

Клинико-лабораторные проявления и сложности диагностики острой ВИЧ-инфекции у взрослых

В. В. Проворова, Е. И. Краснова, И. Я. Извекова, Н. И. Хохлова, О. В. Мельникова, Я. С. Ульянова

Острая ВИЧ-инфекция (острый ретровирусный синдром, стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции) развивается после инкубационного периода, который продолжается от 3 недель до 3 месяцев после заражения. При диагностике инфекции в эти сроки предоставляется уникальная возможность для раннего начала антиретровирусной терапии (АРВТ) с целью уменьшения вирусной нагрузки, предотвращения развития прогрессирующего иммунодефицита и ограничения дальнейшего распространения инфекции в популяции. Однако диагностика острой ВИЧ-инфекции представляет определенные сложности ввиду отсутствия у нее патогномоничных симптомов, возможных отрицательных результатов иммуноблота в первые недели болезни, и часто инфекция остается нераспознанной врачами.

ВИЧ-инфекция — медленно, неуклонно прогрессирующая антропонозная болезнь, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, с контактным механизмом передачи, характеризующаяся прогрессирующим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита.

С начала пандемии ВИЧ-инфекции, т. е. в течение 40 лет, почти 78 млн человек были инфицированы, из них около 39 млн человек умерли [1]. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (РФ) в последние годы продолжает оставаться напряженной. В течение последнего десятилетия показатели заболеваемости в РФ росли: если в 2008 г. показатель заболеваемости составил 31,8 на 100 тыс. населения [14], то в 2017 г. — 61,16, в 2018 г. — 59,74 [2]. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в 2018 г. составил 686,2 на 100 тыс. населения России. Регистрируется рост числа регионов РФ с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией (более 0,5% от численности населения): с 22 регионов в 2014 г. до 35 в 2018 г., при этом в них проживает более половины всего населения страны — 59,0%. К наиболее пораженным ВИЧ-инфекцией регионам относится и Новосибирская область. В 2018 г. она заняла 3-е место по уровню заболеваемости в России (135,4 на 100 тыс. населения). В 2017 г., по данным Росстата, ВИЧ-инфекция была причиной более половины всех смертей от инфекционных болезней (57,2%), умирают ВИЧ-инфицированные в молодом возрасте (в среднем — в 38 лет). Ведущей причиной летальных исходов у ВИЧ-инфицированных остается туберкулез [2].

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции имеет важное значение для профилактики ее распространения и лечения. По данным исследований, на долю «недавно инфицированных» (менее полугодия от даты верификации диагноза) приходится от 2% до 89% выявленных случаев ВИЧ-инфекции [3, 8, 11–12]. Острая ВИЧ-инфекция (ОВИ) характеризуется высокой вирусной нагрузкой и, соответственно, значительным риском передачи вируса половым путем [7, 11]. Вероятность передачи ВИЧ-1 человеку наиболее тесно связана с вирусной нагрузкой в крови. При увеличении вирусной нагрузки у человека, инфицированного ВИЧ-1, в 10 раз ожидается, что риск передачи увеличится в 2,5 раза [18].

Раннее назначение АРВТ позволяет не допустить развития оппортунистических инфекций, существенно продлить жизнь ВИЧ-инфицированного, улучшить качество жизни больного и профилактировать дальнейшую передачу инфекции [4, 6, 7, 19, 20].

Диагностика ОВИ представляет определенные сложности. Спектр типичных симптомов болезни известен, но патогномоничных среди них нет. Кроме того, в ряде случаев клинические проявления ОВИ могут значительно отличаться от типичного течения как по спектру симптомов, так и по тяжести клинических проявлений [5].

Стадия первичных проявлений ВИЧ следует непосредственно за инкубационным периодом. В это время репликация ВИЧ продолжается, и уже может быть обнаружен первичный ответ на внедрение возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител. У большинства пациентов эта стадия ограничивается лишь выработкой специфических антител без клинических признаков инфекции (бессимптомная сероконверсия), но при исследовании крови можно выявить снижение числа CD4-лимфоцитов (Т-хелперов), лейкопению, гипергаммаглобулинемию [7, 9].

Реже первичная инфекция проявляется острым ретровирусным синдромом, напоминающим симптомы гриппа, другой острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) или инфекционного мононуклеоза [7]. Так, П. Г. Филиппов и соавт. (2017) отметили, что пациенты с ОВИ направлялись и поступали в инфекционный стационар со следующими клиническими диагнозами: острая кишечная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, корь, ОРВИ, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, токсикодермия. Ни у одного из пациентов на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара не была заподозрена ОВИ [5].

По данным D. L. Braun и соавт. (2015) пациентам с ОВИ при первичном обращении к врачу острый ретровирусный синдром был диагностирован лишь в 38% случаев, остальным больным выставлялись диагнозы: вирусная

инфекция, отличная от ВИЧ (например, инфекционный мононуклеоз, ОРВИ), — в 17%, бактериальная инфекция (например, стрептококковый фарингит) — в 6%, гастроэнтерит — в 4%, инфекция, передаваемая половым путем (например, сифилис), — в 3%, другие диагнозы — в 19% [29]. В странах Африки пациенты с ОВИ составляют 1–3% от числа пациентов, поступивших с подозрением на малярию [22].

Материал и методы исследования

В исследование было включено 200 пациентов в возрасте от 18 до 52 лет, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения городскую инфекционную клиническую больницу № 1 (ГБУЗ ГИКБ № 1) г. Новосибирск в 2017–2018 гг. Обследованы 104 мужчины (52%) и 96 женщин (49%). Диагноз ОВИ верифицировали на основании положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела к ВИЧ при отрицательном или сомнительном результате иммуноблота, а также определения в крови количественного содержания РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (вирусной нагрузки, ВН). При постановке диагноза ВИЧ-инфекции учитывалась совокупность клинико-эпидемиологических и лабораторных данных.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что на догоспитальном этапе больным выставлялись различные диагнозы: псевдотуберкулез (35,0%), инфекционный мононуклеоз (14,8%), аллергический дерматит (17,0%), острая кишечная инфекция (12,6%), ОРВИ или грипп (20,6%). В инфекционном стационаре трети этих больных диагноз ОВИ был выставлен лишь по результатам лабораторного обследования, так как проявления и продолжительность имеющихся у них лихорадочного, катарального и диарейного синдромов не выходили за рамки типичных для острых кишечных инфекций или ОРВИ и лишь введенное с 2017 г. обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию всех поступающих в ГИКБ № 1 пациентов после присоединения к ней Центра СПИДа позволило диагностировать у них ОВИ.

Манифестное течение ОВИ — неблагоприятный признак быстрого прогрессирования заболевания. В сравнительных когортных исследованиях, оценивающих течение заболевания у пациентов с бессимптомным острым периодом ВИЧ-инфекции и у пациентов с клиническими признаками острого ретровирусного синдрома или неврологическими нарушениями, развитие СПИДа наблюдалось в 4,6 раза чаще при наличии клинической картины инфекционного заболевания [10].

Исследователи отмечают разную частоту симптомов при ОВИ. D. L. Braun и соавт. (2015) выделили 17 типичных для ОВИ симптомов и признаков [29]. По их данным, лихорадка регистрировалась у 88% больных, недомогание/усталость — у 60%, фарингит — у 51%, сыпь — у 47%, лимфаденопатия — у 45%, потеря веса — у 39%, головная боль — у 37%, диарея — у 35%, ночные поты — у 34%, миалгия — у 28%, тошнота — у 26%, артралгия — у 22%, кашель — у 16%, рвота — у 12%, афтозный стоматит — у 12%, неврологические симптомы — у 11%, генитальные язвы — у 3%, повышение сывороточных трансаминаз — у 61%, тромбоцитопения — у 37%. С. S. Wong и соавт. (2011) выявляли лихорадку в 91% случаев, сыпь — в 56%, диарею — в 53%, лимфаденопатию — в 41%, головную боль — в 24%, миалгию — в 44%, артралгию — в 29%, потерю веса — в 26%, анорексию — в 21%, фарингит — в 26%, кашель — в 24%, рвоту — в 18%, тонзиллит — в 12%, менингизм — в 6% случаев [23]. По нашим данным, частыми симптомами у госпитализированных в ГИКБ № 1 взрослых 200 больных с ОВИ в 2017–2018 гг. были: лихорадка (99%), экзантема (65,5%), полилимфаденопатия (54,0%). Реже регистрировались диарея (36,0%), фаринготонзиллит (23,0%), афтозный стоматит (6,5%), гепатомегалия или гепатоспленомегалия (8,5%). У 26,5% больных были выявлены вторичные заболевания: у 2 больных — сепсис, у 2 — серозный менингит, у 3 — реактивация цитомегаловирусной инфекции, у 5 — реактивация Эпштейна–Барр-вирусной инфекции, у 2 — проявления Herpes Zoster, у 12 — внебольничная пневмония стрептококковой и стафилококковой этиологии, у 5 — различные формы туберкулеза легких, у 22 — орофарингеальный кандидоз.

Таким образом, по мнению всех авторов, наиболее частым клиническим симптомом у больных ОВИ является лихорадка (88–99%), сопровождающаяся у большинства больных интоксикационным синдромом. Ее продолжительность, по нашим данным, варьировала от 2 до 32 дней (в среднем — $8,6 \pm 2,93$ суток). Высокая лихорадка регистрировалась у 65,0%, умеренная — у 31,0%, у незначительной доли больных она была субфебрильная (4,0%).

Вторым по частоте клиническим проявлением ОВИ является экзантема (47–65,5%). По нашим данным, сыпь у пациентов с ОВИ появлялась с 1-го по 9-й день заболевания, преимущественно на лице и «зоне декольте», с последующим распространением на верхнюю половину туловища и верхние конечности. По характеру элементов регистрировалась пятнистая, или пятнисто-папулезная экзантема, неправильной формы, различных размеров, в 3/4 случаев она была яркой, обильной. Сыпь не имела тенденции к сгущению, не сопровождалась кожным зудом и шелушением, не поддавалась действию антигистаминных препаратов.

Почти у половины больных ОВИ отмечалась генерализованная лимфаденопатия. По нашим наблюдениям, у больных ОВИ лимфоузлы были увеличены умеренно, не спаяны с окружающими тканями, плотноэластической консистенции, кожа над ними не изменена. Более чем у трети больных отмечалась диарея, она была чаще

водянистая, реже кашицеобразный стул, без патологических примесей, от 3 до 15 раз в день.

Редкими проявлениями ОВИ являются разнообразные неврологические проявления. E. Fortin и соавт. описывают двусторонний неврит зрительного нерва при ОВИ [21]. М. А. Ferrada и соавт. — лимбический энцефалит и рабдомиолиз [24]. D. L. Braun и соавт. отмечали тяжелый энцефалит, герпетический менингит, парезы (например, парез лицевого нерва, парез плечевого сплетения), длительное головокружение, острое психическое расстройство, дистальные парестезии, афазию [29], Г. А. Прянишникова — асептический менингит, менингоэнцефалит, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию или синдром Гийена–Барре, дистальную сенсорную полинейропатию, нейропатию лицевого нерва [7]. Это единичные случаи при ОВИ, описанные в литературе.

По нашим данным, у части больных ОВИ отмечались изменения гемограммы — лейкопения у 63,0% пациентов, тромбоцитопения — у 62,5%, сочетанное снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов наблюдалось у половины больных (50,0%). Тестом, верифицирующим ВИЧ-инфекцию у больного в РФ, считается иммуноблот [1, 13]. Однако многие авторы отмечают, что иммуноблот при ОВИ у поступивших в фазе «серологического окна» оказывается сомнительным или отрицательным [5, 7, 25, 26]. Тесты четвертого поколения, которые выявляют как антиген p24, так и антитела к ВИЧ, способны верифицировать ОВИ и сократить «вирус-положительное/антитело-отрицательное окно» примерно до 2–3 недель, а выявление РНК ВИЧ в плазме методом ПЦР сокращает этот пробел до 7 дней [7, 18]. В 2013 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) и Ассоциация лабораторий общественного здравоохранения США изменили алгоритм тестирования на ВИЧ для скрининга ОВИ с помощью иммуноанализа четвертого поколения на ВИЧ. В случае положительного результата выявления антител к ВИЧ в ИФА следует провести тест на дифференцировку антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2. Если есть сомнительный или отрицательный результат второго теста, выполняется тест на амплификацию нуклеиновой кислоты ВИЧ-1 для подтверждения раннего заражения [27, 28].

В нашем исследовании при получении отрицательного или сомнительного результата иммуноблота (тестсистема «Блот-ВИЧ 1/2+0», ЗАО БТК «Биосервис», Россия) у больных с подозрением на ОВИ, проводилось определение в крови количественного содержания РНК ВИЧ методом ПЦР (вирусной нагрузки, ВН). У всех 200 пациентов выявлена высокая вирусная нагрузка, которая варьировала от 23 000 до 10 000 000 и более копий/мл. При этом у 77,0% больных она составляла более 1 000 000 копий/мл, из них у 56,0% — более 10 000 000 копий/мл.

Заключение

Клинические проявления острой стадии ВИЧ-инфекции могут быть разнообразными и подчас не вписываются в «классические» представления о течении острого ретровирусного синдрома. Необходима большая настороженность врачей различных специальностей в плане выявления больных с ОВИ. Целесообразно разработать алгоритмы диагностики ОВИ с обязательным включением в схему обследования полимеразной цепной реакции, наряду с выявлением антител к ВИЧ, что сократит время на диагностику ложноотрицательных результатов. В сложных диагностических ситуациях, когда имеются «неклассические» симптомы острого патологического процесса с лихорадкой, врачам любых специальностей при подозрении на ОВИ целесообразно привлекать для консультаций врача-инфекциониста, повторять исследование на антитела к ВИЧ или проводить исследование для выявления РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови. Пациенты с ОВИ, не знающие о своем ВИЧ-статусе, могут на долгое время исчезать из-под наблюдения специалистов, диагноз нередко устанавливается поздно. Ранняя диагностика ОВИ и раннее назначение антиретровирусной терапии играют важную роль в профилактике распространения ВИЧ-инфекции и продлении жизни больных.

Литература

1. Вирусные болезни: учебное пособие / Под ред. Н. Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-медиа, 2016. 640 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
3. Cornett J. K., Kirn T. J. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods // Clin Infect Dis. 2013; 57 (5): 712–718. DOI: 10.1093/cid/cit281.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгеровой. 2-е, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
5. Филиппов П. Г., Тимченко О. Л., Огиенко О. Л., Михнева С. А., Попова Т. И., Сергеева Т. В., Соседова М. А. Острая ВИЧ-инфекция: проблемы ранней диагностики (клиническое наблюдение) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017, № 5, с. 77–82.
6. ВИЧ-инфекция. Оппортунистические инфекции и заболевания. М.: Издательство БИНОМ, 2016. 320 с.
7. Прянишникова Г. А. Дебютные маски ВИЧ-инфекции // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016, № 2, 24–28 с.
8. Powers K. A., Ghani A. C., Miller W. C. et al. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: A modeling study // Lancet. 2011; 378: 256–268.

9. Wong C. S., Lye D. C., Lee C. C., Leo Y. S. Acute HIV infection in Singapore: predominance of men who have sex with men // Singapore Med J. 2011; 52 (12): 860–863.
10. Boufassa F., Bachmeyer C., Carre N. et al. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. SEROCO Study Group // Infect Dis. 1995; 171 (5): 1190–1195.
11. Suthar A. B., Granich R. M., Kato M., Nsanzimana S., Montaner J. S., Williams B. G. Programmatic Implications of Acute and Early HIV Infection // Suthar AB et al. J Infect Dis. 2015, 1; 212 (9): 1351–1360. DOI: 10. 1093/infdis/jiv430.
12. Volz E. M., Ionides E., Romero-Severson E. O., Brandt M. G. , Mokotoff E., Koopman J. S. HIV-1 Transmission during Early Infection in Men Who Have Sex with Men: A Phylodynamic Analysis // PLoS Med. 2013; 10: e1001568.
13. Клинический протокол диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. 2017. 31 с.
14. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 467 с.
15. Коломеец А. Н., Калачева Г. А., Левахина Л. И., Ястребов В. К., Нурпейсова А. Х., Ярусова И. В. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности ВИЧ у инфицированных лиц на территории Сибирского федерального округа // Медицинский альманах. 2016. № 3 (43). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-i-molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-vich-u-infitsirovannyh-lits-na-territorii-sibirskogo-federalnogo-okruga-1> (дата обращения: 14.08.2019).
16. Коломеец А. Н., Калачева Г. А., Левахина Л. И., Ястребов В. К., Нурпейсова А. Х., Ярусова И. В. Эпидемиология ВИЧ-инфекции и молекулярно-генетические особенности вируса у инфицированных лиц в Сибирском федеральном округе // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. № 5 (90). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-vich-infektsii-i-molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-virusa-u-infitsirovannyh-lits-v-sibirskom-federalnom-okruge> (дата обращения: 14.08.2019).
17. Gashnikova N. M., Bogachev V. V., Baryshev P. B., Totmenin A. V. et al. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia // AIDS Res Hum Retroviruses. 2015; 31: 456–460.
18. Cohen M. S., Shaw G. M., McMichael A. J., Haynes B. F. Acute HIV-1 Infection // N Engl J Med. 2011, 19; 364 (20): 1943–1954. DOI: 10.1056/NEJMra1011874.
19. Bell S. K., Little S. J., Rosenberg E. S. Clinical management of acute HIV infection: best practice remains unknown // J Infect Dis. 2010; 202: Suppl 2: S278-S288.
20. Moir S., Buckner C. M., Ho J. et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy // Blood. 2010; 116: 5571–5579.
21. Fortin E., Heller H. M., Lyons J., Prasad S. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection // Neurol Clin Pract. 2019, Jun; 9 (3): e19-e21. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000583.
22. Bebell L. M., Pilcher C. D., Dorsey G., Havlir D., Kamya M. R., Busch M. P., Dunn Williams J., Nugent C. T., Bentsen C., Rosenthal P. J., Charlebois E. D. Acute HIV-1 infection is highly prevalent in Ugandan adults with suspected malaria // AIDS. 2010, Jul 31; 24 (12): 1945–1952. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833bb732.
23. Wong C. S., Lye D. C., Lee C. C., Leo Y. S. Acute HIV infection in Singapore: predominance of men who have sex with men // Singapore Med J. 2011, Dec; 52 (12): 860–863.
24. Ferrada M. A., Xie Y., Nuernberger E. Primary HIV infection presenting as limbic encephalitis and rhabdomyolysis // Int J STD AIDS. 2015, Oct; 26 (11): 835–836. DOI: 10.1177/0956462414560777.
25. Stranzenbach R., Stadler R. HIV window period. Acute retroviral syndrome // Hautarzt. 2015, Apr; 66 (4): 282–284. DOI: 10.1007/s00105-014-3548-y.
26. Lanzafame M., Zorzi A., Rigo F., Adami I., Del Bravo P., Tonolli E., Concia E., Azzini A. M. Performance of Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo rapid test for acute HIV infection: a case report // Infez Med. 2015, Mar; 23 (1): 48–50.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2013. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm — United States, 2011–2013 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 62: 489–494.
28. Armstrong W. S., Guarner J., Kraft C. S., Caliendo A. M. Human Immunodeficiency Virus Microbiol Spectr. 2016 Aug; 4 (4). DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0024-2015.
29. Braun D. L., Kouyos R. D., Balmer B., Grube C., Weber R., Günthard H. F. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection // Clin Infect Dis. 2015, Sep 15; 61 (6): 1013–1021. DOI: 10.1093/cid/civ398.
30. Baryshev P. B., Bogachev V. V., Gashnikova N. M. The HIV-1 Genetic Diversity in Russia: CRF63_02A1, a New HIV-1 Genetic Variant Spreading in Siberia // AIDS Res Hum Retroviruses. 2014; 30: 592–597.

Я. С. Ульянова*

Е. И. Краснова*,¹, доктор медицинских наук

В. В. Проворова*

Н. И. Хохлова*

О. В. Мельникова**

И. Я. Извекова*, доктор медицинских наук

*** ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск**

**** ГБУЗ НСО ГИКБ № 1, Новосибирск**

¹ Контактная информация: krasnova-inf@rambler.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.47.17.015

Клинико-лабораторные проявления и сложности диагностики острой ВИЧ-инфекции у взрослых/ Я. С. Ульянова, Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова, О. В. Мельникова, И. Я. Извекова

Для цитирования: Лечащий врач № 9/2019; Номера страниц в выпуске: 70-73

Теги: острый ретровирусный синдром, приобретенный иммунодефицит, диагностика

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.