

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ

ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время ВИЧ-инфекция по-прежнему остается одной из ведущих проблем глобального общественного здравоохранения. Клинические признаки ВИЧ-инфекции крайне разнообразны и ассоциируются со многими, в т. ч. ревматическими, заболеваниями. В настоящем обзоре рассматривается проблема поражения костно-суставной системы при ВИЧ-инфекции. Представлена подробная клиническая характеристика отдельных нозологических форм (ВИЧ-ассоциированный артрит, реактивный артрит, псориатический артрит и др.), рассмотрены вопросы их дифференциальной диагностики. Проанализированы современные подходы к лечению воспалительных заболеваний суставов при ВИЧ-инфекции, включая генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ревматические заболевания, реактивный артрит, псориатический артрит, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

D.V. BUKHANOVA, B.S. BELOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, FBGNU B.A. Moscow

JOINT DAMAGE IN HIV POSITIVE PATIENTS

Nowadays, HIV infection remains one of the major threats to global public health. The clinical signs of HIV infection are extremely diverse and associated with many, including rheumatic diseases. This review examines the issue of osteoarticular disorders in HIV positive patients. The article presents a detailed clinical description of individual nosological forms (HIV-associated arthritis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, etc.) and considers the issues of differential diagnosis of these diseases. Modern approaches to the treatment of inflammatory joint diseases in HIV infection, including genetic engineering biological preparations are analysed.

Keywords: HIV infection, rheumatic diseases, reactive arthritis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, genetically engineered biologic drugs.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был впервые описан в 1981 г. Спустя несколько лет пандемия ВИЧ захватила весь мир и стала одной из ведущих проблем глобального общественного здравоохранения. В последние годы появилась тенденция к снижению в некоторых регионах мира динамики ВИЧ-инфицирования в связи с появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), соблюдением специфических мер предосторожности, распространением доступной информации среди населения. Тем не менее, согласно статистике ВОЗ на 2016 г., количество людей, живущих с ВИЧ, составляло 36,7 млн, при этом зарегистрировано 1,8 млн новых случаев инфицирования. От причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 1,0 млн человек [1]. В Российской Федерации с 2005 г. регистрируется рост количества новых случаев ВИЧ-инфицирования, при этом эпидемиологическая ситуация, к большому сожалению, продолжает ухудшаться. По состоянию на 31 декабря 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ составило 1 220 659 человек (по предварительным данным), из них умерло 276 660 пациентов [2].

Клиническая картина ВИЧ-инфекции крайне разнообразна и может включать в себя симптоматику, присущую иным нозологическим формам. Изучение ревматологических аспектов в рамках данной инфекции началось в 1987 г. с описания 4 случаев реактивного артрита (РеА) у ВИЧ-инфицированных больных [3]. Не теряет

своей актуальности и проблема оппортунистических инфекций, возникающих преимущественно на поздних стадиях болезни, которые также могут быть причиной поражения опорно-двигательного аппарата. С началом эпохи ВААРТ появились новые вопросы, связанные с ревматическими осложнениями указанного метода лечения, а также состояниями, возникающими в рамках синдрома иммунной реконституции. Кроме этого, врачи сталкиваются с серьезной проблемой выбора иммуносупрессивных препаратов для лечения ревматических заболеваний (РЗ) в условиях ВИЧ-индуцированных иммунных расстройств.

Настоящий обзор посвящен проблеме поражения костно-суставной системы при ВИЧ-инфекции.

Артралгия наблюдается наиболее часто при сероконверсии ВИЧ. Ранее артралгия отмечалась у 34% ВИЧ-инфицированных [4], в настоящее время частота ее составляет 5%, что может быть связано с активным применением антиретровирусных препаратов [5]. Предполагают, что артралгия может быть обусловлена наличием циркулирующих иммунных комплексов, имеющих важное патогенетическое значение при ВИЧ-инфекции в организме человека. В качестве альтернативной причины рассматривают транзиторную костную ишемию. Артралгии чаще всего носят интермиттирующий характер, преимущественно локализуются в коленных, локтевых и плечевых суставах, артрит развивается редко. Как правило, эффективны ненаркотические анальгетики.

Острая ВИЧ-ассоциированная артралгия (Painful articular syndrome) развивается в 3,3–10% случаев преимущественно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [6]. Она характеризуется интенсивной, «истощающей» суставной болью, продолжающейся до 24 ч и купирующейся самостоятельно. Характерная особенность этого состояния – отсутствие клинических признаков воспаления при очень выраженном болевом синдроме. Чаще поражаются коленные суставы, реже – плечевые и локтевые. Рентгенологические изменения неспецифичны, по некоторым данным, иногда наблюдается остеопения. Роль ВААРТ в развитии этого синдрома остается неясной по причине малого количества исследований. Лечение симптоматическое. Тайскими учеными показана эффективность индометацина у этих пациентов [7].

Артрит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, представляет собой неэрозивный олигоартрит, который обычно протекает без поражения слизистых оболочек и кожных покровов, а также энтезитов, имеет тенденцию к самоограничению, продолжается до 6 недель, не связан с HLA B27 или другим известным генетическим маркером. Поражаются коленные (84%), голеностопные (59%), лучезапястные (41%), локтевые (29%), пястнофаланговые и межфаланговые (25%), плюснефаланговые (23%) суставы. Обычно рентгенологические изменения неспецифичны и варьируют от незначительного околосуставного остеопороза до деструкции сустава [8]. У большинства больных при биопсии синовиальной оболочки обнаруживают неспецифический хронический синовит с инфильтрацией мононуклеарными клетками, плазмócитами, утолщением сосудистого эндотелия, фиброзом, депозитами иммуноглобулинов и дегенеративными изменениями. В синовиальной жидкости количество лейкоцитов не более 2 тыс., при посевах рост флоры не выявляется. По данным некоторых исследований, в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке были обнаружены ВИЧ-ДНК и p24-антиген, что может указывать на вирусное происхождение артрита [9]. ВИЧ-ассоциированный артрит – диагноз исключения, в связи с чем необходимо тщательное его разграничение с артритами иного генеза, особенно при наличии псориазiformной сыпи и различных серологических маркеров, характерных для того или иного ревматического заболевания.

По данным различных исследований, РеА у ВИЧ-инфицированных больных встречается с частотой от 0,2 до 11% [10, 11]. Следует отметить, что в Южной Африке резко возросла частота РеА, недифференцированного спондилоартрита и псориазического артрита (ПсА) при распространении ВИЧ, несмотря на отсутствие корреляции с HLA B27, редким в негроидной расе. Однако в исследованиях, проведенных в Испании, встречаемость РеА при ВИЧ-инфекции практически неотличима от средней в популяции, тогда как частота септического артрита и пиомиозита возрастает [12, 13]. Для объяснения такого разброса данных некоторые исследователи опираются на социальные особенности циркуляции вируса в популяции и в каждой отдельной стране. При преимущественно внутривенном попадании вируса в организм у инъекционных наркоманов возрастает роль септических осложнений,

тогда как при половом пути передачи увеличивается риск как ВИЧ, так и некоторых инфекций, вызывающих РеА. Учитывая вышеизложенное, полагают, что при возникновении РеА на фоне ВИЧ основную роль играет не вирус, а, скорее, образ жизни пациента [14]. С другой стороны, эта теория не объясняет результатов африканских исследований, где до эпидемии ВИЧ были лишь единичные случаи серонегативных спондилоартритов. В то же время в 1990-х гг. при аналогичном образе жизни людей резко возросла частота РеА, недифференцированного спондилоартрита, несколько в меньшей степени – ПсА при отсутствии корреляции с HLAB27 [9, 15]. Таким образом, в настоящее время объективная оценка частоты РеА на фоне ВИЧ-инфекции представляется затруднительной.

Некоторые авторы отмечают, что ВИЧ-инфекция часто сопровождается наличием сопутствующих инфектогенов (*Shigella* spp, *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Lamblia* и др.), которые сами по себе могут вызывать РеА [14]. Иммуносупрессия, имеющая место при ВИЧ-инфекции, объясняет более агрессивное, резистентное к стандартной терапии течение РеА [16]. Другие авторы считают причиной возникновения РеА непосредственно сам вирус иммунодефицита [17]. Сведения об ассоциации РеА и ВААРТ немногочисленны и нередко противоречивы [18, 19].

По состоянию на 31 декабря 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ составило 1 220 659 человек (по предварительным данным), из них умерло 276 660

РеА при ВИЧ-инфекции протекает как периферический олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных суставов), лучезапястных суставов, часто – с энтезитами, подошвенным фасциитом и ахиллотендинитом, вовлечением кожи и слизистых оболочек (кератодермия, цирциарный баланит), дактилитами. Может иметь место псориазiformная сыпь, которая затрудняет дифференциальную диагностику с ПсА. Уретриты встречаются с той же частотой, как и в популяции, а увеиты и аксиальное поражение позвоночника – реже. В 80–90% случаев при ВИЧ-ассоциированном РеА выявляют ассоциацию с HLA B27. Не исключается возможное влияние HLA B27 на замедление прогрессирования заболевания до стадии СПИД.

В таблице приведены основные дифференциально-диагностические критерии ВИЧ-ассоциированного артрита и РеА при ВИЧ-инфекции.

Отмечается очень тесная ассоциация ВИЧ-инфекции и псориаза. Появление или обострение псориаза и ПсА – повод заподозрить ВИЧ-инфекцию, особенно при атипичном, тяжелом течении болезни, не отвечающей на стандартную терапию.

ПсА при ВИЧ-инфекции встречается с частотой 0,4–5,7% [20, 21]. В популяции США этот показатель составляет 0,25% [6]. В колебании распространенности большую роль

Таблица. Дифференциальная диагностика ВИЧ-ассоциированного артрита и РеА при ВИЧ-инфекции

Признак	ВИЧ-ассоциированный артрит	Реактивный артрит при ВИЧ-инфекции
Количество вовлеченных суставов	Чаще олигоартрит, но нередко встречаются и моно-, и полиартриты	Преимущественно олигоартикулярный
Характер течения	Абортивное	Хроническое рецидивирующее
Внесуставные проявления	Редко – энтезопатии, кожа и слизистые оболочки не вовлечены	Часто – энтезопатии, вовлечение кожи и слизистых оболочек
Ассоциация с HLA B27	Отсутствует/редко	Часто (до 70–90%)

играют стадия ВИЧ-инфекции, величина и характер выборов больных, применяемые критерии диагноза и другие особенности. В крупном исследовании, длившемся 11 лет, частота ПсА при ВИЧ-инфекции не отличалась от таковой в популяции – 0,07% и 0,05% соответственно [22]. По данным британских исследований, псориаз и ПсА возникали преимущественно на 3-й и 4-й стадиях ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ) [14]. Тем не менее ПсА встречается на любой стадии ВИЧ-инфекции и даже может быть ее первым проявлением. У пациентов с имеющимся псориазом нередко происходит обострение заболевания на фоне ВИЧ-инфекции [23]. Данные о связи ПсА и ВААРТ противоречивы. С одной стороны, частота ПсА снижается на фоне ВААРТ [9]. В то же время имеются наблюдения возникновения псориаза и ПсА на фоне ВААРТ в рамках синдрома иммунной реконституции [24]. Отмечено, что рефрактерный к терапии псориаз в сочетании с орофарингеальным кандидозом является маркером количества CD4+-клеток менее 500/мм³, а появление себорейного дерматита, напротив, ассоциируется с высоким содержанием CD4+-клеток [25]. По данным африканских исследователей, тяжесть поражения кожи при ПсА на фоне ВИЧ-инфекции имела обратную корреляцию с выраженностью поражения суставов, а в терминальной стадии артритов практически не наблюдалось [26]. ПсА также рассматривается в качестве предиктора тяжелых инфекционных осложнений (в частности, пневмоцистной пневмонии) и маркера низкого содержания CD4+-клеток. При возникновении ПсА среднее содержание CD4+-клеток составляло 160/мм³ [9].

Клинически ПсА на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется эрозивным деформирующим процессом в суставах, симметричным полиартикулярным типом поражения, тяжелым течением, рефрактерностью к терапии [27]. Наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные суставы, мелкие суставы кистей. Сакроилеит и вовлечение позвоночного столба встречаются относительно редко, тогда как энтезопатии, дактилиты, тендиниты – часто. Из внесуставных проявлений преимущественно встречаются поражения кожи, которые у ВИЧ-положительных пациентов могут быть весьма обширны-

ми, особенно при отсутствии ВААРТ. Более того, многие дерматологические заболевания могут иметь атипичную симптоматику на фоне ВИЧ-инфекции, как, например, кожный псориаз. Высыпания могут располагаться на сгибательных поверхностях конечностей (флексорный псориаз) в отличие от разгибательных при классической форме. Возможно появление толстых сухих чешуек (рупидный псориаз) вместо типичных серебристо-белых. Нередко встречаются каплевидный и эритродермический субтипы. При этом больные с ВИЧ могут иметь одновременно несколько форм псориаза [23, 28, 29]. Вульгарный псориаз в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеет тенденцию к более тяжелому, атипичному, быстро прогрессирующему, рефрактерному к терапии и хроническому рецидивирующему течению. Необходимо заметить, что кожная Т-клеточная лимфома может быть очень схожей с псориазом и, следовательно, ее необходимо включать в круг дифференциально-диагностического поиска у ВИЧ-положительных пациентов [30].

У ряда ВИЧ-инфицированных больных наблюдается клиническая картина недифференцированной спондилоартропатии, которая характеризуется болями в нижнем отделе спины, голеностопных и плечевых суставах, ахиллотендинитом, дактилитом и подошвенным фасциитом. Наблюдается бленнорейная кератодермия, цирциарный баланит и распространенные псориазиформные высыпания. Уевит и поражение осевого скелета встречаются редко. При МРТ-исследовании частыми находками являются синовиты коленных суставов и распространенный полиэнтезит с сопутствующим остеоитом [31].

Ревматоидный артрит (РА) и ВИЧ-инфекция длительное время рассматривались как заболевания, малосовместимые друг с другом до активного внедрения ВААРТ в клиническую практику. Поводом для этого послужили клинические наблюдения, фиксировавшие явную положительную динамику (и даже ремиссию) суставного синдрома у больных РА после их ВИЧ-инфицирования. Полагали, что вирусная деплеция CD4+-клеток снижает аутоиммунную активность, которая необходима для поддержания активного воспалительного процесса в суставах. По этой причине наличие симметричного и в ряде случаев деструктивного полиартрита у больных ВИЧ-инфекцией нередко классифицировали как «ревматоидоподобный» артрит [32]. В эпоху ВААРТ стала общепризнанной возможность наличия «истинного» РА у больных ВИЧ-инфекцией с частотой 0,1–5% [13, 33–36]. В ходе мультицентрового когортного исследования, выполненного французскими авторами, выявлено 46 больных РА в сочетании с ВИЧ-инфекцией. При этом у 23 (64%) пациентов диагноз РА был установлен уже на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции [37]. Считают, что большинство случаев РА развивается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при уровне CD4+ > 200 клеток/мл и неопределяемой вирусной нагрузке. В указанной группе отмечают преобладание мужчин, что связано с гендерными особенностями распространения ВИЧ-инфекции. Средний возраст больных колеблется от 27 до 58 лет с длительностью ВААРТ от 8 мес. до 9 лет [38, 39, 40]. Описано развитие РА в рамках

синдрома иммунной реконституции. В целом клиническая картина РА при ВИЧ-инфекции и без таковой существенно не различается. Стоит отметить, что оценка активности РА по шкале DAS-28 по СОЭ затруднена вследствие повышения уровня данного параметра у ВИЧ-инфицированных пациентов из-за неспецифической гипергаммаглобулинемии, связанной с указанной инфекцией [41].

В 1988 г. впервые опубликованы данные о наличии IgA РФ в низких титрах у ВИЧ-инфицированных лиц, при этом уровень IgM РФ не отличался от такового в популяции [42]. В дальнейшем обнаружено незначительное повышение уровня АЦЦП в крови у ВИЧ-инфицированного лица [43]. По данным R. du Toit и соавт., повышение IgG РФ и АЦЦП выявлено у 47% и 15% ВИЧ-инфицированных соответственно при отсутствии клинической симптоматики РА. На фоне ВААРТ титры РФ и АЦЦП снижались. Среднее значение АЦЦП до ВААРТ было 9,5 мг/л (при норме < 5 мг/л). Через 6 месяцев ВААРТ оно снизилось до 7,65 мг/л пропорционально увеличению содержания CD4+-клеток. Аналогичная динамика прослежена для уровня РФ [44]. В исследовании J.P. Telles и соавт. повышение РФ было выявлено у 7 из 69 человек, наблюдавшихся по поводу ВИЧ-инфекции [45]. Некоторые исследователи расценивают появление аутоантител при ВИЧ как предиктор плохого прогноза [46].

Остеонекроз, как и другие виды поражения костной ткани (остеопения, остеопороз), широко распространен среди ВИЧ-инфицированных больных, что обусловлено как самим заболеванием, так и проводимой антиретровирусной терапией. Наиболее частая локализация асептического некроза – головка бедренной кости, поражение которой (при отсутствии жалоб) было выявлено с помощью магнитно-резонансной томографии у 4% ВИЧ-инфицированных больных. Асептический некроз головки бедра в 40–60% случаев является двусторонним и может сочетаться с остеонекротическим поражением иной локализации (головка плечевой кости, мыщелки бедра, ладьевидные и полулунные кости и т.д.). По мере прогрессирования болезни более чем в 50% случаев возникает необходимость в оперативном лечении – протезировании тазобедренного сустава [47–49].

Клинически ПсА на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется эрозивным деформирующим процессом в суставах, симметричным полиартикулярным типом поражения, тяжелым течением, рефрактерностью к терапии

Поражение костно-суставного аппарата у ВИЧ-инфицированных пациентов также может быть обусловлено септическими осложнениями.

Септический артрит в рамках ВИЧ-инфекции развивается, как правило, у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, или при сопутствующей гемофилии. Основные возбудители – грамположительные кокки, гемофильная палочка, сальмонеллы. Болезнь проявляется острым моноартритом, преимущественно тазобедренного или коленно-

го сустава. У «внутривенных» наркоманов возможно поражение крестцово-подвздошных, грудино-реберных и грудино-ключичных сочленений. Ведущий этиологический агент остеомиелита и пиомиозита – золотистый стафилококк. В целом ВИЧ-инфекция не оказывает существенного влияния на течение септических поражений опорно-двигательного аппарата. Последние, как правило, успешно излечиваются при адекватной антибактериальной терапии и своевременном хирургическом вмешательстве.

Туберкулез – одна из наиболее частых, угрожающих жизни ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций. При этом на долю поражения опорно-двигательного аппарата приходится 2% случаев. Наиболее частая локализация туберкулезного процесса у этих больных – позвоночник, однако могут иметь место признаки остеомиелита, моно- или полиартрита. В отличие от классической болезни Потта туберкулезный спондилит в рамках ВИЧ-инфекции может протекать с атипичной клинической и рентгенологической симптоматикой (слабовыраженные боли, отсутствие вовлечения в процесс межпозвонковых дисков, формирование очагов реактивного костного склероза), что приводит к задержкам в диагностике и своевременном лечении. В связи с этим многие авторы настоятельно рекомендуют включать в план обследования этих больных компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Поражение костно-суставной системы атипичными микобактериями развивается, как правило, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уровень CD-4-лимфоцитов не превышает 100/мм³. Среди возбудителей данной группы преобладают *M. haemophilum* и *M. kansasii* (50% и 25% случаев соответственно). При этом отмечается несколько очагов инфекции, а такие проявления, как узелки, язвы и свищи, наблюдаются у 50% больных [50].

К основным возбудителям микотического поражения суставов у ВИЧ-инфицированных больных относят *Candida albicans* и *Sporotrichosis schenckii*. В южном Китае и странах Юго-Восточной Азии ведущим этиологическим агентом считают диморфный грибок *Penicillium marneffei*. Поражение этим грибом происходит, как правило, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и протекает с лихорадкой, анемией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, острым моно-, олиго- или полиартритом, множественными подкожными абсцессами, формированием кожных язв и свищей, мультифокусным остеомиелитом.

Диагноз инфекции опорно-двигательного аппарата у ВИЧ-инфицированных больных может быть затруднен по следующим причинам: 1) отсутствие лейкоцитоза в периферической крови и в синовиальной жидкости, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции; 2) атипичная локализация поражения; 3) возбудители, выделенные из сустава и из крови, могут быть различными при полимикробной этиологии поражения; 4) проблемы с идентификацией возбудителя при наличии предшествующего лечения антибиотиками; 5) стертость симптоматики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда в клинической картине выходят на передний план признаки поражения других органов и систем [51].

В настоящее время подробные клинические рекомендации по лечению ревматических синдромов на фоне ВИЧ-инфекции отсутствуют. В 2014 г. британскими учеными была опубликована работа, в которой предпринята попытка систематизировать до сих пор разрозненные и нередко противоречащие друг другу данные о безопасности и эффективности применения тех или иных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ревматическими заболеваниями [52]. В соответствии с данными, изложенными в упомянутой публикации, лечение РеА аналогично таковому у ВИЧ-негативных пациентов. Терапия ПсА на фоне ВИЧ-инфекции основывается на иммунном статусе больного и тяжести основного заболевания. Из нестероидных противовоспалительных препаратов применяли преимущественно индометацин, который в некоторых исследованиях блокировал репликацию вируса ВИЧ-1 на 50% *in vivo* [53]. Сульфасалазин также может быть включен в схему лечения с учетом его положительного эффекта не только на течение самого РЗ, но и ВИЧ-инфекции [54]. По некоторым данным, гидроксихлорохин способствует снижению величины вирусной нагрузки, подавляет репликацию вируса *in vivo*, хорошо переносится ВИЧ-инфицированными пациентами [55]. В эпоху до ВААРТ были смертельные случаи от оппортунистических инфекций при использовании метотрексата [3], в настоящее время имеются данные о его безопасном и эффективном применении у больных ПсА на фоне контролируемой ВИЧ-инфекции [24]. Поражение суставов и кожи при РеА и ПсА у ВИЧ-инфицированных больных хорошо поддается лечению этретинатом (0,5–1 мг/кг/сут) [56], но этот препарат из-за возможных побочных эффектов не является терапией выбора и должен применяться с осторожностью. Короткие курсы глюкокортикоидов при ВИЧ-инфекции относительно безопасны и эффективны, но при их использовании возрастает риск как инфекционных, так и метаболических осложнений, включая остеопороз. Другие иммуносупрессивные препараты (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклоспорин) применяли в течение короткого периода времени без возникновения каких-либо неблагоприятных реакций. Более длительное их назначение повышает риск инфекций и новообразований. Циклофосфамид и агрессивная химиотерапия крайне нежелательны для использования, хотя есть данные об их применении по жизненным показаниям.

Накапливается мировой опыт успешного применения ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) – инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба у ВИЧ-инфицированных больных с ПсА, РА и другими РЗ. В проспективном исследовании Е. J. Sereda и соавт. показана эффективность и безопасность применения иФНО- α у 8 больных РА и серонегативной спондилоартропатией при соблюдении следующих условий: а) количество CD4+-клеток более 200/мл, б) вирусная нагрузка менее 60 000 копий/мм³ [57].

По данным S. Wangsirichagoon и соавт., в результате применения вышеуказанных иФНО- α у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными воспалительными заболеваниями суставов значимого нарастания числа серьезных инфекций, по сравнению с таковым при РА без ВИЧ,

не наблюдали. Риски развития серьезных инфекций также значимо не различались в зависимости от исходной вирусной нагрузки [58]. По мнению M. Carroll и соавт., применение иФНО- α у больных РА с ВИЧ может рассматриваться как эффективное и безопасное до тех пор, пока инфекция находится под контролем с помощью ВААРТ [59].

Ритуксимаб ранее применяли с хорошим эффектом у ВИЧ-инфицированных больных при развитии у них болезни Кастлемана и лимфомы, но с риском реактивации саркомы Капоши [60]. Тем не менее такие инфекции, как пневмоцистная пневмония и криптококкоз, были описаны у больных РА, получавших ритуксимаб и не имевших ВИЧ. В одном наблюдении была продемонстрирована эффективность и безопасность устекинумаба [61].

В большинстве случаев иммуносупрессивную терапию следует инициировать только при условии контроля за ВИЧ-инфекцией, а именно при количестве CD4+-клеток больше 350/мл без вирусной нагрузки на фоне ВААРТ. Снижение уровня CD4+-клеток или увеличение вирусной нагрузки должно послужить сигналом для пересмотра терапии. В процессе лечения необходим мониторинг возможных оппортунистических инфекций [62]. Есть данные об эффективности антиретровирусной терапии в лечении ПсА на фоне ВИЧ-инфекции [63, 64]. Фототерапия может как снизить количество псориазических высыпаний, так и усилить репликацию вируса, способствовать прогрессии заболевания, повысить риск рака кожи.

Для применения у больных РА и ВИЧ-инфекцией весьма неплохие перспективы имеются у тофацитиниба. По данным американских авторов, таргетная ингибция янус-киназ предполагает селективный, мощный и оригинальный механизм для подавления репликации ВИЧ-1 в лимфоцитах и макрофагах, репликации ВИЧ-1 с лекарственной устойчивостью и реактивации латентного ВИЧ-1 и имеет потенциал для восстановления иммунологической среды у ВИЧ-инфицированных индивидуумов [65].

Стоит заметить, что ВААРТ обладает относительно широким спектром неблагоприятных реакций. Следовательно, при назначении любой терапии пациенту, получающему ВААРТ, следует помнить о совместимости препаратов. Практически все известные взаимодействия антиретровирусных и иных препаратов представлены на сайте www.hiv-druginteractions.org.

Таким образом, в современных условиях продолжают накапливаться знания об особенностях течения поражения суставов и другой ревматической патологии на фоне ВИЧ-инфекции и ВААРТ. Однако с учетом довольно высокой распространенности ВИЧ в популяции, частой встречаемости суставного синдрома на фоне данной инфекции по-прежнему сохраняются определенные сложности в диагностике и выборе тактики лечения этих больных. Клиницисту всегда следует помнить о существовании этого грозного заболевания, часто скрывающегося под масками других ревматических синдромов и изменяющего классическое течение известных болезней.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Данные на сайте: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs360/ru>.
- Данные на сайте: www.aids-centr.perm.ru.
- Duvic M, Johnson TM, Rapini RP et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol*, 1987, 123: 1622–32.
- Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, Aguilar JL. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*, 1988, 85(1): 59–64.
- Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(5): 799–806.
- Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015 Apr, 29(2): 244–58.
- Chiochanwisawakit P, Koolvisoot A, Ratanasuwan W, Suwanagool S. Prevalence of rheumatic disease in HIV infected Thai patients. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(12): 1775–81.
- Reveille JD. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 10th edition. Eds. GS Firestein, RC Budd, G Sherin, JB McInnes, JR O'Dell. Elsevier, Philadelphia. 2017: 1929–1942.
- Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003, 17: 265–287.
- Hochberg MC, Fox R, Nelson KE, Saah A. HIV infection is not associated with Reiter's syndrome: data from the Johns Hopkins Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 1990, 4(11): 1149–51.
- Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC. Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome. Data from three large cohort studies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992, 18(1): 267–276.
- Monteagudo I, Rivera J, Lopez-Longo J. AIDS and rheumatic manifestations in patients addicted to drugs. An analysis of 106 cases. *J Rheumatol*, 1991, 18: 1038–41.
- Marquez J, Restrepo CS, Candia L. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol*, 2004, 31: 741–6.
- Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull*, 2012, 103(1): 203–21.
- Njobvu P, McGill P. Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia. *J Rheumatol*, 2005, 32: 1299–1304.
- Medina F, Jara LJ, Miranda JM, et al. Successful outcome in HIV patients with Reiter's syndrome treated with bromocriptine. *Arthritis Rheum*, 1993, 36: 727–8.
- Calabrese LH, O'Connell M, Kelley DM, et al. A longitudinal study of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The influence of rheumatic symptoms on the natural history of retroviral infections. *Arthritis Rheum*, 1991, 34: 257–63.
- Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum*, 1990 Oct, 33(10): 1574–8.
- Scott C, Brand A, Natha M. Reactive arthritis responding to antiretroviral therapy in an HIV-1-infected individual. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(5): 373–4.
- Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS – is the association real? *J Rheumatol*, 1993 Apr, 20(4): 678–85.
- Buskila D, Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis*, 1990 Mar-Apr, 12(2): 223–35.
- Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35(3): 166–74.
- Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care & Stds*, 2000, 14: 239–46.
- Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31: 372–375.
- Rieger A, Minsue Chen T, Cockerell CJ. Cutaneous Manifestations of HIV Infection and HIV-related Disorders. In: *Dermatology*, 3rd ed. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Elsevier, Amsterdam. 2012: 1285–1302.
- Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol*, 2000, 27(7): 1699–702.
- Castillo RL, Racaza GZ, Roa FD. Ostraceous and inverse psoriasis with psoriatic arthritis as the presenting features of advanced HIV infection. *Singapore Med J*, 2014, 55(4): e60–3.
- Montazeri A, Kanitakis J, Bazex J. Psoriasis and HIV infection. *Int J Dermatol*, 1996, 35: 475–9.
- Bartlett BL, Khambaty M, Mendoza N, et al. Dermatological management of human immunodeficiency virus. *Skin Therapy Lett*, 2007, 12: 1–3.
- Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features and management. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10: 470–478.
- Adizie T, Moots RJ, Hodgkinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016, 16: 100.
- Rosenberg ZS, Norman A, Solomon G. Arthritis associated with HIV infection: radiographic manifestations. *Radiology*, 1989, 173(1): 171–6.
- Kole AK, Roy R, Kole DC. Musculoskeletal and rheumatological disorders in HIV infection: Experience in a tertiary referral center. *Indian J Sex Transm Dis*, 2013 Jul, 34(2): 107–12.
- Ouédraogo DD, Ntsiba H, Tiendrébéogo Zabsonré J et al. Clinical spectrum of rheumatologic diseases in a department of rheumatology in Ouagadougou (Burkina Faso). *Clin Rheumatol*, 2014, 33(3): 385–9.
- Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Auto-immune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(8): 850–7.
- Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, et al. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(5): 396–400.
- Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS*, 2017, 31(15): 2159–2166.
- Stein CM, Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe. *J Rheumatol*, 1996, 23(3): 506–11.
- Azeroual A, Harmouche H, Benjlili L et al. Rheumatoid arthritis associated to HIV infection. *Eur J Intern Med*, 2008 Oct, 19(6): e34–5.
- Siva C, Brasington RD. Worsening of arthritis with antiretroviral therapy: the coexistence of rheumatoid arthritis and human immunodeficiency virus infection revisited. *J Clin Rheumatol*, 2001 Feb, 7(1): 42–6.
- Ndakotsu MA, Salawu L, Durosini MA. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status in HIV-infected patients. *Niger J Med*, 2009, 18(2): 208–10.
- Jackson S, Tarkowski A, Collins JE, et al. Occurrence of polymeric IgA rheumatoid factor in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Immunol*, 1988, 8: 390–6.
- Silva AF, Matos AN, Lima AMS, et al. Valor diagnóstico do anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*, 2006, 46: 174–80.
- du Toit R, Whitelaw D, Taljaard JJ, et al. Lack of specificity of anticytic citrullinated peptide antibodies in advanced human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol*, 2011, 38: 1055–60.
- Telles JP, Azevedo Grande M, Jurgensen A, et al. Rheumatic manifestations in Brazilian patients with AIDS. *Acta Reumatol Port*, 2014, 39: 143–5.
- Massabki PS, Accetturi C, Nishie IA, et al. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS*, 1997, 11: 1845–50.
- Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS*, 2003, 17: 1–9.
- Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe G.O., et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 739–748.
- Mehsen-Cêtre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(1): 29–33.
- Belzunegui J, Santisteban M, Gorordo M, et al. Osteoarticular mycobacterial infections in patients with the human immunodeficiency virus. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22: 343–345.
- Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20: 92–99.
- Newton L, van Halsema C, Snowden N. HIV and rheumatology: a practical guide. ARUK Topical Reviews, Issue 5, Autumn, 2014.
- Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett*, 1995, 360: 85–88.
- Njobvu PD, McGill PE. Sulphasalazine in the treatment of HIV related spondyloarthropathy. *Br J Rheumatol*, 1997, 36: 403–404.
- Chiang G, Sassaroli M, Louie M, et al. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther*, 1996, 18: 1080–1092.
- Louthrenoo W. Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate: report of 2 cases. *J Rheumatol*, 1993, 20: 1243–1246.
- Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 710–712.
- Wangsirachoen S, Ligon C, Gedimintas L et al. Rates of Serious Infections in HIV-Infected Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Concomitant Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res*. 2017, 69(3): 449–452.
- Carroll MB, Fields JH, Clerc PG. Rheumatoid arthritis in patients with HIV: management challenges. *Open Access Rheumatol*, 2016, 8: 51–59.
- Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood*, 2003, 102(8): 2786–8.
- Papazios V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV. *J Dermatolog Treat*, 2012, 23(6): 398–9.
- Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75(10): 1093–8.
- Duvic M, Crane MM, Conant M, et al. Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol*, 1994, 130: 447–451.
- Fischer T, Schworer H, Vente C, et al. Clinical improvement of HIV-associated psoriasis parallels a reduction of HIV viral load induced by effective antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, 13: 628–629.
- Gavegnano C, Detorio M, Montero C et al. Ruxolitinib and tofacitinib are potent and selective inhibitors of HIV-1 replication and virus reactivation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 1977–86.