Payne, B.A. In vivo mitochondrial function in HIV-infected persons treated with contemporary antiretroviral therapy: a magnetic resonance spectroscopy study/ B.A. Payne [et al.] // *PloS One.* – 2014; 9. – P. 84-88.
152. Piggott, D.A. Frailty in HIV: epidemiology, biology, measurement, interventions, and research needs/ D.A. Piggott [et al.] // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2016; 13. – P. 340-348.
142. Pludowski, P., Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence /P. Pludowski [et al.]// *Autoimmun Rev.* – 2013; 12 (10): – P. 976-989.
153. Puthuchery, Z. A. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // *JAMA.* 2013. Vol. 310, № 15. – P. 1591-1600.
154. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.*, 2010. – P. 412-423.
155. Richert, L. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients/ L. Richert, [et al.] // *AIDS (London, England).* – 2011. – P. 797–805.
156. Rollins, K.E. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma/ K.E. Rollins, N. Tewari, A. Ackner // *Clin. Nutr.*- 2016. Vol. 35, № 5. – P. 1103–1109.

157. Roubenoff, R. Acquired immunodeficiency syndrome wasting, functional performance, and quality of life // *Am. J. Manag. Care.* – 2000. – Vol. 6. – P.1003-1016.
158. Schrack, J.A. Accelerated longitudinal gait speed decline in HIV-infected older men/ J.A. Schrack [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2015. – P. 370-376.
159. Schrack, J.A. Effect of HIV-infection and cumulative viral load on age-related decline in grip strength/ J.A. Schrack [et al.] // *AIDS (London, England).* – 2016; 30: P. 2645-2652
160. Scruggs, E.R. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy/ E.R. Scruggs, A.J. Dirks Naylor // *Pharmacology.* – 2008; 82:83-89.
161. Sergi, G. Imaging of sarcopenia/ G. Sergi, C, N. Trevisan Veronese // *Eur. J. Radiol.*- 2016. Vol. 85, № 8. P. 1519-1524.
162. Shah, K. A new frailty syndrome: central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus/ K. Shah [et al.] // *J. Am. Geriat. Soc.*, 2012. – P. 545-549.
163. Sharma, A. Falls among middle-aged women in the Women's Interagency HIV Study / A. Sharma [et al.] // *Antivir Ther.* – 2016. – P. 697-706.
164. Sheppard, D.P. Elevated rates of mild cognitive impairment in HIV disease/ D.P. Sheppard [et al.] // *J Neurovirol.* -2015/ – P. 576-584.
165. Shiau, S. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis / S Shiau, [et al.] // *AIDS (London, England).* – 2013; 27:1949. – P 1957.
166. Silverio R. L-carnitine and cancer cachexia: clinical and experimental aspects // *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2011. Vol. 2, № 1. – P. 37-44.
167. Smets, E. M. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy.// *Br. J. Cancer.* 1996 Jan; 73(2). P.– 241-245.
168. Sousa, A. Sarcopenia among hospitalized patients — a cross-sectional study // *Clin. Nutr.* 2015. Vol. 34, № 6. – P. 1239-1244.

169. Studenski, S.A. The FNIH Sarcopenia Project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates / S.A. Studenski [et al.] // *J. Gerontol A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2014. – P. 547-558.
170. Vidal-Puig, A. Human adipocytes induce inflammation and atrophy in muscle cells during obesity / A. Vidal-Puig [et al.] // *Diabetes*. – 2015; 64. – P.3121-3134.
171. Volberding, P.A. (Editors). *Sande's HIV/AIDS medicine: Medical management of AIDS* / P.A. Volberding (Editors) // Elsevier, 2012. – P. 133-191.
172. Von Haehling, S., Morley J. E., Anker S. D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact // *J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, - 2010. Vol. 1, № 2. P. – 129-133.
173. Wasserman, P. High prevalence of low skeletal muscle mass associated with male gender in midlife and older HIV-infected persons despite CD4 cell reconstitution and viral suppression/ P. Wasserman, S. Segal-Maurer, DS Rubin // *J. Int Assoc. Providers AIDS Care*. – 2014; 13: P. 145-152.
174. Wall, B.T. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia/ B.T. Wall, M.L. Dirks, L.J. van Loon // *Ageing Res Rev*. – 2013; 12. – P. 898-906.
175. White, T. A., Le Brasseur N. K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges — a mini-review // *Gerontology*. – 2014. Vol. 60. – P. 289-293.

ГЛОССАРИЙ

«90-90-90» – амбициозная цель в области лечения, направленная на прекращение эпидемии СПИДа:

- к 2020 году 90 % всех людей, живущих с ВИЧ, должны знать о своем статусе;
- к 2020 году 90 % всех людей, у которых диагностирована ВИЧ-инфекция, должны стабильно получать антиретровирусную терапию;
- к 2020 году у 90 % людей, получающих антиретровирусную терапию, должна наблюдаться вирусная супрессия.

Антиретровирусная терапия (АРТ) – лечение, направленное на подавление активности ВИЧ.

Артропатии – вторичное поражение суставов, развивающихся на фоне других заболеваний, выделяют реактивный, псориатический и другие артриты.

Вирусная нагрузка – количественный показатель присутствия вируса в крови. Высокий уровень вирусной нагрузки имеет плохое прогностическое значение. Уровень снижения вирусной нагрузки на фоне проводимой терапии свидетельствует о степени ее эффективности.

Вторичные заболевания (при ВИЧ-инфекции) – заболевания, развивающиеся у больных на фоне иммунодефицита.

Вторичный иммунодефицит – приобретенный клинико-иммунологический синдром, развивающийся на фоне различных заболеваний.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) – комбинированная антиретровирусная терапия тремя или более разными препаратами, подавляющими активность ВИЧ, целью которой является полное подавление репликации ВИЧ.

Иммунологическая (иммунная) недостаточность – расстройство функционирования иммунной системы, развивающаяся в постнатальном периоде или у взрослых, которые отличаются нарушением процессов дифференцировки,

пролиферации и адаптации клеток иммунной системы и не являются генетическим дефектом.

Иммунитет – врожденная или приобретенная защита живого организма от инфекций и патогенов.

Иммунный дефицит – нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов.

Иммунный статус – количественная и функциональная характеристика отдельных звеньев иммунной системы на определенном этапе развития организма или на определенной стадии развития заболевания.

Коморбидность – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и отличается от него.

Медленные инфекции – группа заболеваний человека и животных, характеризующаяся продолжительным инкубационным периодом, медленно прогрессирующим течением, своеобразным (нетипичным) поражением органов и тканей и неизбежным летальным исходом.

Метаболический синдром – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит первичная инсулинорезистентность и компенсаторная системная гиперинсулинемия

Микробиота человека – более широкое понятие, включающее в себя не только представителей микрофлоры, но и вирусов, простейших и т. д.

Миопатия – заболевание, при которых поражаются мышечные ткани, вследствие нарушения в них обменных процессов, мышцы частично или полностью теряют свою функцию.

Миопатия AZT – поражение мышечной ткани, развивающееся на фоне приема зидовудина.

Миопения – клинически значимая потеря мышечной массы при различных патологических состояниях

Опорно-двигательная система (костно-мышечная система, локомоторная система, скелетно-мышечная система) – совокупность костей, суставов, синартрозов и соматической мускулатуры.

Оссалгия – боль в костях, не относится к самостоятельным заболеваниям, это симптом какого-то заболевания костей.

Оппортунистические инфекции – заболевания, развивающиеся у больных СПИДом на фоне снижения иммунной системы. Инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, и опухоли, развитие которых связано с иммунным дефицитом, обнаруживаемые у больных с ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания

Первичные иммунодефициты – генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций.

Перинатальная ВИЧ-инфекция – раздел медицины, занимается профилактикой перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Полимиозит – заболевание, характеризующееся преимущественно воспалительным процессом в поперечно-полосатой и гладкой мускулатуре с нарушением двигательной функции этих мышц.

Полиморбидность – одновременное существование у одного пациента двух и более заболеваний или клинических синдромов вне зависимости от наличия или отсутствия патогенетической связи между ними

Пробиотики – живые микроорганизмы, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса.

Пребиотики – это препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, не перевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника

Нозокомиальный очаг ВИЧ-инфекции – групповое заболевание ВИЧ-инфекцией, развившееся в результате оказания медицинской помощи.

Саркопения – атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы.

Синдром избыточного бактериального роста – неправильная бактериальная колонизация кишечника.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – клиническое состояние, вызванное нарушением иммунной системы человека, зараженного ВИЧ, диагностируемое по появлению опасных для жизни вторичных, преимущественно оппортунистических заболеваний.

Статус питания – состояние здоровья, классифицируется на 4 возможных варианта: обычный, оптимальный (идеальный), избыточный и недостаточный.

Субклиническое течение (субклиническая стадия) – стадия ВИЧ-инфекции в период отсутствия клинических проявлений.

Условно-патогенные возбудители – естественные обитатели различных биотопов организма человека, вызывающие заболевания при резком снижении общего или местного иммунитета.

Фармакоэкономика – раздел клинической фармакологии, выявляющий соотношение между стоимостью лечения и его эффектом, т.е. наука, занимающаяся вопросами экономического анализа применения лекарственных средств в реальной клинической практике.

Хрупкость – биологический синдром снижения резерва и сопротивляемости к факторам стресса, как результат кумулятивного снижения физиологических систем организма, повышая уязвимость к негативным факторам.

Энтезопатии – сочетанное воспаление сухожилий и связок в месте их прикрепления, преимущественно крупных суставов.

CD-клетки (CD-лимфоциты) – клетки, несущие на своей поверхности клеточный рецептор CD, появляющийся при активации клетки.

CD4-клетки – субпопуляция Т-лимфоцитов с хелперным фенотипом, CD4 служит местом прикрепления ВИЧ к клетке, основной мишенью и местом размножения ВИЧ; уменьшение количества CD-4 клеток является прямым следствием воздействия ВИЧ и основной причиной развития иммунного дефицита у лиц, инфицированных ВИЧ.

CD8-клетки – субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-супрессоров.

Приложение 1 - Таблица 5.7. Статус питания больных ВИЧ-инфекцией и здоровых лиц

Показатели	Стандарт ИМТ	Больные ВИЧ/СПИД		Контроль	
		n=83	% от общего числа	n=45	% от общего числа
Гипотрофия 3 степени	ниже 15,5	9	10,8±0,8	0	-
Гипотрофия 2 степени	15,5-17,4	16	19,3±1,6	0	-
Гипотрофия 1 степени P	15,0-18,9	28	33,8±2,7	1	2,2±0,4 0,001
Пониженное питание P	18,5-19,4	19	22,9±1,7	4	8,8±1,1 0,001
Нормальное питание P	20,0-25,9	8	9,6±0,9	24	53,2±4,6 0,001
Повышенное питание P	26,0-27,4	3	3,6±0,5	12	26,7±3,2
Ожирение 1 степени P	27,5-29,9	0	-	1	2,2±0,4
Ожирение 2 степени	30,0-34,9	0	-	3	6,6±0,7
Ожирение 3 степени	35,0-39,9	0	-	0	-
Ожирение 4 степени	40,0 и выше	0	-	0	-

Приложение 2 - Таблица 5.9 – Теоретические подходы к терапии саркопении

Вмешательство	Эффект	Побочные реакции
Силовые упражнения	Усиление мышечной массы, силы, выносливости	Возможны падения и повреждения мышц
Белок (аминокислоты)	Увеличение мышечной массы	
Тестостерон	Усиление мышечной массы, силы, выносливости	Нарушение сна, задержка жидкости, повышение гематокрита, повышение риска поражения органов кровообращения, рака предстательной железы
Селективные модуляторы андрогеновых рецепторов	Увеличение мышечной массы	Усиление сердечной недостаточности
Гормон роста	Увеличение мышечной массы	Артралгии, боли в мышца, отеки, гипергликемия.
Агонисты грелина	Увеличение мышечной массы и повышение аппетита	Слабость, нарушение ритма сердца
Антитела к миостатину	Увеличение нежировой массы и силы сжатия кисты	Слабость, заторможенность сознания, уртикарная сыпь, диарея