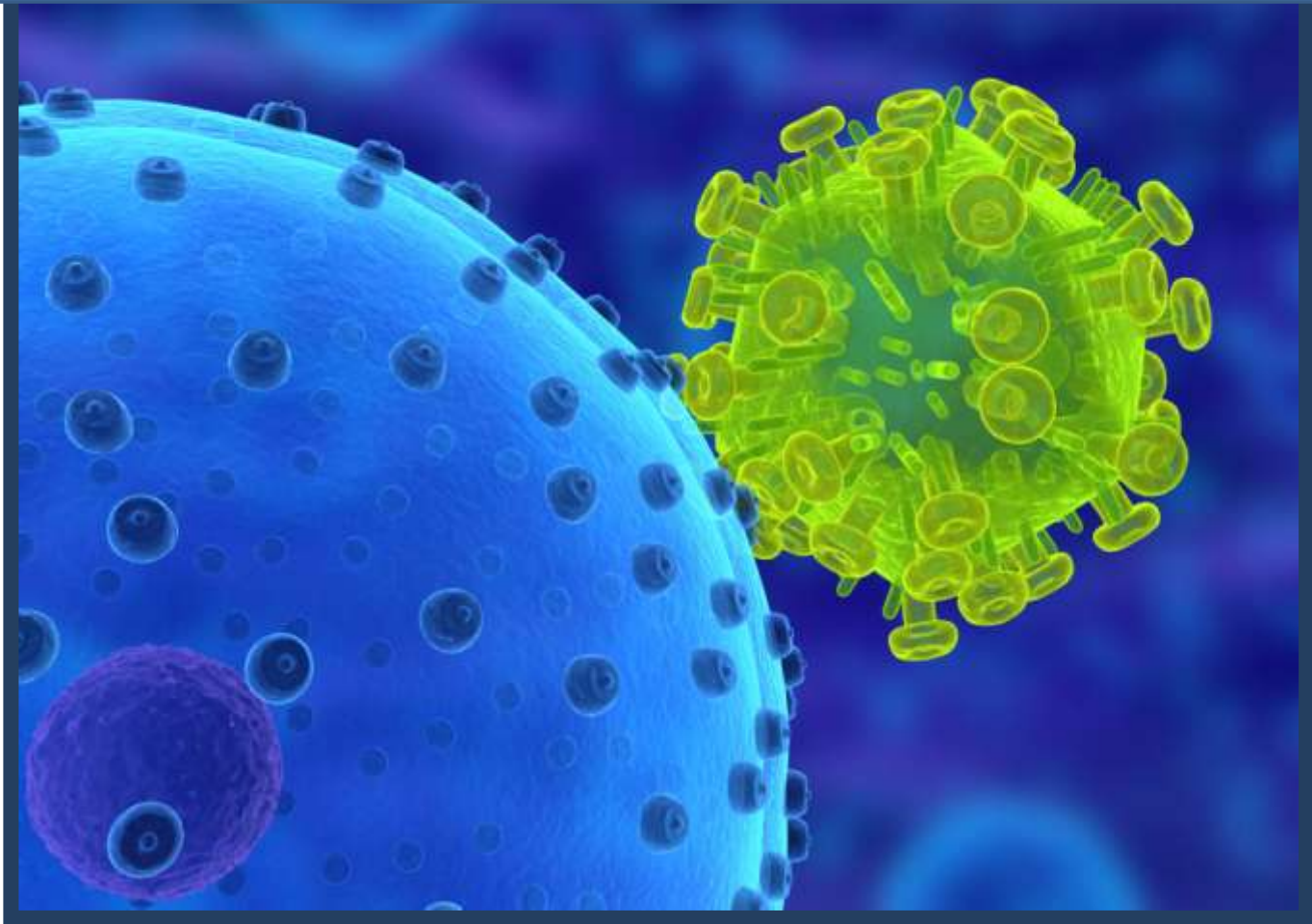


**В.Д. Москалюк
С.Р. Меленко**

ВІЛ-інфекція/СНІД



ЧЕРНІВЦІ, 2012

В.Д. Москалюк, С.Р. Меленко

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД

Чернівці, 2012

УДК
ББК

А

Рецензенти: Б.М. Дикий – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри інфекційних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету;

К.Л. Сервецький – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського національного медичного університету;

М.Д. Чемич – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Сумського державного медичного університету;

А **ВІЛ-інфекція/СНІД** / В.Д. Москалюк, С.Р. Меленко. – Чернівці: Видавництво Буковинського державного медичного університету, 2012. – 190 с.

На підставі клінічного досвіду та багаторічних спостережень, аналізу літератури на сучасному рівні викладені етіологія, епідеміологія, клініка, діагностика, диференційна діагностика, лікування ВІЛ-інфекції. Наведені дані про роль супутньої ендотеліальної дисфункції та кріоглобулінемії при ВІЛ-інфекції, сучасні уявлення про імунний статус та лікувальні заходи.

Монографія адресована інфекціоністам, лікарям загальної практики, сімейної медицини, терапевтам, епідеміологам, науковцям, а також студентам старших курсів медичних вузів, інтернам і лікарям-курсантам.

Рекомендовано до видання вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол № від)

ISBN

Москалюк В.Д., Меленко С.Р., 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ПЕРЕДМОВА.....	5
1. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ.....	6
1.1. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД – СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ.....	6
1.2. ВІДКРИТТЯ ЗБУДНИКІВ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	11
1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ	12
1.4. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	19
1.5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.....	24
1.6. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ У ВІДПОВІДНОСТІ ЗІ СТАДІЯМИ ЗАХВОРЮВАННЯ	30
1.7. ОСНОВНІ ОПОРТУНІСТИЧНІ ІНФЕКЦІЇ	36
1.7.1. ПРОТОЗОЙНІ ІНВАЗІЇ.....	36
1.7.2. ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНІ ГРИБКАМИ	45
1.7.3. БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ.....	61
1.7.4. ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ	69
1.7.5. ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ.....	77
1.7.6. ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....	82
1.8. ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	90
1.9. ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ ВААРТ.....	98
2. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІНІЦІЙОВАНІ ВІЛ ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ І ГЕМОСТАЗУ.	109
2.1. МЕХАНІЗМИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ.....	109
2.2. КРІОГЛОБУЛІНИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ІМУННУ ВІДПОВІДЬ І КЛІТИНИ КРОВІ ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ	118
3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ НА ВІЛ- ІНФЕКЦІЮ/СНІД ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ... 129	129
3.1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД	130
3.2. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД.....	153
3.3. КРІОПАТІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД.....	173
3.4. РЕЗЮМЕ.....	185
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АРТ – антиретровірусна терапія
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ІЗК – ідіопатична змішана кріоглобулінемія
ІЛ – інтерлейкін
ІФА – імуноферментний аналіз
ІФН – інтерферони
 α -ІФН – інтерферон альфа
 β -ІФН – інтерферон бета
 γ -ІФН – інтерферон гамма
КГ – кріоглобуліни
КГЕ – кріоглобулінемія
МФ – макрофаги
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
ФНП- α – фактор некрозу пухлин альфа
ФВ – фактор Віллебранда
ХГС – хронічний гепатит С
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
CD – кластер диференціювання
CMV – цитомегаловірус
EBV – вірус Епштейна-Барр
gp120 – глікопротеїн 120
gp24 – глікопротеїн 24
HBV – вірус гепатиту В
HCV – вірус гепатиту С
HSV $\frac{1}{2}$ – віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів
IgA, M, G – імуноглобуліни класу А, М, G

ПЕРЕДМОВА

Проблема ВІЛ-інфекції сьогодні стосується кожного. Вірус не обирає людей за соціальним станом, способом життя та звичками і може потрапити в організм будь-якої людини. Україна займає одне з перших місць серед країн Європи за кількістю ВІЛ-інфікованих. Швидке поширення ВІЛ-інфекції відбулося в результаті соціально-економічної кризи останнього десятиріччя, в результаті якої створились сприятливі умови для цього. Соціальні негаразди, що супроводжують економічний спад, стали причиною різкого збільшення кількості людей, які вживають ін'єкційно наркотики та поширення комерційного сексу.

Проблема поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу викликає занепокоєння української та світової спільноти і визначена урядом України як пріоритетний напрямок соціальної політики. На подолання епідемії спрямовані зусилля уряду, зокрема Міністерства охорони здоров'я України, неурядових організацій та громадськості. Важливим кроком у подоланні епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу є визначений комплекс заходів, спрямований на виявлення, профілактику та лікування ВІЛ-інфекції.

Безліч видань присвячено висвітленню даної проблеми. Проте багато аспектів і досі залишаються невирішеними. Одним із них є діагностування та лікування хворих на ВІЛ-інфекцію із супутніми патологічними станами, зокрема супутніми ендотеліальною дисфункцією та кріоглобулінемією, які значною мірою впливають на стан пацієнта, перебіг хвороби та її завершення.

Все вищезгадане спонукало і визначило необхідність публікації даного видання. В монографії описані основні питання клініки, діагностики, лікування ВІЛ-інфекції та висвітлені основні наукові здобутки останніх років. Використано наш клінічний досвід обстеження та лікування пацієнтів із супутніми хворобами, висвітлені матеріали власних досліджень.

Висловлюємо щирі сподівання, що дана монографія буде корисною та цікавою і стане на допомогу лікарям в практичній діяльності.

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

1.1. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД – СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Навряд чи в світі знайдеться патологія, що привертала б до себе стільки уваги, як ВІЛ-інфекція та СНІД. Особливої гостроти проблемі надає передусім те, що хворіють переважно молоді люди (В.П. Малий, 2009; Р.Г. Процюк та співавт., 2009). В Україні, на жаль, склалась критична ситуація внаслідок постійного росту кількості ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД. Надзвичайно швидке зростання чисельності ВІЛ-інфікованих у нашій країні відбувається починаючи з 1994 р. Україна перебуває в епіцентрі епідемії ВІЛ-інфекції у Східній Європі: кількість зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфікування майже вдвічі перевищує відповідний показник для Західної Європи і майже в 14 разів – Центральної Європи. Викликають стурбованість високі темпи поширення цієї інфекції не тільки у групах ризику, але й серед так званих благополучних верств населення (А.М. Щарбінська та співавт., 2001).

За прогнозом Світового Банку та МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні» у 2014 році загальна кількість ВІЛ-інфікованих за оптимістичним сценарієм становитиме 479 тис. осіб (1,9 % населення віком 15-49 років), а за песимістичним – 820 тис. осіб (3,5 % населення зазначеного віку). У 2014 р. прогнозована тривалість життя скоротиться внаслідок впливу епідемії на 2-4 роки для чоловіків та 3-5 років для жінок (М.А. Андрейчин, 2008). Дані, що періодично наводяться в офіційній статистиці про кількість виявлених інфікованих і хворих на СНІД, є лише верхівкою айсберга. Зараз можна говорити про пандемію СНІДу (А.М. Щарбінська та співавт., 2009). На сьогодні актуальним залишається пошук надійних прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії тощо.

ВІЛ-інфекція повільно та неухильно проникла з початкових осередків у Центральній Африці та США й поширилась по всій земній кулі. Перші хворі на

СНІД виявлені в США у 1981 р. (з них 7 померли), а в 2009 р. інфіковано вже понад 42 млн осіб (Н.Д. Ющук, П.Г. Филлипов, 2004). За оціночними даними ВООЗ, на початок теперішнього століття у світі нараховувалося більше 40 млн ВІЛ-інфікованих (з них майже 3 млн дітей), померло більше 16 млн хворих. Кожного дня у світі інфікується близько 16 000 осіб і половина з них молоді люди (14-25 років). Очікується, що в ХХІ столітті на планеті кожен сотий чи навіть п'ятидесятий мешканець буде заражений ВІЛ. Важко собі уявити руйнівні наслідки ВІЛ-пандемії при нинішньому житті та у віддаленому майбутньому. Лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД потребує великих матеріальних витрат (лікування одного хворого коштує від 5 до 20 тис. доларів США на рік), що важким тягарем лягає на бюджет будь-якої країни.

Протягом останнього часу Україна, разом з Російською Федерацією та Естонією, займає одне з провідних місць серед країн Східної Європи за темпами зростання кількості ВІЛ-інфікованих осіб (Г.Г. Онищенко, 2006). Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи та Співдружності Незалежних Держав. Сучасний стан розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в країні характеризується широким поширенням ВІЛ серед різних контингентів населення, в першу чергу серед осіб, які відносяться до груп високого ризику інфікування; нерівномірним поширенням ВІЛ-інфекції по різних територіях України; зміною домінуючих шляхів передачі ВІЛ; переважним ураженням осіб працездатного віку.

За період 1987 – 2011 рр. в Україні офіційно зареєстровано 202 787 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 46 300 випадків захворювання на СНІД та 24 626 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом. Масштаби епідемії ВІЛ-інфекції поступово зростають – починаючи з 1999 р., кількість офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції щороку постійно збільшується. У 2011 р. в країні офіційно зареєстровано 21 177 нових випадків ВІЛ-інфекції (46,2 на 100 тис. населення) – це найвищий показник за весь період спостереження за ВІЛ-інфекцією в Україні з 1987 р. (рис. 1).

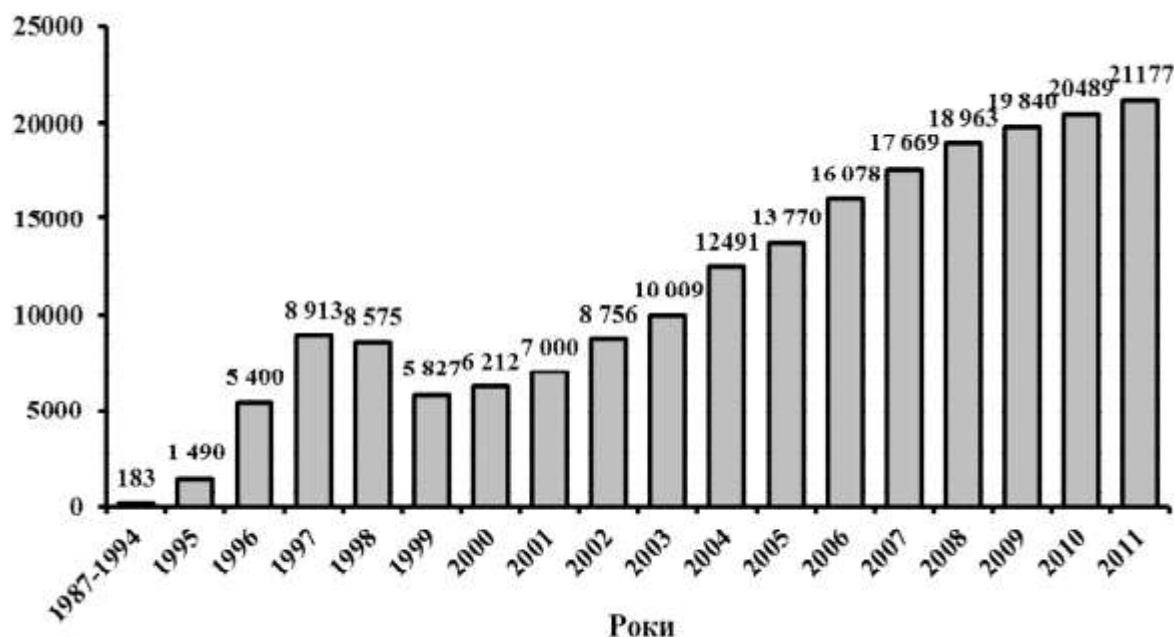


Рис. 1. Динаміка офіційно зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України по роках за період 1987 – 2011 рр.

В межах окремих регіонів епідемія концентрується у містах – 77,1% нових випадків ВІЛ-інфекції в 2011 р. було зареєстровано саме серед міського населення, в той же час частка вперше зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції серед сільського населення збільшується дуже повільно (з 2007 р. по 2011р.: 21,8%; 21,0%; 21,0%; 23,5%; 22,9%, відповідно).

У статевовіковій структурі нових випадків ВІЛ-інфекції переважають особи віком 25-49 років, частка яких поступово зростає (з 2007 р. по 2011р.: 62,8%; 62,5%; 63,8%; 64,8%; 66,3%, відповідно) (рис. 2), та чоловіки, питома вага, яких має тенденцію до зменшення (з 2007 р. по 2011р.: 56,2%; 55,4%; 55,1%; 56,4%; 54,5%, відповідно).

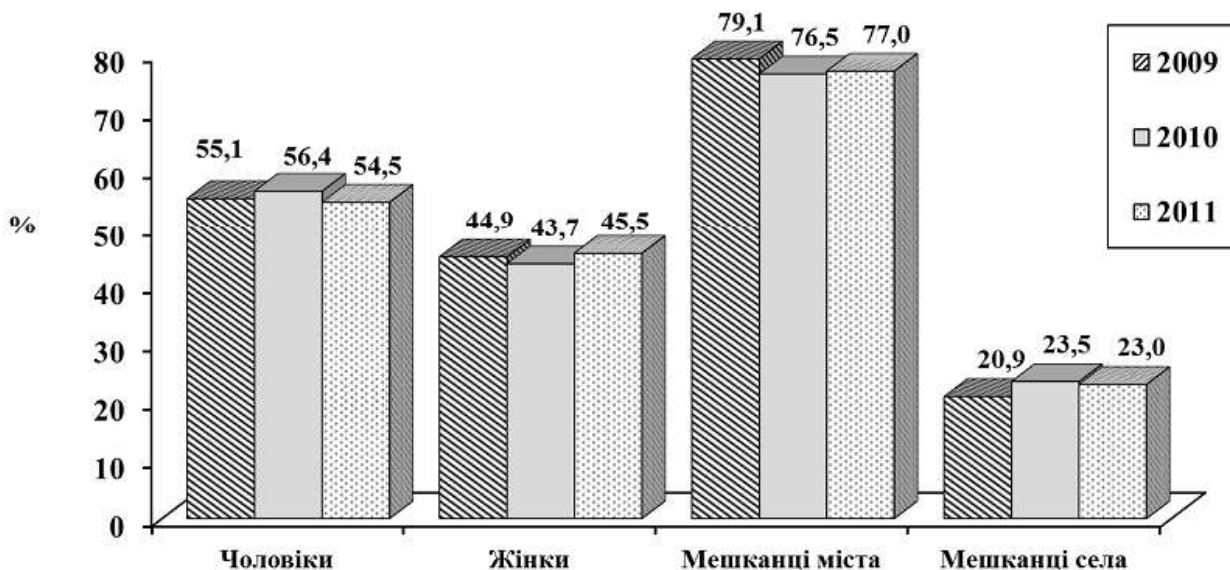


Рис. 2. Розподіл офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих громадян України за статтю та місцем проживання, %

Згідно офіційних даних, у 2011 р. кожного дня у 58 осіб встановлювався діагноз ВІЛ-інфекція, у 25 осіб – діагноз СНІД, а 10 осіб помирало від захворювань, зумовлених СНІДом. Кількість хворих на СНІД в країні збільшувалася до 2006 р., включно. Вперше у 2007 р. було зареєстровано деяке зниження захворюваності на СНІД (з 10,1 на 100 тис. населення у 2006 р. до 9,8 на 100 тис. населення у 2007 р.). У 2008 – 2009 рр. вдалося утримати ці показники на рівні 9,5 та 9,7 на 100 тис. населення, проте в 2010 р. та в 2011 р., цей показник збільшився до 12,8 та 20,1 на 100 тис. населення, відповідно. Збільшення показників захворюваності на СНІД у 2010 – 2011 рр. може бути деякою мірою обумовлено впливом наказу МОЗ України від 12.07.2010 р. № 551 “Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків”, де дефініція “СНІД” визначається відповідно до Клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції ВООЗ 2006 р. та включає діагноз як “туберкульоз легеневий”, так й “туберкульоз позалегенеєвий”. Необхідно зважити й на те, що в останні роки відмічається все більша кількість ВІЛ-інфікованих осіб, виявлених через наявність клінічних показань. За результатами сероепідмоніторингу, у 2011 р. понад 22% від усіх позитивних результатів було виявлено серед осіб, обстежених за клінічними показаннями. У ряді регіонів цей

показник ще вищий. В Україні в 2011 р. діагноз ВІЛ-інфекції та СНІДу встановлено одночасно в 4 076 (понад 44%) випадків з 9 189 нових випадків СНІДу, зареєстрованих протягом звітного року, відповідно, у 5 113 осіб, які перебували під диспансерним спостереженням, було діагностовано ІV клінічну стадію хвороби – СНІД. Найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в Україні, як і раніше, залишається туберкульоз, який виявлено в 5 745 (62,5%) випадках з 9189 нових випадків СНІДу (табл. 1).

Таблиця 1

СНІД-індикаторні захворювання

Назва показника	Узято під нагляд протягом 2011 р. з уперше в житті встановленим діагнозом		Перебуває під наглядом на 01.01.2012 р. з діагнозом ВІЛ-інфекція (незалежно від стадії інфікування)
	ВІЛ-інфекція (незалежно від стадії інфікування)	СНІД	
СНІД-індикаторні захворювання (СНІД)	4 076	9 189	18 751
у тому числі:			
туберкульоз легеневої	2 170	4 256	7 925
туберкульоз позалеганевий	580	1 489	3 292
інфекції, викликані <i>M. kansasii</i> , поширені або позалеганеві	1	1	5
інші захворювання, спричинені мікобактерією, крім <i>M. tuberculosis</i> , поширені або позалеганеві	1	31	36
бактеріальні інфекції, множинні чи рецидивуючі	203	486	1 276
сальмонельозна септицемія, рецидивуюча, крім спричиненої <i>S. typhimurium</i>	0	0	55
CMV-інфекція у хворих з ураженням внутрішніх органів крім печінки, селезінки чи лімфатичних вузлів	16	148	138
CMV-реніт з втратою зору	10	21	39
герпетична інфекція з хронічними виразками, що не виліковуються протягом 1 місяця, або з ураженням бронхів, легень, стравоходу	127	184	622
прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія	43	58	344
кандидоз трахеї, бронхів або легень	64	191	514
кандидоз стравоходу	124	344	555
криптококоз, позалеганевий	16	29	42
гістоплазмоз, поширений або позалеганевий	0	0	0
кокцидіомікоз, поширений або позалеганевий	1	1	1
пневмоцистна пневмонія	84	256	374
криптоспоридіоз з діареєю тривалістю понад 1 місяць	1	1	6
токсоплазмоз мозку	107	192	317
ізоспороз з діареєю, що триває понад 1 місяць	0	0	0
опортуністичні інфекції нествановленої етіології	45	97	247
повторні пневмонії	59	140	261
саркома Капоші	20	36	110
лімфома Беркітта	4	10	15
лімфома імунобластна	21	29	38
лімфома мозку (первинна)	12	22	76
цервікальний інвазивний рак	13	37	110
лімфома нествановленого походження	12	75	41
енцефалопатія, пов'язана з ВІЛ	80	275	598
лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія	6	3	7
синдром виснаження, обумовлений ВІЛ (слім-хвороба, схуднення)	169	447	822
CD4 < 200/мкл без наявності СНІД-індикаторних хвороб (у дорослих)	85	321	781
CD4 < 20 % без наявності СНІД-індикаторних хвороб (у дітей < 18 місяців)	1	3	25
CD4 < 15 % без наявності СНІД-індикаторних хвороб (у дітей > 18 місяців)	1	6	79

Смерть безпосередньо від захворювань, зумовлених СНІД вже стала реальною загрозою для тисяч ВІЛ-інфікованих мешканців України: 2011 р. від захворювань, зумовлених СНІДом, померло 3 736 осіб, у тому числі 22 дитини.

Показник смертності від хвороб, зумовлених СНІДом, у 2011 р. виріс у порівнянні з попередніми роками і склав 8,2 на 100 тис. населення; в попередні шість років він становив 4,6; 5,2; 5,4; 5,8; 5,6; 6,8 на 100 тис. населення, відповідно (В.Ф. Марієвський та співавт., 2012).

1.2. ВІДКРИТТЯ ЗБУДНИКІВ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Перші випадки СНІДу були зареєстровані в США. Влітку 1981 р. була опублікована доповідь Центру з контролю захворюваності з описом 5 випадків пневмоцистної пневмонії і 26 випадків саркоми Капоші у раніше здорових гомосексуалістів з Лос-Анджелеса і Нью-Йорка. Протягом наступних кількох місяців випадки СНІДу зареєстровані серед ін'єкційних наркоманів обох статей, а незабаром після цього у осіб, які перенесли переливання крові, особливо у хворих на гемофілію. Спочатку до групи ризику помилково віднесли вихідців з Гаїті, оскільки поширеність цього захворювання серед них на той момент була особливо велика. Епідеміологічні дослідження серед гаїтян які імігрували до США, так і серед тих, які проживають на батьківщині показали, що на СНІД хворіють особи і гомосексуальної, і гетеросексуальної орієнтації. Більш того, на Гаїті, як і в Західній, Екваторіальній і Південній Африці та інших країнах, що розвиваються, останні переважають. Після того як були охарактеризовані групи хворих на СНІД, стало ясно, що причина захворювання – інфекція, що передається статевим шляхом, а також з кров'ю та її компонентами.

ВІЛ вперше був виділений у 1983 р. з культури клітин хворого з персистуючою генералізованою лімфаденопатією (M. Essex et al., 1983; R.S. Gallo et al., 1983), а в 1984 р. встановлено, що цей вірус є збудником СНІДу (F. Barré-Sinoussi et al., 1983; M. Popovic et al., 1984). До того як ВІЛ отримав сучасну назву, він називався по різному: вірус, асоційований з лімфаденопатією (LAV), Т-лімфотропний вірус людини (HTLV) типу 3, СНІД-асоційований ретровірус (ARV). У 1985 р. розроблений чутливий метод діагностики ВІЛ-інфекції за допомогою ІФА. Це дозволило оцінити поширеність ВІЛ-інфекції в США серед гомосексуалістів та

ін'єкційних наркоманів, а також серед донорів крові, новобранців, військовослужбовців, людей, які подали заяву в Корпус робочих місць або звернулися до деяких лікарень. Виявлення антитіл до ВІЛ у поєднанні з визначенням числа лімфоцитів CD4 у крові хворих (як показника імуносупресії) показало, що прояви ВІЛ-інфекції дуже різноманітні: від безсимптомного носійства до розгорнутої картини СНІДу.

У перші роки після виявлення епідемії СНІДу, лікування ВІЛ-інфікованих людей здійснювала лише невелика група лікарів у кількох клініках, в основному, розташованих у великих містах на північно-східному і західному узбережжях США. Сьогодні вже не викликає сумнівів, що кожен лікар повинен вміти розпізнавати ВІЛ-інфекцію, мати уявлення про принципи обстеження і ведення таких хворих. Сімейним лікарям, терапевтам, акушерам, гінекологам, педіатрам, хірургам і лікарям інших спеціальностей все частіше доводиться стикатися з ВІЛ-інфікованими, які потребують лікування захворювань, як пов'язаних, так і не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією.

Небувале зростання числа ВІЛ-інфікованих у всьому світі призвело до лавиноподібного накопичення інформації про будову і цитопатичну дію ВІЛ, про імунні порушення при ВІЛ-інфекції, про лікування і профілактику супутніх опортуністичних інфекцій, а також до активного пошуку вакцин проти ВІЛ.

1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

У всьому світі більшість випадків СНІДу сьогодні викликано ВІЛ-1. Кількість інфікованих ВІЛ-1 на земній кулі перевищує 40 млн осіб, більшість з них живе в Азії, Західній, Екваторіальній і Південній Африці і Південній Америці (А.М. Щербінська та співавт., 2002). Не викликає сумнівів, що перебіг ВІЛ-інфекції залежить від властивостей як збудника, так і макроорганізму.

Перебіг ВІЛ-інфекції відрізняється непостійністю. В одних людей інфекція прогресує швидко, в інших повільно навіть при зараженні від одного і того джерела (Liu SL et al., 1997). У деяких ВІЛ-інфікованих число лімфоцитів CD4 не знижується

і СНІД не розвивається протягом 7 і більше років у таких осіб (їх близько 5%). У таких випадках тривалий непрогресуючий перебіг інфекції. В деяких випадках виявлені дефектні віруси з ослабленою здатністю до реплікації (F. Kirchhoff et al., 1995). Однак у більшості ВІЛ-інфікованих вірус активно реплікується, а відмінності у швидкості розвитку імунодефіциту пояснюються особливостями макроорганізму. Із з'ясуванням цих особливостей, в тому числі генетичних факторів і механізмів імунного захисту, пов'язують перспективи подальшого вивчення патогенезу ВІЛ-інфекції та створення методів імунотерапії та профілактики.

ВІЛ відноситься до сімейства ретровірусів, підродина лентівірусів. Лентівіруси викликають хронічний перебіг інфекції з тривалим латентним періодом, персистуючою репродукцією вірусу і ураженням ЦНС. Збудники типових лентівірусних інфекцій: вірус віспи, що викликає захворювання у овець; вірус імунодефіциту мавп і вірус котячого імунодефіциту. За допомогою електронної мікроскопії показано, що ВІЛ-1 і ВІЛ-2 мають подібну структуру. Однак, у них є і відмінності за молекулярною масою білків і деякими додатковими генами. Філогенетично ВІЛ-2 ближчий до вірусу імунодефіциту мавп, що виявлений у мангобеїв, ніж до ВІЛ-1. Припускають, що у людей, інфекція, викликана ВІЛ-2, з'явилася в результаті зараження від мавп. Реплікація як ВІЛ-1, так і ВІЛ-2 відбувається в лімфоцитах CD4; обидва віруси викликають СНІД, хоча у інфікованих ВІЛ-2, перебіг зазвичай легший.

МОРФОЛОГІЯ ВІЛ

Діаметр ВІЛ-1 становить 100 нм. Зовні вірус оточений ліпідною мембраною, в яку вбудовані 72 глікопротеїдних комплекси. Кожен з цих комплексів утворений трьома молекулами поверхневого глікопротеїду (gp120) і трьома трансмембранними глікопротеїдами (gp41). Зв'язок між gp120 та gp41 досить слабкий, і поверхневий глікопротеїд може спонтанно від'єднуватися від вірусу. Тому gp120 виявляється в сироватці (Oh SY et al., 1992), а також лімфоїдній тканині ВІЛ-інфікованих (I. Sunila et al., 1997). При відбрунькуванні ВІЛ від клітини її мембранні білки, у тому числі

HLA класів I і II, і молекули адгезії, зокрема ICAM-1, вбудовуються в ліпідну мембрану вірусу. Ці білки полегшують адгезію вірусу до клітин мішеней. Усередині до ліпопротеїдної оболонки прилягає матриксний білок p17. Серцевину вірусу (капсид) становить капсидний білок p24, який оточує білковонуклеїновий комплекс: дві молекули вірусної РНК, пов'язані з протеїнами p7 і зворотною транскриптазою p66. Вірус містить всі необхідні ферменти для реплікації: зворотню транскриптазу, інтегразу p32 і протеазу p11 (рис. 3).

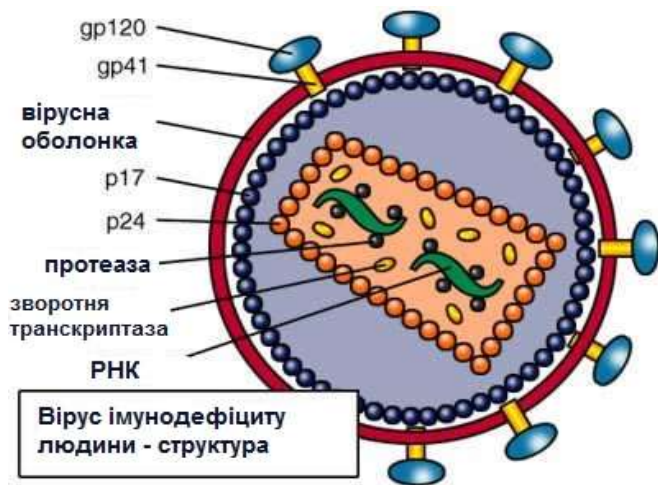


Рис. 3. Вірус імунодефіциту людини – структура

АНТИГЕННА СТРУКТУРА ТА ГЕНОМ ВІЛ

Репродукція більшості ретровірусів визначається трьома генами: gag, pol і env (рис.4).

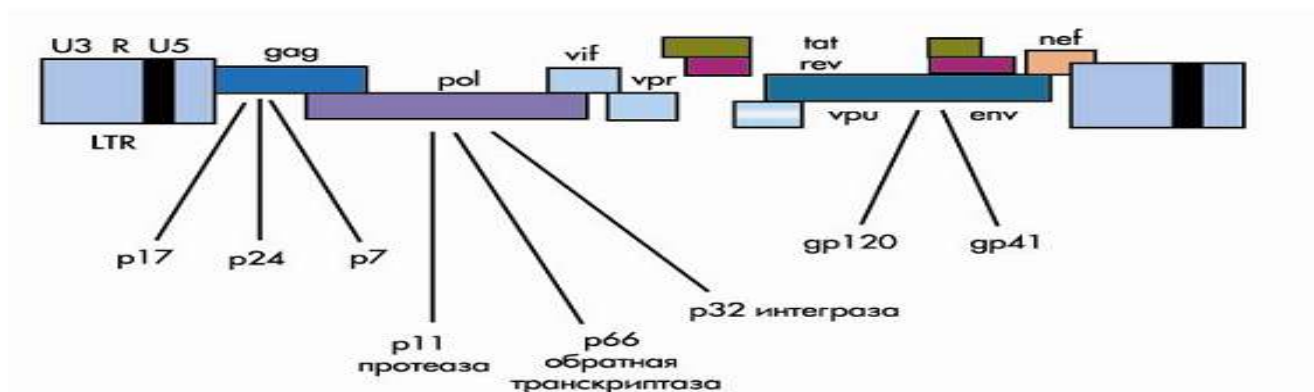


Рис. 4. Генوم ВІЛ

Назва генів походить від назви кодованих ними білків: gag "group antigen" (капсидний білок), pol "polymerase" (полімераза), env "envelope" (білки зовнішньої

оболонки). Класична схема генома ретровірусів записується як 5'LTR-gag-pol-env-LTR 3'. Обидва кінці геному містять довгі кінцеві повтори LTR (від англ. Long terminal repeat), які забезпечують інтеграцію в клітинний геном і не кодують вірусних білків. Гени gag і env кодують білки капсида і зовнішньої оболонки, ген pol обернену транскриптазу й інші ферменти. Геном ВІЛ-1 у складі своїх 9000 пар нуклеотидів містить ще шість генів vif, vpr, vpr, tat, rev і nef. Раніше гени nef, vif, vpr і vpr називали додатковими, оскільки реплікація *in vitro* можлива і без їх участі. В останні роки функція цих генів і кодованих ними білків стала зрозумілішою. Встановлено, що продукти генів nef, tat і rev синтезуються в ранній фазі реплікації ВІЛ (табл. 2).

Таблиця 2

Гени кодованих білків і їх функції

Tat	Трансактиватор. Запускає вірусну транскрипцію
Rev	Забезпечує транспорт несплайсованих вірусних і-РНК з ядра, сприяє трансляції вірусних білків.
Nef	Збільшує вірусну інфективність, сприяючи активації Т-лімфоцитів, а також пригнічує синтез рецептора 1 класу головного комплексу гістосумісності.
Vif	Необхідний для процесу дозрівання віріонів, крім того, супресує ефект інгібіторних білків клітини.
Vpr	Забезпечує ядерну локалізацію вірусного генома, а також затримує клітини у G2 фазі клітинного циклу.
Vpr	Забезпечує процес брунькування віріонів з клітини, запобігаючи зв'язування знову синтезованих молекул gp120 з молекулами CD4, локалізованими в ендоплазматичному ретикулумі клітини.
Gag	Групоспецифічні антигени: p24, p7, P9, p17.
Pol	Ревертаза, інтеграза, протеаза.
Env	Типоспецифічні антигени gp160, gp120, gp41.

Регуляторні білки Tat і Rev накопичуються в ядрі і зв'язуються з певними ділянками вірусної РНК: перший – з трансактивуючим регуляторним елементом (TAR) в області довгих кінцевих повторів, другий – з Rev-чутливим регуляторним елементом (RRE) в ділянці гена *env*. Білок Tat активує транскрипцію промоторних ділянок довгих кінцевих повторів і необхідний для реплікації вірусу майже у всіх культурах клітин. Білок Tat потребує клітинного кофактора циклінів T1 (P. Wei et al., 1998). Білки Tat і Rev стимулюють транскрипцію провірусної ДНК у РНК, елонгації РНК і транспорт РНК із ядра в цитоплазму і необхідні для трансляції. Білок Rev забезпечує також транспорт компонентів вірусу з ядра і переключення синтезу регуляторних білків на синтез структурних.

Білок Nef виконує декілька функцій: пригнічує експресію молекул CD4 (C. Aiken et al., 1994) і HLA класів I і II (Kl. Collins et al., 1998) на поверхні інфікованих клітин, і тим самим дозволяє вірусу вислизати від атаки цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8 і від розпізнавання лімфоцитами CD4. Білок Nef може також пригнічувати активацію Т-лімфоцитів, зв'язуючись з різними білками компонентами систем внутрішньоклітинної передачі сигналу. В інфікованих вірусом імунодефіциту мавп макак резус активна реплікація вірусу і прогресування хвороби можливі тільки при інтактному гені *nef*. Делеції гена *nef* були виявлені в штаммах ВІЛ, виділених у групи австралійців з тривалим непрогресуючим перебігом інфекції. Однак у частини з них з часом з'явилися ознаки прогресування інфекції, у тому числі зниження числа лімфоцитів CD4. Таким чином, хоча делеції гена *nef* і можуть уповільнювати реплікацію вірусу, гарантією від розвитку СНІДу вони не служать. Білок Vpr необхідний для реплікації вірусу в непроліферуючих клітинах, у тому числі макрофагах. Цей білок поряд з іншими клітинними і вірусними промоторами активує довгі кінцеві повтори геному ВІЛ.

Нещодавно з'ясовано, що білок Vpr відіграє важливу роль у перенесенні провірусу в ядро і викликає затримку проліферації клітини у періоді G2. Білок Vpr важливий для відбрунькування вірусу з клітини: мутації гена *vpr* призводять до накопичення вірусних частинок у внутрішній поверхні клітинної мембрани. Цей білок бере участь також в руйнуванні комплексів CD4-gp160 в ЕПР, дозволяючи тим

самим gp160 включатися у формування нових віріонів (S. Bour et al., 1995). Згідно з останніми публікаціями, білок Vif відіграє важливу роль у підтримці реплікації вірусу (R. Mariani et al., 2003). Штами, позбавлені цього білка, не реплікуються в лімфоцитах CD4, деяких лініях Т-лімфоцитів («недоступних клітинах») і макрофагах. Ці штами здатні проникати в клітини-мішені і починати зворотну транскрипцію, однак синтез провірусної ДНК залишається незавершеним. In vitro злиття «доступних» і «недоступних» клітин призводить до «недосяжного» фенотипу; це означає, що реплікація ВІЛ залежить від наявності або відсутності клітинного інгібітора. Такий ендогенний інгібітор був виявлений APOBEC3G (AM. Sheehy et al, 2002). APOBEC3G (від англ. «Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G» фермент-каталітичний поліпептид, коригуючий мРНК апопротеїну В, типу 3G») належить до сімейства внутрішньоклітинних ферментів, дезамінується цитозин в урацил у складі мРНК або ДНК, що призводить до накопичення мутацій G/A та розпаду вірусної ДНК. Утворюючи комплекс з APOBEC3G, Vif блокує інгібіторну активність APOBEC3G. Примітно, що противірусна активність APOBEC3G дуже специфічна для різних видів тварин, а блокада APOBEC3G білком Vif дуже специфічна для ВІЛ.

Антитіла виробляються на всі білки продукти генів env, gag, pol, але найбільш значиму імунну відповідь викликають групспецифічний антиген р24 і поверхневі глікопротеїни gp160, gp120, gp41. Антигенна структура ВІЛ-1 і ВІЛ-2 представлена в табл. 3. Продуктом гена env є білок-попередник р55. Білок р24 є продуктом гена gag. Він формується після розщеплення вірусною протеазою білка-попередника gp160, який після трансляції розщеплюється вірусною протеазою на gp120 та gp41. Глікопротеїн gp120 представляє поверхневу субодиницю (SU), а gp41 є трансмембранним білком (TM).

Трансмембранний gp41 (36), крім антигенної специфічності, забезпечує злиття вірусної оболонки з клітинною мембраною. Він складається з карбокситермінальної трансмембранної ділянки, яка заякорена в оболонці віріона, і амінотермінальної ділянки злиття, яка забезпечує проникнення вірусу всередину клітини.

Таблиця 3

Антигенна структура ВІЛ

Тип антигенів	ВІЛ-1	ВІЛ-2
Групоспецифічний (gag)	P24	P26
Типоспецифічні (gp)	gp160, gp120, gp41	gp140, gp105, gp36

Поверхневий gp120 (105) містить зв'язуючі домени, відповідальні за прикріплення вірусу до рецептора CD4 і корецептор. Він визначає макрофагальний і лімфоцитний тропізм вірусу і несе головну антигенну детермінанту, на яку виробляються нейтралізуючі антитіла. Ділянка env, що кодує gp120, володіє підвищеною мутабельністю; gp120 має 5 варіабельних регіонів (V), які дивергентні серед ізолятів, включаючи петлю V3, на якій розташована головна антигенна детермінанта. Тому імуногенний епітоп володіє високою гіперваріабельністю, і в кожному циклі реплікації формуються нові квазіваріанти вірусу, які «вислизують» від нейтралізуючої дії антитіл.

РІЗНОВИДИ ВІЛ

На основі послідовностей в гені env ВІЛ-1 підрозділяється на 3 групи: М (main), N (new), О (outlier). Групи О і N характерні для Західної Африки (G. Myers et al., 1994). Група М є домінуючою. Вона поділяється на 10 субтипів (А – J), які мають різне географічне поширення (G. Myers et al., 1995):

- ✓ в Європі і Північній Америці превалує субтип В;
- ✓ у Росії субтип А;
- ✓ в Центральній Африці субтип А;
- ✓ в Південній Африці і в Індії субтип С;
- ✓ в Таїланді субтип Е;
- ✓ в Південній Америці субтип F.

ВІЛ-2 поділяється на 5 субтипів. Крім того, у всіх регіонах світу виявляються рекомбінантні субтипи, що містять частину генів одного субтипу і частину іншого. Так, в Росії основним субтипом ВІЛ є А, але зустрічаються і рекомбінанти А+В.

Визначення субтипів ВІЛ здійснюється методами молекулярної біології методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а саме обернено-транскриптазної ПЛР (ЗТ-ПЛР), і методом, заснованим на використанні розгалужених ДНК зондів у послідовній гібридизації (branch DNA розгалужена ДНК). Цим методом можна проводити кількісне визначення РНК ВІЛ і ДНК провірусів ВІЛ, причому всіх основних субтипів.

1.4. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Унікальність ВІЛ-інфекції полягає передусім у тому, що за такої патології вибірково уражається імунна система, головна функція якої – забезпечення життєздатності організму.

Система імунітету складається з двох великих і складних за своєю структурою й функцією компонентів – природного (природного, неспецифічного) та набутого (специфічного) імунітету.

Фактори природного імунітету (неспецифічного природного захисту) діляться на клітинні (мононуклеарні фагоцити, гранулоцити, кілерні клітини) та гуморальні (система комплементу, інтерферон тощо). Вони першими приймають на себе удар після проникнення до організму патогенних мікроорганізмів, виникнення клітин-мутантів тощо.

У подальшому в процес боротьби з ушкоджувальними агентами включаються фактори специфічного імунітету, що здійснюють цілеспрямовану боротьбу з певним, тепер уже встановленим агресором. Ці фактори характеризуються високим ступенем специфічності й також поділяються на клітинні та гуморальні. Клітинний захист і регуляторні функції здійснюють Т-лімфоцити-хелпери й цитотоксичні (стара назва – Т-супресори), гуморальну – В-лімфоцити, відповідальні за синтез антитіл.

Фактори неспецифічного й специфічного імунітету функціонують у тісному взаємозв'язку. Ці взаємовідносини надзвичайно складні та багатогранні. Узагальнюючи, їх можна охарактеризувати так. Макрофаги та інші клітини «першого ряду захисту» поглинають (фагоцитують) патоген, який проник до організму, переробляють його на окремі фрагменти, інформацію про які «повідомляють» Т-лімфоцитам-хелперам (від англ. to help – допомагати), що мають дві субпопуляції – Т-хелпери 1-го порядку та Т-хелпери 2-го порядку (відповідно Th1 і Th2).

У свою чергу активовані Т-лімфоцити (Th2) «допомагають» В-лімфоцитам перетворюватися на плазматичну антитілоутворювальну клітину й приступати до синтезу специфічних антитіл різних класів, із суворо спрямованою дією.

Водночас Th1 активують діяльність цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+ лімфоцитів), що розпізнають і знищують інфіковані та атипові клітини, а також допомагають макрофагам здійснювати реакції гіперчутливості повільного типу (M. Clerici et al., 1991). Таким чином запускається каскад реакцій, скерованих на знищення прониклого в організм «ворога», в розвитку яких найактивнішу роль відіграють клітинні та гуморальні специфічні й неспецифічні фактори захисту, особливо продуковані клітинами різні цитокіни (інтерлейкіни), інтерферон та інші компоненти імунної системи.

«Поломка» в будь-якій ланці цієї складної багатофакторної системи призводить до неспроможності імунного захисту, більше того, вона може спричинити розвиток патологічних реакцій та хвороби.

ВІЛ має особливу тропність до Т-лімфоцитів-хелперів, що пояснюється наявністю в цих клітин особливих глікопротеїнів CD4+, які в звичайних умовах виконують антигенорозпізнавальну функцію, але вони ж є рецепторами для gp120 ВІЛ-1 і gp105 ВІЛ-2. Унаслідок з'єднання CD4+ та вірусного gp120 відбувається блокування сигналів від антигенопрезентуючих клітин. У подальшому вірус проникає в клітину й розмножується в ній. Додатковим фактором, що сприяє проникненню ВІЛ до клітини-мішені, є хемокіни CCR-5. Як виявилось, роль цих

хемокінів досить значна: особи, стійкі до інфікування ВІЛ, мають мутацію в гені, що кодує рецептор CCR-5 (M. Dean et al., 1996).

У зараженій клітині відбувається цикл розвитку вірусу, але ВІЛ на стадії провірусу в геномі інфікованої клітини зберігатиметься до тих пір, доки не настане активація цієї клітини. Такими кофакторами, що стимулюють активність клітин, можуть бути інші віруси (найчастіше ЦМВ, віруси простого герпесу), які проникають до інфікованої клітини, хоча можлива й зворотна дія – активація дрімаючих ЦМВ, вірусу простого герпесу ретровірусами. У ролі кофакторів можуть бути стреси, неповноцінне харчування тощо.

Але рецепторами CD4+, а також іншими рецепторами до білків ВІЛ володіють не лише Т-хелпери: вони є, хоча й у значно меншій кількості, у моноцитів, макрофагів, епітеліальних клітин кишок (особливо прямої кишки), клітин Лангерганса, тимуса, лімфатичних вузлів, селезінки, клітин нейроглії ЦНС.

Штами ВІЛ, які проникають до організму, неоднорідні. Так, є лімфотропні штами, що уражають переважно Т-лімфоцити, є макрофаготропні. Вважають, що під час гомо- і гетеросексуальних контактів більше значення мають лімфотропні штами, під час переливання крові – макрофаготропні. Можливо, саме макрофаги постачають ВІЛ у ЦНС, де він інфікує певні структури. І якщо, розмножуючись в активованому Т-лімфоциті, вірус, залишаючи клітину руйнує її, то в макрофагах відбувається повне збирання вірусних часток, які, виходячи з клітин, не спричиняють їх загибелі. У макрофагах віруси тривалий час зберігаються, залишаючись недоступними для дії захисних факторів.

Перебування вірусу в дрімотному стані (провірус) у чутливій клітині розцінюється як носійство вірусу. Під час активації клітин, в яких перебував вірус, настає бурхливе розмноження й накопичення вірусу з подальшим виходом його з клітини. У підсумку ВІЛ потрапляє у кров і розноситься в усі органи та тканини, де є чутливі клітини, тобто настає дисемінація вірусу, що й визначає основні прояви ранньої фази хвороби: гарячку й лімфаденопатію. Особливо бурхливо розмноження ВІЛ відбувається в Т-лімфоцитах, що мають рецептори CD4+. Чим активніше функціонує ця клітина, тим активніше в ній розмноження вірусу. Процес реплікації

вірусу може перебігати стрімко: за 5 хв в одній інфікованій клітині може утворюватися до 5000 вірусних часток. Термін життя інфікованих Т-лімфоцитів значно скорочується (J. Embretson et al., 2003; СС. Carter et al, 2010).

Але не лише загибеллю заражених клітин зумовлено прогресуюче зменшення кількості CD4+-лімфоцитів. Так, вірусний gp41 бере участь у формуванні в організмі інфікованої людини таких структур, як синцитій. При цьому відбувається злиття споріднених клітин, до процесу можуть залучатися не лише інфіковані, а й інтактні клітини. Клітини, що утворюють синцитій, втрачають свою функціональну активність (до складу синцитію можуть входити декілька тисяч клітин).

Віруси проникають і в кістковий мозок, де внаслідок їхньої дії пригнічується утворення клітин – попередниць Т- і В-лімфоцитів. Ураження за груднинної залози супроводжується порушенням процесу дозрівання Т-лімфоцитів.

Крім того, при ВІЛ-інфекції виявлено таке явище, як апоптоз (запрограмована загибель клітин). В основі його лежить не лише безпосередня дія вірусу, що проник у лімфоцит, а й подразнення, а потім і загибель неінфікованих Т-лімфоцитів унаслідок дії «ненормальних сигналів», спрямованих вірусним gp120 через його зв'язок з клітинним рецептором CD4+.

Таким чином, при ВІЛ-інфекції створюються численні фактори, що сприяють поступовому зменшенню кількості лімфоцитів з рецепторами CD4+.

У здоровому організмі суворо визначене співвідношення між кількістю Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+) та цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+): CD4+:CD8+= 1,5-1,7. Порушення цих співвідношень призводить до розбалансування їхніх функцій; зі зниженням кількості CD4+-лімфоцитів ослаблюється й цитотоксична активність CD8+-лімфоцитів, які в нормі знищують інфіковані клітини. Зниження цього співвідношення менше, ніж 1-0,5 – свідчення розвитку імунодефіциту. На пізніх стадіях настає й зменшення кількості CD8+-лімфоцитів.

В-система втягується в боротьбу з ВІЛ-інфекцією вже на ранніх етапах інфікування. Специфічні антитіла, в тому числі віруснейтралізуючі, спричинюють загибель частини вірусів, але вони ж здійснюють селекцію вірусів, унаслідок чого найстійкіші віруси виживають і дають початок новій, більш

життєздатній популяції ВІЛ. Окрім того, антитіла не здатні «дістати» вірус, який зберігається в дримотному стані в клітинах Лангерганса, ЦНС, макрофагах та деяких інших структурах, що забезпечує тривале (пожиттєве) персистування ВІЛ в організмі людини. Антитіла проти ВІЛ сприяють переходу інфекції в латентну стадію, але не очищенню організму від вірусу. Тому в латентній фазі у хворих у сироватці крові ВІЛ може не виявлятися, але це зовсім не означає його відсутність. Концентрація ВІЛ у крові може бути підпороговою або він перебуває в клітинах у стадії провірусу (рис. 5).

Ушкодження Т-лімфоцитів супроводжується виробленням великого спектру інтерлейкінів, які в свою чергу призводять до неспецифічної активації В-клітин.

У ВІЛ-інфікованих поступово збільшується кількість гамаглобулінів (у розпал СНІДу в 3 рази й більше). Така гіпергамаглобулінемія – ознака поліклональної активації В-лімфоцитів, що відображає дисфункцію імунної системи і служить передумовою для розвитку В-клітинної лімфоми.

На цьому тлі виникають автоімунні процеси, наслідком яких є ревматоїдний та вовчакоподібний синдроми, поліміозит, васкуліт тощо.

Поступово у хворих знижується кількість і В-лімфоцитів. Причин для цього достатньо: ушкодження ВІЛ кісткового мозку, де вони утворюються із стовбурових клітин, тропність ВІЛ до деяких популяцій В-лімфоцитів. Відбувається також і виснаження функціонуючих В-лімфоцитів унаслідок розбалансованих зв'язків з іншими клітинами імунної системи.

У подальшому настає повний блок імунної системи з різким зменшенням кількості лімфоцитів, наслідком чого є активація різних патогенних факторів.

Залежно від характеру цього патогену в кінцевій стадії виділяють інфекто-СНІД (попри це, СНІД проявляється захворюваннями, спричиненими умовно-патогенними збудниками – вірусами, найпростішими або грибами, або незвичайним клінічним перебігом хвороб, які спричинюються патогенними мікроорганізмами), онко-СНІД (найчастіше виникає саркома Капоші), нейро-СНІД (патологія зумовлюється вірусами або найпростішими, провідні в клініці – неврологічні або психічні прояви).

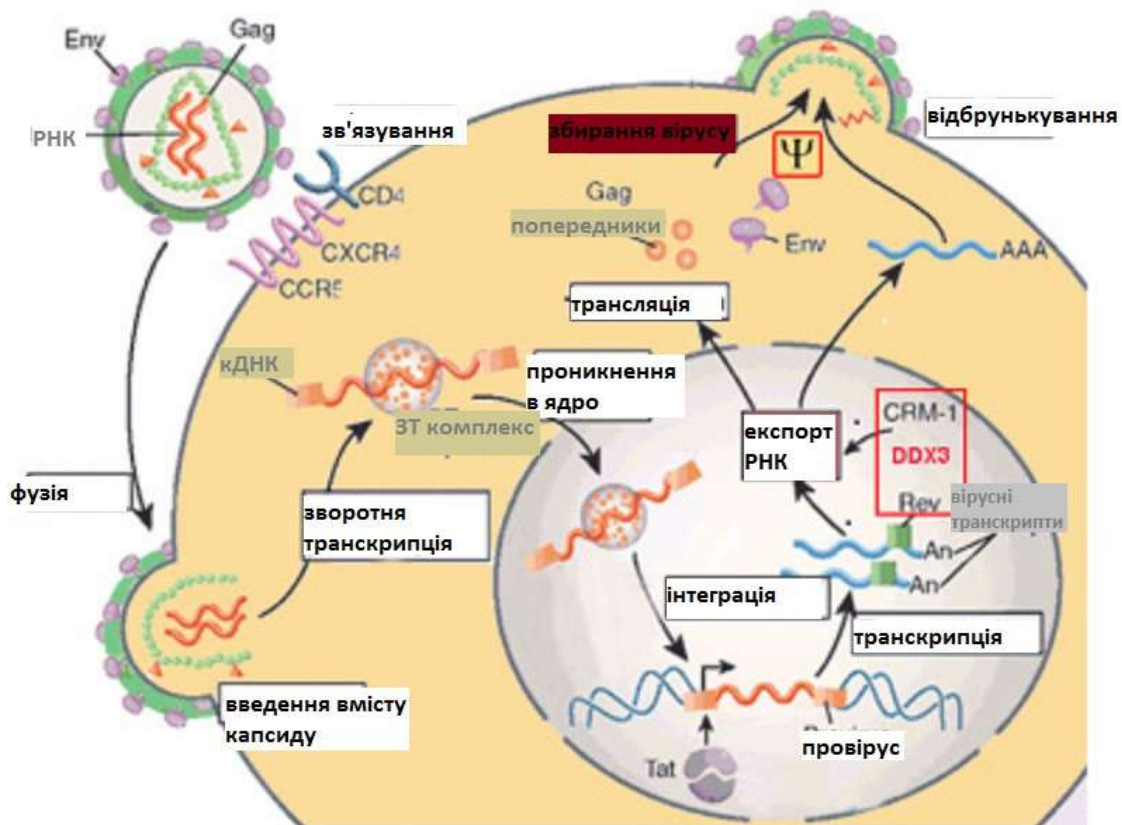


Рис. 5. Схема реплікації вірусу імунодефіциту людини в клітинах-мішенях.

У термінальній стадії організм повністю втрачає здатність розпізнавати ушкоджувальний агент, що потрапив в організм, захворювання виникає без перешкод і швидко призводить до фіналу.

Однак, враховуючи вищезазначене, необхідно пам'ятати, що АРВ терапія сьогодні значно поліпшує клінічні та лабораторні показники, покращує якість і подовжує життя хворих на ВІЛ-інфекцію.

1.5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ВІЛ передається такими шляхами: статевим (при гомосексуальних і гетеросексуальних контактах); парентеральним (при переливанні крові та її компонентів, а також при ін'єкціях); вертикальним (від матері дитині у внутрішньоутробному періоді, під час пологів або при грудному годуванні). Проте

передача ВІЛ-інфекції контактно-побутовим шляхом, а також при укусах комах за більш ніж двадцятип'ятирічну історію вивчення ВІЛ-інфекції не зареєстрована.

Статевий шлях. Найбільш поширений у всьому світі шлях передачі ВІЛ – статевий. В останні роки реєструється все більше випадків СНІДу в осіб гетеросексуальної орієнтації і особливо серед жінок. Особи, які вживають наркотики і зловживають алкоголем, часто ведуть безладне статеве життя, тому ризик зараження ВІЛ (як при гомосексуальних, так і при гетеросексуальних контактах) у них підвищений (А.М. Щербінська та співавт., 2002; К. Хофман, 2011).

ВІЛ виявляють як у рідкій частині сперми, так і в присутніх у ній лімфоцитах і моноцитах. ВІЛ має здатність накопичуватися в спермі, особливо при підвищенні в ній кількості лімфоцитів і моноцитів, наприклад, при уретриті і епідидиміті. Таке запалення зазвичай викликають супутні захворювання, що передаються статевим шляхом. ВІЛ виявляють також в мазках з шийки матки і піхви. Ризик передачі ВІЛ-інфекції при анальних статевих зносинах вкрай високий, оскільки вірус легко проникає з сперми крізь тонку слизову оболонку прямої кишки і заражає клітини-мішені, що лежать в товщі слизової або підслизовому шарі. Крім того, анальні статеві зносини пов'язані з високим ризиком травмування слизової прямої кишки. Таким чином, ВІЛ або безпосередньо проникає в кров (якщо слизова прямої кишки пошкоджена), або спочатку заражає клітини-мішені, такі, як клітини Лангерганса. Ризик передачі ВІЛ від чоловіка до жінки приблизно в 20 разів вищий, ніж від жінки до чоловіка. Це зумовлено тривалим контактом слизової піхви і шийки матки або ендометрію зі спермою, тоді як тривалість контакту статевого члена зі слизовою піхви відносно невелика.

Виразки на статевих органах служать як воротами інфекції (в тому числі ВІЛ-інфекції), так і джерелом зараження статевого партнера. До таких виразок найчастіше призводять сифіліс, м'який шанкр і герпес статевих органів (SG. Mahiane et al., 2009). Хламідійний і гонококовий цервіцит, а також ектопія циліндричного епітелія шийки матки підвищують ризик інфікування ВІЛ. Контрольовані випробування показали, що емпіричне лікування захворювань, що супроводжуються

виразками статевих органів, знижує цей ризик. Існують дані, що у необрізаних чоловіків ризик інфікування ВІЛ вищий.

При оральних статевих зносинах ризик інфікування ВІЛ значно нижчий, ніж при анальних. Та не варто ці відносини вважати безпечними – описані достовірні випадки інфікування орального партнера. В дослідженнях на тваринах показано, що вірус імунодефіциту мавп з легкістю передається через слизову оболонку рота.

Парентеральний шлях. У групу ризику ВІЛ-інфекції входять особи, яким переливали кров та її компоненти, а також ін'єкційні наркомани, що використовують загальні голки і шприци. Ризик зараження особливо високий у ін'єкційних наркоманів, які тривало застосовують наркотики, часто використовують загальні голки (наприклад, у групах, де традиційно користуються загальним шприцом) і проживають в районах з широким розповсюдженням ВІЛ-інфекції.

З кінця 70-х рр., до весни 1985 р., коли була введена обов'язкова перевірка донорської крові на ВІЛ-1, у США при переливанні крові та її компонентів було заражено більше 10 000 чоловік, приблизно у 7250 з них розвинувся СНІД. При переливанні свіжозамороженої плазми і препаратів факторів згортання, було заражено кілька тисяч хворих на гемофілію, у 4000 з них розвинувся СНІД. Переливання ВІЛ-інфікованої крові в 90-100% випадків призводить до зараження. Джерелом зараження ВІЛ може бути не тільки цільна кров, але й еритроцитарна, тромбоцитарна або лейкоцитарна маси і свіжозаморожена плазма. Навпаки, введення нормального імуноглобуліну, імуноглобуліну проти гепатиту В, інактивованої вакцини проти гепатиту В (готується з HBsAg плазми) в цьому відношенні безпечно, оскільки ці препарати прогривають для інактивації вірусу або видаляють вірус іншим способом. Зараз препарати факторів згортання, виділені з донорської крові, також піддають прогріванню, що значно знизило ризик зараження хворих на гемофілію.

У даний час у більшості розвинених країн ризик інфікування ВІЛ при переливанні крові та її компонентів різко знизився, чому сприяло введення наступних заходів: 1) анкетування донорів для виявлення і усунення від донорства осіб, які входять до групи ризику ВІЛ-інфекції; 2) перевірка всієї донорської крові

на антиген p24 ВІЛ-1 і антитіла до ВІЛ-1 і ВІЛ-2 за допомогою ІФА та, за можливості, імуноблотингу. Крім того, відсторонення від донорства осіб з високим ризиком гепатитів В і С, а також серологічне дослідження всієї донорської крові на віруси гепатитів В і С та *Treponema pallidum*, знижують ризик зараження реципієнтів крові та її компонентів не тільки цими збудниками, але й ВІЛ. Однак, незважаючи на всі запобіжні заходи, в США при переливанні крові та її компонентів 1 реципієнт з 450 000-660 000 заражається ВІЛ-1 (жодного випадку зараження реципієнтів ВІЛ-2 у США не зареєстровано). Таким чином, з 12 млн порцій донорської крові, що щорічно здається в США, 18-27 – заражені ВІЛ-1. Перевірка всієї донорської крові на антиген p24 знижує ризик зараження, оскільки виявляє кров, заражену ВІЛ, але без антитіл до вірусу. Однак, навіть у розвинених країнах зрідка відзначаються випадки зараження цілої групи хворих від одного ВІЛ-інфікованого донора, що зумовлено порушенням методики перевірки донорської крові.

До введення обов'язкової перевірки на ВІЛ донорів сперми, а також донорів органів та тканин, реєструвалися випадки зараження жінок при штучному заплідненні та хворих, які перенесли трансплантацію.

Вертикальний шлях. Зараження плоду від ВІЛ-інфікованої матері може відбуватися як трансплацентарно, так і під час пологів. Воно особливо поширене в країнах, що розвиваються, де співвідношення ВІЛ-інфікованих чоловіків і жінок складає приблизно 1:1. Вірусологічні дослідження абортного матеріалу показали, що зараження плоду можливе вже в I або в II триместрах вагітності, однак найчастіше воно відбувається в перинатальному періоді. На це, зокрема, вказує поява лабораторних ознак ВІЛ-інфекції у дитини (наявність антитіл до ВІЛ та антигену p24, позитивні результати ПЛР, виділення ВІЛ у культурі клітин) лише через кілька тижнів або місяців після народження. На можливість зараження дитини під час пологів вказують наступні спостереження: 1) при багатоплідній вагітності близнюк, що народився першим, має вищий ризик зараження від ВІЛ-інфікованої матері, ніж близнюк, що народився другим; 2) ризик зараження від ВІЛ-інфікованої

матері при кесаревому розтині нижчий, ніж при родорозрішенні через природні пологові шляхи.

Ризик зараження плоду від матері з нелікованою ВІЛ-інфекцією коливається від 12,9% (у європейських країнах) до 45-48% (у країнах Африки). Очевидно, що цей ризик залежить від якості допологового спостереження, стану здоров'я матері та стадії ВІЛ-інфекції під час вагітності. Інфікуванню плоду сприяють: розгорнута стадія захворювання (СНІД), низьке число лімфоцитів CD4, виражена віремія і авітаміноз А у матері, а також хоріоамніоніт і запалення пупкового канатика. Показано, що при концентрації вірусної РНК у материнській крові менше 100 000 копій/мл ризик зараження плоду становить лише 3%. Оскільки в гострій гарячковій фазі ВІЛ-інфекції спостерігається виражена віремія, вважають, що зараження матері під час вагітності пов'язане з високим ризиком передачі ВІЛ плоду. Ризик зараження плоду підвищений також при затяжних пологах, тривалому безводному періоді і контакті плоду з великою кількістю материнської крові (наприклад, при епізіотомії, розривах піхви і шийки матки, накладанні електродів на голівку плоду). Застосування зидовудину з II триместру вагітності до пологів і призначення цього препарату новонародженому протягом перших 6 тижнів життя, знижують ризик зараження дитини від ВІЛ-інфікованої матері в перинатальний період з 22,6 до 7,6%. Вважають, що застосування більш ефективних у порівнянні з зидовудином комбінацій препаратів у ВІЛ-інфікованих під час вагітності, дозволить ще більше знизити ризик зараження дитини.

Чітко встановлена можливість зараження дітей при годуванні груддю. Вірус виявлений як в молозиві, так і в грудному молоці ВІЛ-інфікованої матері. Можливість передачі ВІЛ з молозивом і грудним молоком підтверджується рідкісними випадками зараження дитини від матері, інфікованої при переливанні крові після пологів. Зараження дітей ВІЛ при грудному вигодовуванні найбільш найбільш розповсюджене в країнах, що розвиваються, особливо в тих, де природне вигодовування триває довше, ніж у розвинених країнах. Аналіз результатів декількох проспективних досліджень показав, що ризик зараження дитини від ВІЛ-інфікованої матері при такому вигодовуванні становить від 7 до 22%. У розвинених

країнах ВІЛ-інфекція у матері служить суворим протипоказом до грудного вигодовування. Однак у деяких країнах, що розвиваються, де для грудних дітей материнське молоко залишається єдиним джерелом повноцінного харчування і антитіл до збудників небезпечних інфекцій, відмова від природного вигодовування неможлива.

Передача ВІЛ від хворих медичному персоналу і навпаки. У групу професійного ризику ВІЛ-інфекції входять медичні працівники, співробітники клінічних лабораторій та інші особи, які контактують з ВІЛ-інфікованим матеріалом (особливо при використанні гострих предметів). Широкомасштабні дослідження показали, що ризик зараження при пораненні гострими предметами, забрудненими кров'ю ВІЛ-інфікованих хворих, становить близько 0,3%. Ризик зараження гепатитом В у такій же ситуації значно вищий і складає 20-30%. Ризик значний, наприклад, при уколi голкою для в/м або в/в введення із слідами крові ВІЛ-інфікованого хворого. Особливо небезпечна кров хворих на СНІД – можливо, через більшу концентрацію та вірулентність ВІЛ.

Зареєстровані випадки зараження ВІЛ при попаданні інфікованого матеріалу на слизові і ушкоджену шкіру. Оскільки такі випадки досить рідкісні, точно розрахувати ризик передачі ВІЛ досить складно. За даними низки досліджень, він становить 0,1% (0,01-0,5% для довірчого інтервалу 95%). Ризик зараження зростає із збільшенням кількості ВІЛ-інфікованого матеріалу, що потрапив на слизові і ушкоджену шкіру, і тривалості контакту з цим матеріалом. Захворювання шкіри і слизових також підвищують ризик інфікування ВІЛ при попаданні на них інфікованого матеріалу. Жодного випадку зараження ВІЛ при попаданні інфікованого матеріалу на здорову шкіру не зареєстровано. Вважають, що застосування антиретровірусних засобів одразу після контакту з інфікованим матеріалом дозволяє знизити ризик ВІЛ-інфекції.

У 1990 р. Центром з контролю захворюваності було опубліковано повідомлення про зараження у Флориді п'яти хворих, що лікувалися у ВІЛ-інфікованого стоматолога. Хоча відомо, що всі ці хворі перенесли інвазивні втручання, механізм зараження точно встановити не вдалося. Ймовірно, стоматолог лікував сам себе і

своїх хворих одними і тими ж інструментами, проте порушення в процедурі стерилізації довести не вдалося.

Інші шляхи. Переконливих доказів передачі ВІЛ зі слиною немає – не зареєстровано жодного достовірного випадку зараження ВІЛ при поцілунках або випадковому попаданні слини на шкіру і слизові (наприклад, при контакті медичних працівників з ВІЛ-інфікованими). Існує принаймні дві причини, якими можна пояснити низьку вірогідність зараження ВІЛ через слину: 1) вірус виявлений у слині лише небагатьох ВІЛ-інфікованих і присутній там в незначній кількості; 2) у слині міститься білок, секреторний інгібітор лейкоцитарних протеаз, який перешкоджає зараженню клітин ВІЛ-1 *in vitro*. Хоча випадки зараження ВІЛ після контакту зі слиною і мають місце, насправді вони можуть бути зумовлені передачею вірусу з кров'ю. Хоча ВІЛ може бути присутнім практично у всіх біологічних рідинах, даних, що підтверджують передачу вірусу зі слюзами, потом або сечею, немає. Гіпотезу про інфікування ВІЛ за участю комах теж не підтверджено (В.А. Castro et al., 1988).

1.6. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ У ВІДПОВІДНОСТІ ЗІ СТАДІЯМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Інфекція ВІЛ характеризується різноманітними клінічними проявами у відповідності зі стадіями захворювання. Середня тривалість стадій ВІЛ-інфекції при відсутності антиретровірусної терапії – 10-11 років. Після зараження у 20% інфікованих розвивається гострий ретровірусний синдром, але у всіх інфікованих відзначається різке зниження кількості CD4 та високий рівень РНК ВІЛ у плазмі крові. Клінічні симптоми можуть зникати на тлі зменшення віремії і підвищення рівня CD4 та появи антитіл до ВІЛ в результаті розвитку імунної відповіді, але іноді вірусне навантаження швидко збільшується, і симптоми СНІДу можуть, навпаки, швидко наростати. Однак у більшості випадків в подальшому відбувається поступове, протягом декількох років, зниження CD4 і наростання вірусного навантаження. Пізня стадія захворювання характеризується зниженням кількості лімфоцитів $CD4 < 200$ /мкл та розвитком опортуністичних інфекцій, певних типів пухлин, кахексією і неврологічними ускладненнями. На цій стадії тривалість життя

без антиретровірусної терапії становить 3,7 років. Середня кількість CD4 60-70/мкл свідчить про перехід захворювання у стадію СНІДу, і середня тривалість життя в цьому випадку становить 1,3 року. Встановлений і доведений зв'язок кількості CD4 з розвитком опортуністичних інфекцій.

Згідно класифікації ВІЛ-інфекції за В. І. Покровським, 2006 р., розрізняють:

1. «Стадія інкубації».
2. «Стадія первинних проявів».
3. «Субклінічна стадія».
4. «Стадія вторинних захворювань».
5. «Термінальна стадія».

Стадія 1. «Стадія інкубації» - період від моменту зараження до появи реакції організму у вигляді клінічних проявів «гострої інфекції» та/або вироблення антитіл. Тривалість її зазвичай становить від 3 тижнів до 3 місяців, але іноді може бути і більше. У цей період йде активне розмноження ВІЛ, однак клінічних проявів захворювання немає, і антитіла до ВІЛ ще не виявляються. Діагноз ВІЛ-інфекції на даній стадії встановлюється на підставі епідеміологічних даних і лабораторно повинен підтверджуватися виявленням у сироватці крові пацієнта вірусу імунодефіциту людини, його антигенів та нуклеїнових кислот.

Стадія 2. «Стадія первинних проявів». У цей період активна реплікація ВІЛ в організмі продовжується, проте вже виявляється первинна відповідь організму на проникнення цього збудника у вигляді клінічних проявів і /або вироблення антитіл. Стадія ранньої ВІЛ-інфекції може перебігати в декількох формах.

2А. «Безсимптомна», коли будь-які клінічні прояви ВІЛ-інфекції або опортуністичних захворювань, що розвиваються на тлі імунодефіциту, відсутні. Відповідь організму на проникнення ВІЛ проявляється при цьому лише виробленням антитіл.

2Б. «Гостра ВІЛ-інфекція без вторинних захворювань» може проявлятися різноманітною клінічною симптоматикою. Найбільш часто це лихоманка, висипання (уртикарні, папульозні, петехіальні) на шкірі і слизових, збільшення лімфовузлів, фарингіт. Може відмічатися збільшення печінки, селезінки, поява діареї. У крові

хворих з гострою ВІЛ-інфекцією можуть виявлятися мононуклеари. Гостра клінічна інфекція відзначається у 50-90% інфікованих осіб в перші 3 місяці після зараження. Початок періоду гострої інфекції, як правило, випереджає сероконверсії, тобто появу антитіл до ВІЛ. У стадії гострої інфекції часто відзначається транзиторне зниження рівня CD4.

2В. «Гостра ВІЛ-інфекція з вторинними захворюваннями». У 10-15% хворих на гостру ВІЛ-інфекцію на тлі зниження рівня CD4 і розвинутого внаслідок цього імунодефіциту з'являються вторинні захворювання різної етіології (ангіна, бактеріальна і пневмоцистна пневмонія, кандидози, герпетична інфекція та ін). Тривалість клінічних проявів гострої ВІЛ-інфекції варіює від декількох днів до декількох місяців, проте зазвичай вона становить 2-3 тижні. У переважної більшості пацієнтів стадія початкової ВІЛ-інфекції переходить у латентну стадію.

«Субклінічна стадія». Характеризується повільним прогресуванням імунодефіциту, що компенсується за рахунок модифікації імунної відповіді і надлишкового відтворення CD4. У крові виявляються антитіла до ВІЛ. Єдиним клінічним проявом захворювання є збільшення двох і більше вузлів не менше ніж у двох не пов'язаних між собою групах (не рахуючи пахових). Лімфатичні вузли зазвичай еластичні, безболісні, не спаяні з навколишньою тканиною, шкіра над ними не змінена. Тривалість латентної стадії може варіювати від 2-3 до 20 і більше років, в середньому 6-7 років. У цей період відзначається поступове зниження рівня CD4, в середньому зі швидкістю $0,05-0,07 \times 10^9$ /л на рік.

«Стадія вторинних захворювань». Триваюча реплікація ВІЛ, що призводить до загибелі CD4-клітин і виснаження їх популяцій, призводить до розвитку на фоні імунодефіциту вторинних (опортуністичних) захворювань – інфекційних та/або онкологічних. В залежності від тяжкості вторинних захворювань виділяють стадії 4А, 4Б, 4В. В стадії вторинних захворювань виділяють фази прогресування (на тлі відсутності антиретровірусної терапії або на тлі антиретровірусної терапії) і ремісії (спонтанної або на тлі антиретровірусної терапії).

4А. Втрата ваги менше 10%; грибкові, вірусні, бактеріальні ураження шкіри, слизових оболонок; оперізуючий лишай; повторні фарингіти; синусити; підвищена стомлюваність.

Фази. *Прогресування* (на тлі відсутності антиретровірусної терапії, на тлі антиретровірусної терапії).

Ремісія (спонтанна, після раніше проведеної антиретровірусної терапії, на тлі антиретровірусної терапії).

4Б. Втрата ваги більше 10%; немотивовані діарея або лихоманка більше одного місяця; волосиста лейкопакія; туберкульоз легенів; повторні або стійкі вірусні, бактеріальні, грибкові, протозойні ураження внутрішніх органів; повторний або дисемінований оперізуючий лишай; локалізована саркома Капоші; прогресуюча загальна слабкість.

4В. Кахексія; генералізовані бактеріальні, вірусні, грибкові, протозойні і паразитарні захворювання; пневмоцистна пневмонія, кандидоз стравоходу, бронхів, легенів; позалегеновий туберкульоз; атипові мікобактеріози; дисемінована саркома Капоші; ураження центральної нервової системи різної етіології. Фази. (Див. фази в розділі 4А).

«Термінальна стадія». У цій стадії наявні у хворих різні захворювання набувають незворотного характер. Проведена антиретровірусна терапія і терапія вторинних захворювань неефективна. Клінічно СНІД (за класифікацією В. І. Покровського стадія 4 – «Стадія вторинних захворювань») може маніфестувати загрозливими життя опортуністичними інфекціями та/або злоякісними новоутвореннями, без попередніх клінічних симптомів інфекції ВІЛ. Але найчастіше клініці СНІДу передують комплекс симптомів, одержали назву СНІД-асоційованого комплексу.

Під СНІД-асоційованим комплексом розуміють комплекс постійних симптомів, що розвиваються у «носіїв» ВІЛ, які не мають властивих розгорнутій стадії СНІДу опортуністичних інфекцій і злоякісних новоутворень. Ці клінічні та лабораторні симптоми включають в себе генералізовану лімфаденопатію, схуднення, переміжну лихоманку, стомлюваність, хронічну діарею, лейкопенію, анемію,

іммуноопосередковані тромбоцитопенію і/або панцитопенію, кандидоз ротової порожнини, іноді приєднання синдрому виснаження – схуднення на 10% і більше.

У світі в даний час загальноприйнятою є клінічна класифікація ВІЛ-інфекції у дорослих та дітей.

Переглянута класифікація ВООЗ клінічних стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (Європейське регіональне бюро ВООЗ, 2006 р.):

Гостра ВІЛ інфекція: безсимптомний перебіг; гостра гарячкова фаза (гострий ретровірусний синдром).

Клінічна стадія I: безсимптомний перебіг, ГЛП (генералізована лімфаденопатія).

Клінічна стадія II: себорейний дерматит; Ангулярний хейліт; рецидивуючі виразки слизової рота (два або більше разів за 6 місяців); оперізувальний лишай (обширні висипання у межах одного дерматома); рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (два або більше випадків синуситу, середнього отиту, бронхіту, фарингіту або трахеїту за будь 6 місяців); оніхомікози; папульозний висип.

Клінічна стадія III: волосиста лейкоплакія порожнини рота; немотивована хронічна діарея тривалістю більше місяця; рецидивуючий кандидозний стоматит (два або більше разів за 6 місяців); важкі бактеріальні інфекції (наприклад, пневмонія, емпієма плеври, піоміозит, інфекції кісток і суглобів, менінгіт, бактеріємія); гострий вираково-некротичний стоматит, гінгівіт або періодонтит.

Клінічна стадія IV: туберкульоз легенів; позалегеневий туберкульоз (крім лімфаденіту); немотивована втрата ваги (більше 10% протягом 6 місяців); синдром кахексії, зумовлений ВІЛ-інфекцією; пневмоцистна пневмонія; рецидивуюча важка або підтверджена рентгенологічно бактеріальна пневмонія (два або більше разів протягом року); цитомегаловірусний ретиніт (\pm коліт); герпес, викликаний ВПГ (хронічний або персистуючий не менше 1 місяця); енцефалопатія, зумовлена ВІЛ-інфекцією; кардіоміопатія, обумовлена ВІЛ-інфекцією; нефропатія, обумовлена ВІЛ-інфекцією; прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; саркома Капоші та інші зумовлені ВІЛ-інфекцією новоутворення; токсоплазмоз; дисемінована грибкова інфекція (наприклад, кандидоз, кокцидіомікоз, гістоплазмоз);

криптоспоридіоз; криптококовий менінгіт; дисеміновані інфекції, спричинені атиповими мікобактеріями.

Широке поширення за кордоном набула клініко-лабораторна *класифікація для підлітків та дорослих (CDC, 1993 р.)*. Основа класифікації – лабораторна ознака: кількість CD4 Т-лімфоцитів.

Категорія А. Клініко-лабораторна характеристика: А1 – кількість CD4 \geq 500/мкл – безсимптомна, гостра (первинна) ВІЛ-інфекція або тільки персистуюча генералізована (ПГЛ) лімфаденопатія; А2 – кількість CD4 200-499/мкл; А3 – кількість CD4 <200/мкл. На цій стадії кількість Т-клітин розглядається як маркер розвитку СНІДу. Клінічні симптоми гострої ВІЛ-інфекції: лихоманка – 96%, лімфаденопатія – 74%, фарингіт – 70%, висип – 70% (еритематозна макулопапульозна висипка на обличчі, тулубі. Вище, іноді на кінцівках, в тому числі на долонях і підошвах, іноді на слизових порожнини рота, стравоходу і зовнішніх статевих органів), міалгії – 54%, діарея – 32%, головний біль – 32%, нудота і блювота – 27%, гепатоспленомегалія – 14%, втрата ваги – 13%, молочниця – 12%, неврологічні симптоми – 12% (асептичний менінгіт, менінгоенцефаліт, периферична нейропатія, параліч лицьового нерва, синдром Гієна-Барре, когнітивні порушення, психоз).

Категорія В. Клініко-лабораторна характеристика: В1 – кількість CD4 \geq 500/мкл; В2 – кількість CD4 200-499/мкл; В3 – кількість CD4 <200/мкл. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції: опортуністичні інфекції та захворювання, не включені в категорію С (стани, обумовлені ВІЛ-інфекцією і свідчать про порушення клітинної ланки імунітету). У тому числі – бацилярний ангіоматоз; молочниця (кандидозний стоматит і фарингіт); персистуючий, частий кандидозний вульвовагініт або кандидозний вульвовагініт, який погано піддається лікуванню; цервікальна дисплазія; рак шийки матки *in situ*; загальні симптоми – лихоманка (38°C) або діарея більше 1 місяця; волосиста лейкоплакія порожнини рота; оперізуючий герпес (не менше двох епізодів або ураження більше одного дерматома); ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура; лістеріоз; запальні захворювання органів малого тазу (в тому числі ускладнені тубооваріальні абсцеси); периферична нейропатія.

Категорія С. Клініко-лабораторні ознаки СНІД-асоційованих захворювань: С1 – кількість $CD4 \geq 500$ /мкл; С2 – кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів 200-499/мкл; С3 – кількість $CD4 < 200$ /мкл. Клініко-лабораторна характеристика маркерних захворювань, характерних для категорії С: генералізовані, рецидивуючі бактеріальні інфекції, кандидоз бронхів, трахеї і легень, стравоходу; рак шийки матки *in situ*; кокцидіоїдомікоз (дисемінований або позалегеневий), позалегеневий криптококоз, хронічний інтестинальний криптоспоридіоз (діарея більше 1 місяця); цитомегаловірусна інфекція (за винятком печінки, селезінки і лімфовузлів); цитомегаловірусний ретиніт; енцефалопатія, асоційована з ВІЛ; безперервно рецидивуючий простий герпес із залученням бронхів, легень, стравоходу більше 1 місяця; дисемінований або позалегеневий гістоплазмоз; ізоспороз – діарея більше 1 місяця; саркома Капоші; лімфома Беркіта; імунобластна лімфома; лімфома головного мозку; мікобактеріальні інфекції (легенева і позалегенева); пневмоцистна пневмонія; прогресуюча, генералізована лейкоенцефалопатія; безперервно рецидивуючий сальмонельозний сепсис; токсоплазмоз головного мозку; ВІЛ-асоційована кахексія.

Основні клінічні прояви СНІД-асоційованого комплексу та СНІДу у відповідності з наведеними класифікаціями обумовлені опортуністичними інфекціями і новоутвореннями, у зв'язку з чим необхідно розглянути «маркерні» або «індикаторні» для ВІЛ-інфекції опортуністичні і пухлинні утворення.

1.7. ОСНОВНІ ОПОРТУНІСТИЧНІ ІНФЕКЦІЇ

1.7.1. ПРОТОЗОЙНІ ІНВАЗІЇ

До протозойних інвазій відносяться: токсоплазмоз головного мозку, криптоспоридіоз, ізоспороз, мікроспоридіоз.

ІЗОСПОРОЗ

Ізоспороз – антропонозне захворювання, що уражає тільки людину і характеризується гострим ентеритом або ентероколітом і мимовільним видужанням. У пацієнтів з імуносупресією приймає хронічний характер (хронічна діарея) і може призводити до летального результату.

Характеристика збудника і патогенез. Збудниками ізоспорозу є найпростіші роду *Isospora* – *I. belli* і *I. natalensis*. Життєвий цикл складається з двох фаз: безстатевого розмноження, що відбувається у зовнішньому середовищі, і статевого розмноження, яке має місце в організмі людини. З ооцист, що потрапили в тонкий кишечник людини, виділяються спорозоїти, які проникають в ентероцит. Спорозоїти перетворюються в трофозоїти, які в результаті шизогонії формують мерозоїти, що вивільнюються з уражених клітин у просвіт кишечника, де уражають нові ентероцити. Частина мерозоїтів перетворюється в мікро- і макрогамети, які в результаті злиття перетворюються в зиготу, а потім в незрілі ооцисти, що виділяються в навколишнє середовище з фекаліями. Незрілі ооцисти у зовнішньому середовищі протягом 2-3 діб перетворюються на спороцисти, з яких через 18-36 годин утворюється по 4 спорозоїтів. Зрілі ооцисти дуже стійкі в навколишньому середовищі.

Епідеміологія. Ізоспороз – антропонозне захворювання. Джерелом інфекції є хворий гострою або хронічною формою захворювання. Безпосередньої передачі збудника від людини не відбувається, бо після виділення з фекаліями в навколишнє середовище ооцисти дозрівають протягом 2-3 діб в кисневих умовах. Механізм зараження – фекально-оральний. Осередки ізоспорозу – тропічні і субтропічні регіони. Спорадичні випадки зустрічаються повсюдно

Клініка. Інкубаційний період в середньому 7 днів. У імунокомпетентних осіб захворювання перебігає у вигляді гострого ентериту або ентероколіту, супроводжується рідким стільцем з домішками слизу, іноді крові, і одночасною появою загальних симптомів інтоксикації (нудота, блювання, анорексія), характерні болі в животі, як постійні, так і переймоподібні. Характерною ознакою є наростаюча

еозинофілія. Захворювання минає протягом 18-31 діб. У осіб з імуносупресією, в тому числі ВІЛ-інфікованих, розвивається хронічна форма захворювання, супроводжується стеатореєю, втратою білків, що призводить до швидкої втрати маси тіла до 25% і більше. Порушується всмоктування Д-ксилози і вітаміну В12. У хворих на СНІД ізоспороз зустрічається досить часто і слугує однією з причин смерті у цих пацієнтів.

Мікробіологічна діагностика проводиться шляхом мікроскопії мазків фекалій хворого з використанням методу збагачення. У найбільшій кількості збудник може бути виявлений у фекаліях з 16-го по 31-й день клінічних проявів.

Лікування. Схема вибору – ТМП/СМК 1 таб. 160/800 мг 2 рази на добу (або еквівалентна доза в/в) протягом 10 днів; альтернативна схема – піриметамін 50-75 мг/добу + лейковорин 5,0 мг/добу 10 днів; або ципрофлоксацин 500 мг 2 рази на добу 10 днів. Підтримуюча терапія – регідратація + лікувальне харчування; ВААРТ.

КРИПТОСПОРИДИОЗ

Криптоспоридіоз – хвороба, викликана найпростішими роду *Cryptosporidium* (в основному *C. parvum*), що супроводжується ураженням слизових оболонок кишечника, явищами гастроентериту і діареї.

Характеристика збудника і патогенез. Криптоспоридії поширені серед ссавців, птахів, рептилій і риб. Паразит розмножується статевим (гаметогонія) і безстатевим (шизогонія) шляхом в шлунково-кишковому тракті тварин. У кишечнику господаря утворюються ооцисти (4-6 мкм у діаметрі), які виділяються з фекаліями. Після заковтування ооцист в тонкій кишці з них вивільняються 4 червоподібних спорозоїти, які прикріплюються до епітеліоцитів, починаючи новий життєвий цикл, перетворюючись на трофозоїти. Трофозоїти розмножуються шляхом множинного поділу (шизогонія, або мерогонія) з утворенням з багатоядерної клітини – меронта (шизонти) – восьми мерозоїтів, які, потрапляючи в просвіт кишки, прикріплюються до епітеліоцитів, повторюючи новий цикл безстатевого розмноження. Потім цикл шизогонії повторюється з виходом з епітеліальної клітини нових мерозоїтів, які

перетворюються в статеві форми – гамети. Після запліднення утворюється зигота, що перетворюється в ооцисту, покриту щільною оболонкою. Ооцисти мають товсту оболонку і, виживаючи в навколишньому середовищі, здатні заразити нового господаря. Ооцисти зберігаються в навколишньому середовищі кілька місяців і резистентні до дезінфікуючих речовин, хлорування води, озону. Вони чутливі до 10% формаліну, 5% розчину аміаку і до температури (гинуть при 65°C).

Епідеміологія. Люди і тварини заковтують ооцисти з їжею або водою. Джерелом інфекції є люди або тварини (кішки, собаки, ягнята, поросята, телята, кролики, гризуни, птахи). Криптоспоридії передаються фекально-оральним механізмом, при контакті, іноді аерогенним механізмом. Криптоспоридіоз розвивається частіше на фоні імунодефіциту (опортуністична інфекція). Захворювання відноситься до групи діарей мандрівників.

Клінічна картина. У імунокомпетентних осіб криптоспоридіоз перебігає як гостре нетривале кишкове захворювання. Інкубаційний період коливається від 5 до 14 днів, основний клінічний симптом – гостро виникаюча водяниста діарея. Стілець від 2 до 20 разів на добу, випорожнення мають смердючий характер, не містять домішок крові і слизу. Втрата рідини може досягати більше 10% маси тіла. Одночасно з діареєю у хворого відзначається підйом температури, нудота, блювання, відсутність апетиту, слабкість, головний біль, міалгії. Болі в животі носять спастичний характер і локалізуються у верхніх відділах живота, переважно в правому верхньому квадранті. Відзначається «бурчання» за ходом тонкого кишечника. Захворювання триває 1-2 тижні і закінчується одужанням без лікування. Паразити зникають з випорожнень через 1-3 тижні після одужання. Тяжкість захворювання знаходиться в оберненій залежності від віку хворого. Зовсім іншого перебігу криптоспоридіоз набуває в осіб з імунодефіцитом, зокрема у ВІЛ-інфікованих. Захворювання у них приймає важкий хронічний перебіг, нерідко закінчується при відсутності терапії летальним результатом. Більшість таких пацієнтів мають частий стілець (до 6-25 і більше разів на добу), що призводить до значних втрат рідини (до 3-20 літрів на добу), електролітних порушень. У стільці відсутні запальні клітини і кров. Це супроводжується стійкою лихоманкою,

спастичними болями у верхній половині живота, швидким розвитком синдрому мальабсорбції, втратою маси тіла до 50% від початкової. Відзначаються симптоми холециститу і холангіту. Перебіг процесу як безперервний, так і рецидивуючий. Тривалість діареї може становити від декількох тижнів до декількох років і знаходиться в прямій залежності від імунного статусу хворого.

Мікробіологічна діагностика. Ооцисти виявляють мікроскопічним методом у фекаліях, іноді в мокроті, бронхоальвеолярному лаважі або в біоптаті кишечника та ін. Для цього мазки фарбують в модифікації Ціля-Нільсена (кислотостійкі ооцисти червоного кольору, а інша мікрофлора – синього або зеленого кольору) або за Романовським-Гімзе. Найбільш інтенсивно ооцисти виводяться з організму в перші 4 доби захворювання, але продовжують виділятися аж до припинення діареї. Можливе застосування ПЛР та виявлення антигенів криптоспоридій в калі і бронхоальвеолярному лаважі за допомогою ІФА та РІФ. Наявні моноклональні антитіла, мічені флуоресцеїном, які забезпечують надійне виявлення ооцист у зразках калу.

Лікування. Вилікувати персистуючий криптоспоридіоз дозволяє тільки відновлення імунної системи за допомогою ВААРТ. Симптоми зазвичай зникають через 2-8 тижнів при підвищенні кількості лімфоцитів $CD4 > 100$ /мкл. Ефективне лікування не розроблене. Використання антибіотиків поки не довело їх ефективність. Основою лікування є поповнення втрат рідини та відновлення електролітного балансу, НПЗП, лоперамід, лікувальне харчування. Антибіотикотерапія: схеми, які іноді рекомендують, але які нечасто виявляються ефективними, – паромоміцин, 1000 мг всередину 2 рази на добу або 500 мг внутрішньо 4 рази на добу протягом 14-28 днів, потім 500 мг 2 рази на добу. Або азитроміцин, 600 мг 1 раз на добу + паромоміцин 1000 мг 2 рази на добу в протягом 4 тижнів, потім тільки паромоміцин протягом 8 тижнів.

МІКРОСПОРІДІОЗ

Мікроспоридіоз – протозойне захворювання, що викликається поширеними повсюдно найпростішими *Enterocytozoon bieneusi* і *Encephalitozoon intestinalis*, є однією з причин розвитку так званої «діареї мандрівників» у імунокомпетентних осіб і важкої, хронічної діареї у осіб з імуносупресією. Мікроспоридії відносять до типу *Microspora*. Описано 140 родів і близько 1300 видів мікроспоридій. Патогенні для людини види представлені 8 родами (*Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Vittaforma*, *Microsporidium*, *Brachiola*, *Trachipleistophora*) і некласифікованими мікроспоридіями.

Характеристика збудника і патогенез. Мікроспоридії – дрібні (0,5-2,5 мкм) округлі примітивні еукаріотичні мікроорганізми з рисами найпростіших і грибків. Є облігатними внутрішньоклітинними паразитами. Зазвичай інфікування відбувається фекально-оральним механізмом – в результаті заковтування спор, які проходять в дванадцятипалу кишку. Спора містить спороплазму з ядром і апарату, який складається з полярної трубки, полярoplastу, полярного диска і задньої вакуолі. При контакті з клітиною полярна трубка викидається, пробиваючи стінку клітини господаря, і по ній всередину клітини впорскується спороплазма. Мікроспоридії розмножуються в клітині шляхом повторних поділів надвоє (мерогонія) і спороутворення (спорогонія). Паразити розмножуються при прямому контакті з цитоплазмою клітини-хазяїна (напр., *E. bieneusi*) або всередині паразитоформної вакуолі (напр., *E. intestinalis*). В обох випадках в результаті спорогонії дозрівають спори. Навколо спори формується щільна стінка, забезпечує стійкість до навколишнього середовища. Спори виходять з клітини при її руйнуванні. Дозрілі спори знову інфікують нові клітини, повторюючи цикл розвитку. Розвивається локальне запалення. Після спорогонії зрілі спори, містять спороплазму, виділяються в навколишнє середовище. Спори (грампозитивні, кислотостійкі) мають розміри: від 0,8 до 1,4 мкм у *E. bieneusi* і від 1,5 до 4 мкм у *Enterocytozoon spp.*

Епідеміологія. Мікроспоридії широко поширені серед безхребетних і хребетних тварин, виділяючись у вигляді спор з калом і сечею. Вони передаються

фекально-оральним механізмом. Можливе інфікування через респіраторний тракт і контактним шляхом (при кон'юнктивітах).

Клінічна картина. Основним клінічним проявом мікроспоридіозу є діарея у пацієнтів з кількістю CD4<100/мкл. Діарея носить водянистий характер і перебігає на тлі нормальної температури і анорексії. Крім ураження кишечника, мікроспоридії можуть викликати енцефаліт, міозити, синусити, ураження очей; описані також дисеміновані форми захворювання.

Мікробіологічна діагностика. Мікробіологічний діагноз проводиться шляхом мікроскопічного вивчення мазка калу або мазків спинномозкової рідини, бронхоальвеолярної рідини, осаду сечі, змиву з кон'юнктиви, біоптатів кишечника, сечового міхура. Присутність характерних грампозитивних спор діаметром 1- 3 мкм виявляють при забарвленні мазків за Грамом. Спори забарвлюються також за Гоморі, Гудпасчером або Вебером. Для виявлення спор застосовують люмінесцентні барвники, зокрема калькофлуор білий. Даний метод має 100% чутливість і 80% специфічність.

Лікування. Альбендазол 400 мг всередину 2 рази на добу протягом 4 тижнів. Терапія другого ряду – мебендазол 200 мг всередину 3 рази на добу.

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз – широко поширене захворювання, що перебігає у імунокомпетентних осіб безсимптомно, у вигляді латентної інфекції, реактивація якої відбувається на тлі імуносупресії (С. Hoffmann et al., 2007).

Характеристика збудника і патогенез. *Toxoplasma gondii* є облигатним внутрішньоклітинним паразитом, життєвий цикл якого включає морфологічні форми у вигляді ооцист, псевдоцист, цист і тахізоїтів. Ооцисти утворюються при статевому розмноженні паразита в клітинах слизової оболонки кишечника кішки і представників сімейства котячих – остаточних хазяїв токсоплазм. Ооцисти виділяються з фекаліями кішки і через 3 дня дозрівають в навколишньому середовищі. Потрапивши в кишечник людини (наприклад, з немитими овочами та

фруктами), вони звільняють спорозоїти, які поширюються по лімфатичних судинах і розмножуються внутрішньоклітинно безстатевим шляхом (шизогонія). Паразити (тахізоїти) впроникають потім в інші клітини. Вони виявляються при гострій стадії інфекції. Тахізоїти мають характерну форму апельсинової часточки або півмісяця (4-7 x 1,5-2 мкм) із заокругленим заднім кінцем. При забарвленні за Романовським-Гімзе цитоплазма блакитного, а ядро – рубіново-червоного кольору. В клітинах вони оточені мембраною паразитоформної вакуолі, являючи собою псевдоцисти. Псевдоцисти не мають оболонки; вони утворюються в уражених клітинах, в тому числі макрофагах, і містять скупчення трофозоїтів (ендосоїти). Цисти (розмір 10-1000 мкм) також утворюються всередині клітин хазяїна. Вони мають щільну оболонку і містять більше сотні паразитів (брадизоїти, або цистозоїти). Цисти зберігаються десятиліттями (хронічна інфекція). Тахізоїти і брадизоїти крім загальних антигенів мають розрізняються антигени: брадизоїти мають антигени SAG4 (p18) і BSR4 (p36), а тахізоїти – SAG1, SAG2 та ін. Токсоплазми культивують у курячих ембріонах і на культурах тканин, а також шляхом зараження білих мишей та інших тварин. Ооцисти можуть протягом року зберігати життєздатність в навколишньому середовищі. Токсоплазми швидко гинуть при температурі 55°C, високочутливі до 50% спирту, 5% розчину NH₄OH.

Епідеміологія. Захворювання поширене повсюдно, але частіше зустрічається в теплих регіонах з вологим кліматом, з великою популяцією кішок. Люди заражаються аліментарним шляхом через їжу і воду, що містять ооцисти, які виділяються кішками, або при вживанні недостатньо термічно оброблених м'яса, молока, яєць, містять псевдоцисти і цисти. Рідше токсоплазми потрапляють в організм контактним (через пошкоджену шкіру і слизові оболонки) або повітряно-пиловим шляхом. При вродженому токсоплазмозі збудник проникає у плід через плаценту. Іноді зараження відбувається в результаті гемотрансфузії, трансплантації органів. У ВІЛ-інфікованих токсоплазмоз призводить до розвитку запальних вогнищ в головному мозку, тому він найчастіше проявляється у вигляді енцефаліту.

Клінічна картина. Всі випадки токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих – це реактивація латентної інфекції на тлі зниження CD4<100/мкл. Типовий розвиток

токсоплазмозового енцефаліту, клінічна симптоматика якого включає лихоманку, головний біль, сплутаність свідомості і часто вогнищеві неврологічні порушення (загальмованість, паралічі і парези черепних нервів, рухові розлади, порушення координації рухів, випадіння полів зору, афазію).

Діагностика. Діагноз виставляється на підставі виявлення характерних змін у вигляді не менше двох кільцеподібних вогнищ підвищеної щільності на МРТ, стійкої лихоманки, вогнищевих неврологічних порушень і результатів мікробіологічного дослідження. У більшості пацієнтів у перші 2 тижні лікування спостерігається клінічне поліпшення і виражене зменшення змін на томограмі, що є підтвердженням діагнозу токсоплазмозу.

Мікробіологічна діагностика. Мікроскопія мазків з біоптатів, біологічних рідин (крові, спинномозкової рідини, пунктатів лімфовузлів, плодових оболонок і ін), забарвлених за Романовським-Гімзе або за Райтом. Серологічний метод є основним у діагностиці токсоплазмозу: поява IgM-антитіл свідчить про ранніх термінах захворювання; IgG-антитіла досягають максимуму на 4-8-й тиждень хвороби. Застосовуються ІФА, РІФ, РНГА, РЗК, а також реакція Себіна – Фельдмана, або фарбувальний тест (при цьому методі збудник, в залежності від властивостей антитіл досліджуваної сироватки крові, по різному забарвлюється метиленовим синім). Біологічний метод застосовується рідше: після парентерального введення мишам інфікованого матеріалу (кров, спинномозкова рідина, біоптати органів і тканин) вони гинуть через 7-10 днів. Токсоплазми можна культивувати на клітинах He-La або на 7-8-денних курячих ембріонах. Можливе застосування ПЛР для дослідження спинномозкової рідини. Метод має 50% чутливість і > 96% специфічність

Лікування. Лікування починають з піриметаміну в навантажувальній дозі 200 мг внутрішньо одноразово, потім при вазі менше 60 кг – 50 мг всередину 1 раз на добу, при вазі більше 60 кг – 75 мг всередину 1 раз на добу + лейковорин 10-20 мг всередину 1 раз на добу (незалежно від ваги) + сульфадіазин при вазі до 60 кг – 1 г внутрішньо 4 рази на добу, при вазі більше 60 кг – 1,5 г всередину 4 рази на добу. Тривалість лікування не менше 6 тижнів. При наростаючому набряку головного

мозку показаний дексаметазон 4 мг всередину або в/в кожні 6 годин. Існують альтернативні схеми лікування із заміною сульфадіазину на кліндаміцин або азитроміцин, можливо також призначення ТМП/СМК (5 мг/кг триметоприму + 25 мг/кг сульфаметоксазолу всередину або в/в 2 рази на добу). Клінічне поліпшення спостерігається протягом першої тижні лікування, регрес проявів на МРТ або КТ не раніше другого тижня. Пацієнти з кількістю CD4<100/мкл потребують підтримуючої терапії (піриметамін 25-50 мг/добу всередину+лейковорин 10-25 мг/добу + сульфадіазин 500-1000 мг всередину кожні 6 годин) до стабілізації рівня CD4>200/мкл протягом не менше 6 місяців за умови завершення курсу терапії та відсутності клінічних симптомів. Надалі пацієнт потребує динамічного спостереження і при зниженні числа CD4<100/мкл необхідно відновити прийом препаратів для профілактики активізації токсоплазмозу. Схема вибору – ТМП/СМК 80/400 мг щодня до відновлення імунної реакції CD4>200/мкл, при зниженні кількості CD4 профілактика знову поновлюється.

1.7.2. ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНІ ГРИБКАМИ

До числа таких інфекцій належать: пневмоцистна пневмонія, кандидоз з ураженням слизових оболонок різних органів і систем; криптококоз з ураженням легень, центральної нервової системи, дисеміновані ураження; гістоплазмоз – дисеміновані ураження; кокцидіодомікоз.

ПНЕВМОЦИСТОЗ

Пневмоцистоз – ураження легень, викликане позаклітинним паразитом *Pneumocystis jirovecii*, який вирізняється суворим тропізмом до легеневої тканини і належать до грибків. Типова опортуністична інфекція, що приводить до летального кінця у пацієнтів з порушеним імунним статусом, перш всього з ВІЛ-інфекцією (С. Mussini et al., 2008).

Характеристика збудника і патогенез. *Pneumocystis jirovecii* (стара назва – *Pneumocystis carinii*) є унікальним мікробом, який відносять до умовно-патогенних дріжджоподібних грибів, проте за морфологією і циклом розвитку це типовий найпростіший. У процесі життєвого циклу пневмоцисти проходять через стадії трофозоїтів, предцист, цист і внутрішньоцистних тілець. Трофозоїти являють собою овальної або амебовидної форми клітини, розміром 1,5-5 мкм, які покриті пелікулою і капсулою. За допомогою виростів пелікули трофозоїти прикріплюються до пневмоцитів I порядку. Трофозоїти округлюються, утворюють потовщену клітинну стінку, перетворюючись на предцисту і цисту. Предцисти знаходяться в пінистому ексудаті альвеол. Циста, розміром 4-8 мкм, має товсту тришарову стінку, яка інтенсивно забарвлюється барвниками для полісахаридів. Усередині цисти утворюється розетка з 8 дочірніх тілець (спорозоїтів). Внутрішньоцистні тільця, розміром 1-2 мкм в діаметрі, мають дрібне ядро і оточені двошаровою оболонкою. Після виходу з цисти вони перетворюються на позаклітинні трофозоїти.

Клінічна картина. Перебіг інфекції у імунокомпетентних осіб безсимптомний, в основному це – паразитоз. Стадійність при цій формі захворювання не простежується. У разі розвитку пневмоцистної пневмонії таких пацієнтів тривало, іноді до 6 місяців, можуть турбувати сухий постійний кашель, що супроводжується задишкою, нерідко наростаючою, відчуття здавлення в грудній клітці, іноді приєднання відходження пінистого мокротиння. Одужання спонтанне, при призначенні етіотропної терапії дуже швидке. Спорадичний, клінічно виражений пневмоцистоз у дорослих розвивається при наявності вроджених або набутих імунодефіцитних станів. Інкубаційний період становить 3-5 діб. Початок хвороби гострий: швидке підвищення температури до фебрильних цифр, головний біль, слабкість, виражена пітливість, біль у грудній клітці без чіткої локалізації, швидко наростаючі явища дихальної недостатності на тлі сухого кашлю, тахіпное. ЧДД швидко наростає до 30-50 за хвилину. Приєднується ціаноз носогубного трикутника, акроціаноз, втягування міжреберних проміжків, яке свідчить про участь в акті дихання допоміжної мускулатури і розвитку респіраторного дистрес-синдрому, летальність без лікування становить 90-100%. Причиною смерті є асфіксія.

Пневмоцистна пневмонія у дорослих з ВІЛ-інфекцією розвивається при зниженні кількості $CD4 < 200$ /мкл. У більшості хворих в анамнезі вдається з'ясувати наявність тривалої, поступово наростаючої задишки і сухого кашлю протягом кількох тижнів, або ж захворювання виникає гостро, за кілька днів, без попередніх продромальних явищ. На рентгенограмах грудної клітки, на перших стадіях захворювання, знаходять лише посилення легеневого малюнка, але у 10-20% хворих рентгенологічна картина може не мати виражених змін. У другій стадії – стадії виражених дихальних порушень – вже присутні дифузні, двосторонні прикореневі інфільтрати, які поширюються від коренів легень до периферії. Ділянки підвищеної пневматизації поєднуються з перибронхіальною інфільтрацією, картина легень на цій стадії отримала цілий ряд своєрідних назв: «матове скло», «пластівці снігу», «ватні легені». У цю ж стадію з'являються характерні для пневмоцистозу дисковидні ателектази, які, в свою чергу, ускладнюють перебіг захворювання з розвитком спонтанного пневмотораксу, пневмомедіастинуму. При цьому ознаки ущільнення легеневої тканини нечіткі, плевральні випоти відсутні, якщо ж вони присутні, то слід виключати ураження легень іншої природи. Після перенесеної пневмоцистної пневмонії на рентгенограмі виявляється деформація легеневого малюнка, формуються клініко-рентгенологічні ознаки пневмофіброзу. Для 30% хворих ВІЛ-інфекцією на стадії СНІДу характерна відсутність на рентгенограмах типових клініко-рентгенологічних ознак пневмоцистної пневмонії або атипові ознаки.

Можливі наступні атипові ознаки при пневмоцистозі: асиметричні інфільтрати; лобарні або сегментарні інфільтрати; локалізація процесу тільки у верхніх відділах легень; поодинокі легеневі лімфовузли; тонкостінні «кістоподобні» просвітлення. Враховуючи, що процес не носить генералізованого характеру, клінічно значущих проявів з боку паренхіматозних органів і клініко-лабораторних даних, за винятком функціональних дихальних проб, немає. Діагноз будується на сукупності клініко-рентгенологічних даних і підтверджується паразитологічним дослідженням.

Мікробіологічна і диференціальна діагностика. Використовують мікроскопічний та серологічний методи. Матеріалом для мікроскопічного

дослідження є мокротиння, лаважна рідина, біоптати легень, з яких готують мазки. Діагноз підтверджується виявленням *Pneumocystis jirovecii* в досліджуваному матеріалі. Збудник виявляється шляхом фарбування гістологічного матеріалу метенаміновим сріблом, за Гімзе, за Грамом-Вейгертом, Райтом-Гімзе. «Золотий стандарт» діагностики – бронхоскопія з дослідженням бронхоальвеолярного лаважу та щітковою біопсією. Для дослідження беруть також мокротиння, що самостійно виділяється, або отримане за допомогою стимуляції інгаляцією. Діагноз підтверджується при виявленні цист *Pneumocystis jirovecii* в мокротинні або лаважі (J. Fillaux et al., 2008). Диференціальний діагноз слід проводити з туберкульозом, мікоплазмовою інфекцією, цитомегаловірусною інфекцією, гістоплазмозом, криптоспоридіозом. Основою диференціального діагнозу є тільки лабораторне підтвердження через схожість рентгенологічних проявів.

Лікування. Препаратом вибору є триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК) – 20/100 мг/кг/добу в 4 прийоми, всередину або в/в протягом не менше 21 дня. Терапія повинна бути почата негайно, причому раннє призначення терапії не ускладнює лабораторне підтвердження, так як цисти зберігаються кілька тижнів. Побічні ефекти, особливо у хворих на СНІД, це шкірна висипка, нейтропенія, гарячка. Альтернативна терапія – пентамідин (4 мг/кг в/в 1 раз на добу 21 день), побічні ефекти також значно виражені (ниркова недостатність, токсичне ураження печінки, гіпоглікемія, лейкопенія, лихоманка, диспепсія). Летальність серед лікованих хворих з ВІЛ становить від 10 до 30% (без лікування – 100%). Додаткове лікування кортикостероїдами рекомендується при $PaO_2 < 70$ мм рт. ст., це дозволяє зменшити гіпоксію і попереджає розвиток фіброзу (M. Briel et al., 2006). Використовують схему: 40 мг преднізолону 2 рази на добу протягом 5 днів, по 20 мг 2 рази на добу наступні 5 днів, а потім по 20 мг/добу до закінчення курсу етіотропної терапії. Хворі зі СНІДом при пневмоцистній пневмонії і кількості $CD4 < 200$ /мкл повинні отримувати профілактично пентамідин в аерозолі, ТМП/СМК, дапсон або дапсон з ТМП.

КАНДИДОЗ

Кандидоз – типова опортуністична інфекція, яка розвивається на тлі імуносупресії, що характеризується двома основними формами ураження: локалізоване ураження слизових (стоматити, езофагіти, вагініти), шкірних покривів (дерматит) і інвазивне ураження різних органів і систем (ендокардит, ендoftальміт, фунгемія).

Характеристика збудника і патогенез. Гриби роду *Candida* викликають поверхневий, інвазивний та інші форми кандидозу (кандидомікозу). Налічується близько 200 видів грибків роду *Candida*. Частина представників роду є дейтероміцетами, статеве розмноження яких не встановлено. Провідне значення в розвитку кандидозу має *C. albicans*, потім слідує *C. glabrata*, *C. tropicalis* і *C. parapsilosis*. Грибки роду *Candida* складаються з овальних дріжджових клітин, псевдогіфів і септованих гіфів. Для *C. albicans* характерне утворення «ростової трубки» з бластоспори (бруньки) при приміщенні їх в сироватку. Крім цього *C. albicans* утворює хламідоспори – товстостінні двоконтурні великі овальні спори. На простих поживних середовищах при 25-27°C вони утворюють дріжджові і псевдогіфальні клітини. Колонії опуклі, блискучі, метаноподібні, непрозорі з різними відтінками. У тканинах кандиди ростуть у вигляді дріжджів і псевдогіфів. Кандиди є частиною нормальної мікрофлори ссавців і людини. Будучи частиною нормальної мікрофлори, вони можуть проникати в тканину (ендогенна інфекція) і викликати кандидоз у пацієнтів з ослабленим імунним захистом. Рідше збудник передається дітям при народженні, при грудному вигодовуванні. При передачі статевим шляхом можливий розвиток уrogenітального кандидозу. Розвитку кандидозу сприяють неправильне призначення антибіотиків, обмінні і гормональні порушення, імунодефіцити, підвищена вологість шкіри, пошкодження шкіри і слизових оболонок. Найчастіше кандидоз викликається *C. albicans*, яка продукує протеазу і інтегриноподобні молекули, необхідні для адгезії до екстрацелюлярних матриксних білків, і інші фактори вірулентності.

Клінічна картина. Основний клінічний прояв кандидозу у пацієнтів із кількістю $CD4 < 250$ /мкл – псевдомембранозний стоматит («молочниця»), який характеризується появою білих безболісних нальотів на слизовій щік, глотки або на дорсальній частині. Можливий розвиток атрофії або гіпертрофії, гіперкератоз сосочків язика. Для кандидозного езофагіту характерна поява розлитого болю за грудиною, дисфагії, болю при ковтанні, зазвичай ці явища розвиваються при кількості $CD4 < 100$ /мкл. Кандидозний вульвовагініт характеризується печінням і свербіжем слизової піхви і жовтувато-білими виділеннями густої консистенції, розвиваються набряк і еритема слизових оболонок. При ураженні шкіри виникає дерматит, що супроводжується сверблячкою. Ураження шкіри частіше розвивається у новонароджених, на тулубі і сідницях у них спостерігаються дрібні вузлики, папули і пустули. Локалізовані форми кандидозу не супроводжуються гарячковою реакцією. При дисемінованому або інвазивному кандидозі виражені симптоми з боку уражених органів супроводжуються гарячковою реакцією. У ВІЛ-інфікованих кандиди можуть викликати: поверхневий кандидоз слизових оболонок, шкіри та нігтів; вісцеральний кандидоз різних органів; системний (дисемінований або кандидоз-сепсис) кандидоз, хронічний (гранулематозний) кандидоз; алергію на антигени кандид. Вісцеральний кандидоз розвивається з запальним ураженням певних органів і тканин (кандозний гастрит, кандидоз органів дихання, кандидоз сечовидільної системи). У ВІЛ-інфікованих частіше виникає кандидоз стравоходу і слизових оболонок. Важливою ознакою дисемінованого кандидозу є грибковий ендoftальміт (ексудативне зміна жовто-білого кольору судинної оболонки ока). Можливий розвиток кандидної алергії ШКТ, алергічне ураження органів зору з розвитком сверблячки століття, блефарокон'юнктивітів.

Мікробіологічна діагностика. Використовують мікроскопію і мікологічний метод. В мазках з клінічного матеріалу виявляють псевдоміцелій (клітини з'єднані перетяжками), міцелій з перегородками і бластоспори, які брунькуються. Посів матеріалу від хворого проводять на агар Сабуро, сусло-агар та інші середовища. Колонії *C. albicans* білувато-кремові, опуклі, круглі. Грибки диференціюють за морфологічними, біохімічними і фізіологічними властивостями. Види кандид

відрізняються за типом філаментациї при рості на глюкозо-картопляному агарі. Для *C. albicans* характерне утворення «росткових трубок» при культивуванні на рідких середовищах з сироваткою або плазмою (2-3 години при 37°C). Крім цього у *C. albicans* виявляють хламідоспори: ділянку посіву на рисовому агарі покривають стерильним покривним склом і після інкубації (при 25°C 2-5 днів) мікроскопують. Наявність кандидемії встановлюють при позитивній гемокультурі з виділенням з крові *Candida spp.* Кандидозна уроінфекція встановлюється при виявленні більше 10^5 колоній *Candida spp.* в 1 мл сечі. Можна також проводити серологічну діагностику (реакція аглютинації, РЗК, РП, ІФА) і постановку шкірно-алергічної проби з кандидида-алергеном.

Лікування. Лікування локалізованого кандидозу починають з препаратів для місцевого застосування: ністатин, міконазол, клотримазол – 1 табл. 1 раз на добу протягом 7 днів. При дисемінованому кандидозі, а також при неефективності місцевого лікування призначають протигрибкові засоби для системного застосування: флуконазол (200-400 мг 2 рази на добу протягом 3 днів (JR. Graybill et al., 1998), потім 1 раз на добу 100 мг до 14 днів), кетоконазол (200 мг 1 раз на добу до 7 днів), ітраконазол (200-400 мг 1 раз на добу 14 днів) (MC. Saag et al., 1997), амфотерицин В (0,3-0, 5 мг/кг в/в 10-14 днів). Пацієнти з кількістю CD4<50/мкл потребують підтримуючої терапії.

КРИПТОКОКОЗ

Криптококоз (син.: торульоз, європейський бластомікоз, хвороба Буссе-Бушке) – підгострий або хронічний дисемінований мікоз, що викликається представником дріжджоподібних грибків роду *Cryptococcus*, відноситься до опортуністичних інфекцій з локалізацією збудника у імунокомпетентних осіб в легенях і з генералізацією процесу при імунодефіцитних станах із залученням у процес мозкових оболонки, нирок, шкіри, кісткового апарату.

Характеристика збудника і патогенез. Збудник криптококозу – умовно-патогенний дріжджоподібний грибок *Cryptococcus neoformans*. Серед грибів роду

Cryptococcus тільки два види патогенні для людини і викликають криптококоз – *C. neoformans* (основний збудник) і *C. laurentii* (спорадичні захворювання). Грибок має форму круглих, рідше овальних дріжджових клітин розміром 6-13 мкм, іноді до 20 мкм, оточених капсулою, розмір якої може досягати 5-7 мкм, а іноді перевищує поперечник вегетативної клітини. Капсула складається з кислого полісахариду, її розміри знаходяться в прямій залежності від вірулентності штаму. Інвазивні форми представлені дріжджовими клітинами, оточеними великою капсулою, що додає їм значних розмірів (до 25 мкм). Невибагливий, добре росте на звичайних середовищах (Сабуро, сусло-агар), на відміну від сапрофітних криптококків *Cryptococcus neoformans* росте як при 25°C, так і при 37°C. За капсулярними полісахаридами АГ виділяють чотири серовари: А, В, С, D. Серед збудників переважають серовар А та D, серовар В і С викликають спорадичні випадки в тропіках і субтропіках. Капсула захищає збудник від дії фагоцитів і гуморальних захисних чинників. Грибок стійкий в навколишньому середовищі, зберігається в ґрунті тривалий час.

Епідеміологія. Джерело інфекції – ґрунт. Грибок виділений із ґрунту, гнізд і посліду голубів. Механізм передачі – аерогенний, шлях – повітряно-пиловий. З ґрунту, де грибок при нестачі вологи має малі розміри (2-3 мкм), з пилом він потрапляє в легені. Первинні осередки ураження локалізовані в легенях, хоча не можна виключити можливість проникнення грибка в шкіру і слизові оболонки. Сприйнятливість населення низька і залежить від стану клітинного імунітету. Хворий не заразний для оточуючих. Криптококи формують первинне вогнище запалення в легенях із залученням регіонарних лімфатичних вузлів. У більшості випадків процес закінчується спонтанним одужанням. Можлива дисемінація грибка з первинного вогнища в легенях. У ВІЛ-інфікованих криптококоз часто проявляється у вигляді менінгіту. Запальна відповідь варіює залежно від імунного статусу пацієнта. Групу ризику по дисемінації складають особи з порушенням функцій Т-лімфоцитів. В елімінації збудника основну роль відіграють цитотоксичні реакції, в меншій мірі – гуморальні реакції.

Клінічна картина. Клінічна картина криптококозу визначається станом імунної системи інфікованого. Серед маніфестних форм розрізняють хронічний перебіг

інфекції у практично здорових осіб (хронічний рецидивуючий менінгоенцефаліт) і гострий, часто блискавичний перебіг в осіб з різними дефектами імунної системи. Перебіг інфекції в імунокомпетентних осіб, як правило, носить стертий характер, скарги носять неспецифічний характер – це головні болі, спочатку періодичні, а потім постійні, запаморочення, нудота, блювання, дратівливість, стомлюваність, зниження пам'яті, психічні розлади. В результаті підвищення внутрішньочерепного тиску виявляються застійний диск зорового нерва, менінгеальні знаки. В результаті ураження черепно-мозкових нервів може знизитися гострота зору, з'явитися диплопія, нейроретиніт, ністагм, анізокорія, птоз, атрофія зорового нерва, параліч лицьового нерва.

Температура може бути підвищена, але іноді відзначається стійкий субфебрилітет, нічна пітливість, біль в грудній клітці. Можливі прояви з боку дихального тракту – незначний кашель, зрідка з мокротинням. У багатьох випадках захворювання самоелімінується, виявлене в основному при профілактичному рентгенологічному дослідженні у вигляді залишкових явищ в легенях. У осіб без імунодефіциту можливе ураження шкірних покривів при їх пошкодженні. В цілому криптококова інфекція в осіб з нормальним імунним статусом перебігає доброякісно і закінчується одужанням, залишаючи після себе резидуальні зміни, особливо після менінгоенцефаліту.

Перебіг криптококозу в осіб з імуносупресією гострий. Найчастіше захворювання починається з явищ гострого менінгоенцефаліту з лихоманкою і швидкими наростаючими ознаками дисфункції мозку: апатія, атаксія, порушення свідомості, сомноленція, кома. Процес швидко приймає генералізований характер. У пацієнта швидко наростають явища гіпотензії, ацидозу, з швидко наростаючим дисбалансом перфузійно-вентиляційних показників, що пов'язано з вторинним залученням в процес інтерстицію легень. Іноді первинний осередок ушкодження локалізований в легенях, в цьому випадку процес починається з появи тупих, ниючих болів у грудній клітці, кашлю з мокротинням з прожилками крові. Враховуючи, що процес охоплює інтерстицій легеневої тканини, на перший план

виступає швидко наростаюча дихальна недостатність (тахіпноє, задишка, швидко наростаючий акроціаноз).

На рентгенограмах для легеневого криптококозу характерне виявлення ізольованих паренхіматозних інфільтратів, часто - поява ізольованих інфільтратів у вигляді «монет», добре окреслених у середніх або нижніх частках легені (2-7 см в діаметрі). Але можуть зустрічатися і великі, нечіткі інфільтрати, часто нагадують злякисне ураження легенів. Казеозні порожнини вкрай рідкісні і не характерні, але іноді зустрічаються дрібновогнищеві поширені ураження легень, що нагадують міліарний туберкульоз, однак для криптококозу не характерна кальцифікація та відсутній фіброз. У хворих з генералізованою формою на обличчі, шиї, тулубі, кінцівках можуть виникати ураження шкіри у вигляді невеликих папул, пустул, виразково-вегетуючих вогнищ або виразкових дефектів, схожих з базаліомою шкіри. Лімфовузли не збільшені.

При дисемінованих ураженнях можливе занесення криптококів в кістки черепа, ребер, великі трубчасті кістки. У місці ураження виявляється припухлість і болючість, можуть з'являтися так звані холодні абсцеси, як і при туберкульозі кісток. При рентгеновському дослідженні, як правило, візуалізуються деструктивні, вогнищеві зміни. При дисемінованому криптококозі можливе ураження надниркових залоз, міокарду, печінки, нирок, простати. Перебіг інфекції у хворих з ВІЛ-інфекцією відрізняється своєрідністю. На частку криптококозу ЦНС припадає від 60 до 90% всіх випадків криптококозу при ВІЛ-інфекції. Криптококоз ЦНС розгортається у хворих з ВІЛ при кількості $CD4 < 100$ /мкл на тлі генералізованої форми криптококозу. Температурна реакція рідко перевищує $39^{\circ}C$, основний симптом – це виражений, вимотуючий головний біль. Швидко приєднуються нудота, блювання, судоми, гіперестезії (світлові, слухові, тактильні). Ознаки менінгіту можуть бути присутніми, а можуть і не виявлятися. Клініка менінгіту подібна до клініки бактеріального менінгіту. При криптококозі ЦНС процес охоплює менінгеальну оболонку, субарахноїдальний простір, периваскулярні ділянки, що характерно для менінгоенцефаліту.

Відмінною рисою криптококового менінгоенцефаліту є характерна картина ліквору: він слабо каламутний або кремового кольору і не носить гнійного характеру, при наявності у ньому великої кількості криптококів може набувати желеподібного характеру. У результаті всіх цих змін у лікворі порушується його відтік з шлуночків у субарахноїдальний простір з розвитком оклюзійної гідроцефалії і епендиматиту. Локалізоване ураження ЦНС може мати вигляд добре обмеженої гранульоми, що нагадує Гумма. Криптококоз легенів у хворих з ВІЛ перебігає зі зниженням маси тіла, лихоманкою, кашлем, іноді з відділенням мізерного мокротиння, диспное, появою болю в грудній клітці, зумовленого залученням плеври. Рентгенологічно виявляються як поодинокі, так і дифузні інтерстиційні інфільтрати з ураженням коренів легенів та, іноді, наявністю плеврального випоту.

У разі дисемінованого криптококозу у легенях розвивається гостра інтерстиціальна пневмонія зі скупченням криптококів в альвеолярному інтерстиції. Ураження шкіри криптококком у хворих на ВІЛ-інфекцію представлені пігментованими папулами, пустулами, виразково-некротичними вогнищами. Ураження шкіри носять як локальний, так і дифузний характер. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією часто уражаються нирки, причому процес перебігає безсимптомно, але може перебігати за типом пієлонефриту з медулярним некрозом нирок. Причому, після первинного лікування, вогнищем персистуючої інфекції може стати передміхурова залоза.

Мікробіологічна діагностика. Матеріал для дослідження – мокротиння, гній, зішкріби з виразок, спинномозкова рідина, сеча, кістки, біоптати тканин. Для лабораторної діагностики використовують мікроскопічний, мікологічний, біологічний, серологічний методи. У нативних препаратах збудник, оточений слизовою жовтуватою капсулою, має вигляд округлих або яйцевидних клітин розміром 2x5 – 10x20 мкм. Капсулу виявляють у тушевих або забарвлених за Буррі-Гінс препаратах. Гістологічні препарати для виявлення *C. neoformans* забарвлюють муцикарміном. Для виділення чистої культури досліджуваній матеріал засівають на середовище Сабуро. Посіви патологічного матеріалу інкубують при 37°C, колонії формуються через 2-3 тижні. Ідентифікація *C. neoformans* проводиться за

біохімічними властивостям. Біопробу ставлять на мишах, яких внутрішньочеревно або інтракраніально заражають кров'ю, осадом сечі або ексудатом від хворого. Через 2-4 тижні тварин забивають, розтинають і засівають на середовища з антибіотиками гомогенат печінки, селезінки і головного мозку. Виділені культури грибка ідентифікують за культуральними, морфологічними і ферментативними властивостями. У сироватці хворих антитіла виявляються в невисоких титрах і непостійно. Титри антитіл у РЗК рідко складають 1:16 і як виняток 1:40. Поява антитіл і збільшення їх титру слугує сприятливою прогностичною ознакою. Абсолютне діагностичне значення має виявлення в реакції латекс-аглютинації циркулюючого антигену, при цьому титри реакції деколи складають 1:1280 і більше. Враховуючи, що у ВІЛ-інфікованих частіше захворювання перебігає у формі менінгіту, матеріалом для дослідження є спинномозкова рідина, яку засівають на рідке середовище Сабуро, також проводять мікроскопію осаду ліквору після його центрифугування. Препарати забарвлюють за Буррі, виявляючи клітини, покриті товстою капсулою.

Лікування. При розвитку криптококового менінгіту в осіб без ВІЛ-інфекції рекомендується амфотерицин В в/в 0,7-1,0 мг/кг 1 раз на добу + флуцитозин в/в 25 мг/кг 4 рази на добу 2 тижні, потім флуконазол всередину 0,4 г 1 раз на добу 10 тижнів, потім підтримуюча терапія флуконазолом всередину 6-12 місяців по 0,2-0,4 г 1 раз на добу, або ітраконазолом всередину 0,2 г 2 рази на добу, або амфотерицином В в/в 1 мг/кг 1-3 рази на тиждень. На фоні ВІЛ-інфекції: амфотерицин В в/в 0,7-1,0 мг/кг 1 раз на добу + флуцитозин в/в 25 мг/кг 4 рази на добу 2-3 тижні, потім флуконазол всередину 0,4 г 1 раз на добу 10 тижнів, далі підтримуюча терапія флуконазолом всередину 0,2 г 1 раз на добу пожиттєво. При легеневому криптококозі без ВІЛ-інфекції призначають флуконазол всередину 0,2-0,4 г 1 раз на добу 3-6 місяців. У разі легеневого криптококозу на тлі ВІЛ-інфекції показаний флуконазол всередину 0,2-0,4 г 1 раз на добу або ітраконазол всередину 0,2 г 2 рази на добу довічно.

ГІСТОПЛАЗМОЗ

Гістоплазмоз – рідкісне інфекційне захворювання, що перебігає як в гострій, так і в хронічній формі, з повітряно-пиловим або повітряно-крапельним шляхом передачі внаслідок вдихання спор грибка *Histoplasma capsulatum*. Виникнення і перебіг захворювання визначаються станом імунної системи і кількістю збудника.

Характеристика збудника і патогенез. Диморфний грибок. Міцеліальна фаза представлена септованим міцелієм, що складається з мікроконідії сферичної або грушоподібної форми діаметром 1-6 мкм і горбистих макроконідій діаметром 10-25 мкм. Оптимальна температура росту 25-30°C. При температурі 35-37°C грибок існує у вигляді дріжджових клітин, розміри яких становлять у *H. capsulatum* 1,5-2 x 3-3,5 мкм. Мікроконідії стійкі у зовнішньому середовищі, зберігаючи життєздатність в сухому ґрунті близько 4 років, у воді при 4° C – близько 600 днів. *H. capsulatum* має спільні антигени з *Blastomyces dermatitidis*. При рості на рідкому середовищі протягом 3 діб міцеліальна форма продукує екзоантигени h, m, які можна визначати за допомогою імунодифузії в гелі. Природним середовищем проживання є ґрунт. Грибок добре вегетує в ґрунті, забрудненому послідом птахів і летючих мишей, де він росте у вигляді міцелію. Гістоплазмоз – сапроноз. Джерелом збудника інфекції для людини і тварин служить ґрунт ендемічних зон. Ендемічні зони виявлено в Північній, Центральній, Південній Америці, країнах Карибського басейну, Південної Африці, Індії, Південно-Східній Азії, Нової Зеландії та Австралії. Хворі люди і тварини не заразні для оточуючих. Механізм передачі – аерогенний, шлях – повітряно-пиловий. сприйнятливість населення – загальна. При епідемічних спалахах виявляється контакт захворілих з землею. Зараження відбувається мікроконідіями, які трансформуються в організмі в дріжджові клітини.

Клінічна картина. Інфекція носить дисемінований характер, розвивається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією при кількості CD4<150/мкл і характеризується поліорганим ураженням (легенів, кісткового мозку, ШКТ, ЦНС) на тлі симптомів, характерних для генералізованих форм інфекції (лихоманка, зниження маси тіла, слабкість, артралгії, міалгії, гепатоспленомегалія, полілімфаденопатія).

Характерним є ураження слизової рота, іноді шкіри. На слизовій рота можуть з'являтися некротизовані виразки з піднятими краями, іноді руйнування м'яких тканин призводить до значних дефектів, зокрема до перфорації твердого піднебіння.

Діагностика. Діагноз виставляється на підставі клінічної картини і підтверджується методами лабораторної діагностики. *Мікробіологічна діагностика.* Для лабораторної діагностики використовують мікроскопічний, мікологічний, біологічний, серологічний, алергологічний та гістологічний методи. Робота зі збудником проводиться в лабораторіях особливо небезпечних інфекцій. Досліджуваним матеріалом слугує гній з виразкових уражень шкіри і слизових оболонок, харкотиння, кров, сеча, ліквор, пунктати кісткового мозку, селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, підшкірної клітковини. Мікроскопічне дослідження гною і ексудату дозволяє виявляти гістоплазми в гіперплазованих клітинах системи мононуклеарних фагоцитів у вигляді овальних дріжджоподібних клітин розміром 10-15 мкм, розташованих позаклітинно або всередині моноцитів і макрофагів. Мазки фарбують за Романовським-Гімзе. Для виділення чистої культури досліджуваний матеріал сіють на середовище Сабуро, сироватковий або кров'яний агар, а також заражають курячі ембріони. Для стимуляції росту в середовище додають тіамін, для пригнічення росту – пеніцилін і стрептоміцин. Частина посівів культивують при 22-30°C, а іншу при 37°C протягом 3 тижнів. Виділену культуру ідентифікують за морфологічними ознаками та результатами біопроби на мишах. Виявлення двофазного грибка з характерною морфологією міцеліальної фази (тонкий септований міцелій, мікроконідії і горбисті макроконідії) і дріжджових колоній, що складаються з дрібних клітин, дозволяє ідентифікувати *H. capsulatum*. Реакція преципітації, імунодифузія і латекс-аглютинація стають позитивними на 2-5-му тижні після зараження. Пізніше виявляється позитивна РЗК, титри якої підвищуються при генералізації інфекції, але ці серологічні реакції широкого застосування не мають. Для гістологічного дослідження препарати-зрізи забарвлюють реактивом Шиффа, але найбільш чіткі результати дає метод Гоморі – Грокотта: дріжджові клітини фарбуються в чорний або коричневий колір. Збудник

можна виявити в цитоплазмі лімфоцитів, гістіоцитів у вигляді невеликих округлих поодиноких або клітин, що брунькуються.

Лікування. Починають лікування з в/в введення амфотерицину В в дозі 0,7-1,0 мг/кг 1 раз на добу 10 днів, слідом за первинним курсом проводять тривале лікування протягом 3 місяців після відновлення рівня CD4>100/мкл одним з наступних препаратів: ітраконазол 200 мг внутрішньо 2 рази на добу, або флуконазол 200 мг внутрішньо 2 рази на добу, або амфотерицин В 1 мг/кг в/в 1 раз на тиждень.

КОКЦИДІОІДОМІКОЗ

Кокцидіоїдомікоз (син.: кокцидіоїдоз) – ендемічне захворювання, поширене у напівпустелях і степових місцевостях з сухим і спекотним кліматом, відноситься до групи глибоких мікозів і характеризується ураженням органів дихання, шкіри, підшкірної клітковини. Джерело інфекції – ґрунт, де розвивається збудник з утворенням спор.

Характеристика збудника і патогенез. *Coccidioides immitis* – диморфний гриб. При кімнатній температурі (20-22°C) і в природних умовах росте у міцеліальній формі. Міцелій септований, позбавлений мікроконідії. У міру зростання цитоплазма грибка концентрується, і міцелій розпадається на артроспори шириною 1,5-2,3 мкм і довжиною 1,5-15,0 мкм. Фрагментація спостерігається на 10-12-у добу культивування. Ступінь вірулентності залежить від інтенсивності утворення артроспор: зниження освітлення супроводжується зменшенням вірулентності. Артроспори стійкі в навколишньому середовищі.

Епідеміологія. Кокцидіоїдомікоз – сапроноз. Джерелом збудника інфекції є ґрунт ендемічних зон, в якому протягом вологого сезону року йде інтенсивний ріст грибка, а з настанням сухого сезону міцелій розпадається на артроспори, які є єдиним інфікуючим елементом. Ендемічні зони знаходяться у Західній півкулі між 40 ° північної і південної широти і між 65° і 120° західної довготи на території США (західні і південно-західні штати), а також Центральної (Мексика, Гватемала,

Гондурас) і Південної Америки (Венесуела, Парагвай, Аргентина). Грибок переважно виявляється в зоні пустель і напівпустель, іноді зустрічається в тропічних зонах і прибережних лісах (Північна Каліфорнія). Хвора людина не заразна для оточуючих. Механізм передачі – аерогенний і контактний, шлях – повітряно-пиловий. Будь-який контакт з зараженим ґрунтом в ендемічних зонах може призводити до зараження. Сприйнятливість висока. Для виникнення хвороби досить аспірації 10 артроспор. Найбільший ризик інфікування в осіб з різними імунодефіцитами. Після зараження артроспори в організмі господаря трансформуються в тканинну форму – сферули, округлі розміром 20-90, рідше – 200 мкм. При розриві клітинної стінки сферул ендоспори, що містяться в них, поширюються по організму, що забезпечує дисемінацію збудника та формування вторинних вогнищ. Розвивається ГЗТ. Вторинний кокцидіоїдомікоз розвивається у осіб з порушеним клітинним імунітетом. Т-клітинний імунодефіцит служить причиною розвитку важкої пневмонії з наступним поширенням грибка по організму з первинного вогнища запалення.

Клінічна картина. Інфекція носить дисемінований характер без менінгіту (90%) або проявляється тільки менінгітом (10%) і розвивається у пацієнтів з ВІЛ при кількості CD4<250/мкл. Дисемінована форма характеризується лихоманкою септичного характеру, залученням у процес ряду органів з утворенням інфільтратів і абсцесів, ураженням кісток, суглобів, перитонітом. У пацієнтів з менінгітом зазвичай присутні лихоманка, сонливість, сильний головний біль, нудота і блювота. У спинномозковій рідині виявляється мононуклеарний плеоцитоз, зниження рівня глюкози.

Мікробіологічна діагностика. Для лабораторної діагностики використовують мікроскопічний, мікологічний, біологічний, серологічний та алергологічний методи. Досліджуваним матеріалом слугують гній, харкотиння, кров, ліквор, біопсійний матеріал. Діагноз виставляється при виявленні збудника в посівах будь-якого матеріалу, при гістологічному дослідженні біоптатів, при позитивному результаті РЗК з антигеном *Coccidioides immitis*, причому титр більш 1:16 вказує на

дисеміновану форму захворювання. Менінгіт підтверджується на підставі наявності антитіл в РЗК в спинномозковій рідині.

Лікування. При легеневій або дисемінованій – амфотерицин В 0,5-1 мг/кг/добу в/в до настання клінічного поліпшення. При захворюванні з легким перебігом – флуконазол 400 - 800 мг/добу всередину або ітраконазол 200 мг 2 рази на добу всередину; при менінгіті – флуконазол 400-800 мг/добу в/в або всередину.

1.7.3. БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

До бактеріальних інфекцій належать туберкульоз, інфекції дихальних шляхів, кишкові інфекції, інфекції, викликані атипovими мікобактеріями (*Mycobacterium avium-intracellulare* – МАК).

ТУБЕРКУЛЬОЗ

Туберкульоз є однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій, тому що ВІЛ сприяє як переходу латентної інфекції *Mycobacterium tuberculosis* в активну форму, так і розвитку активної форми ТБ у недавно інфікованих. Отже, ВІЛ-інфекція підвищує частоту рецидивів ТБ, яка пов'язана як з ендогенною реактивацією, так і з екзогенною реінфекцією (WHO, 2010; UNAIDS, 2010).

Характеристика збудника і патогенез. Збудники туберкульозу відносяться до сімейства *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*, родовою ознакою якого є кислото-, спирто- і лугостійкість, зумовлена наявністю міколових кислот в клітинній стінці бактерій. Морфологічно представлені поліморфними паличками. Для мікроскопічного виявлення використовується метод Ціля-Нільсена. Збудники туберкульозу характеризуються повільним ростом. Вибагливі до живильних середовищ. На твердих середовищах ріст спостерігається на 3-4 тижні культивування. Основні патогенні властивості збудників туберкульозу зумовлені прямою або імунологічно опосередкованою дією ліпідів або ліпидовмісних структур. В основі патогенезу лежить здатність мікобактерій до тривалої персистенції в макрофагах. Мікобактерії індукують розвиток гіперчутливості IV типу (ГСТ) .

Клінічна картина. Найчастішою формою ТБ, особливо у дорослих, є туберкульоз легенів, але його клінічна картина залежить від ступеня імунодефіциту. У пацієнтів з кількістю CD4>350/мкл ураження легень носить типовий характер з формуванням інфільтратів у верхніх частках легень, часто з утворенням каверн. При кількості CD4<50/мкл розвивається позалегеневий туберкульоз – туберкульозний плеврит, перикардит, менінгіт та дисемінована форма. На рентгенограмі грудної клітки при цьому виявляються інфільтрати в нижніх і середніх частках або множинні міліарні вогнища, але без утворення каверн. У свою чергу ТБ сприяє підвищенню вірусного навантаження і прискорює прогресування ВІЛ-інфекції.

Мікробіологічна діагностика. Стандартний метод діагностики туберкульозу легенів – дослідження трьох проб ранкового мокротиння, що збираються три дні поспіль. Виконують посів мокротиння і мікроскопію мазків. Якщо мокротиння не відкашлюється, то виконується бронхоскопія з отриманням зразків бронхіального секрету, або стимулюється відходження мокротиння. ПЛР-діагностика має більшу чутливість, ніж мазок на кислотостійкі мікобактерії (80% порівняно з 50%). При міліарному туберкульозі результати посівів мокротиння позитивні тільки в 25% випадків, в той час як посіви та мазки з інших тканин і рідин дають позитивний результат з більшою часткою ймовірності – в 50-60% випадків. Туберкулінові проби можуть давати хибно негативний результат, вірогідність якого знаходиться в зворотній залежності від кількості CD4. Тим не менше в осіб зі збереженим імунітетом позитивна туберкулінова проба (папула, яка виникає через 24-48 годин на місці введення туберкуліну, діаметром більше 5 мм) свідчить про інфікування *Mycobacterium tuberculosis*, що є показанням для проведення профілактичного лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих.

Лікування. Профілактичне лікування проводять ізоніазидом 5 мг/кг (але не більше 300 мг на добу) 1 раз на добу, курс 6 місяців. Початок АРТ у пацієнтів із ТБ має певні обмеження, так як не можна одночасно починати лікування туберкульозу та ВІЛ-інфекції через виникнення побічних ефектів лікарських препаратів. Рішення про початок АРТ залежить від ряду факторів, в першу чергу від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та імунологічних показників, у відповідності з наступними

рекомендаціями: 1) якщо пацієнт вже отримує АРТ, то терапію слід продовжити; 2) не рекомендується починати одночасно протитуберкульозну терапію і АРТ, спочатку починають протитуберкульозну терапію, а потім через 4-8 тижнів АРТ; 3) кількість CD4 < 200/мкл – почати АРТ з ефавірензу через 2-8 тижнів після початку протитуберкульозного лікування; 4) кількість CD4 200-350/мкл – рішення про початок АРТ приймається індивідуально, як правило, її починають після початкової фази протитуберкульозного лікування за схемами, що містить ефавіренз; 5) кількість CD4 > 350/мкл – відкласти АРТ. Курс протитуберкульозної терапії складається з двох етапів: 1-й етап тривалістю 2-3 місяці і 2-й етап тривалістю 4-5 місяців. Рекомендовані схеми лікування наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Рекомендовані схеми протитуберкульозної терапії для ВІЛ-інфікованих з активним ТБ

Характеристика випадку ТБ	Схема лікування ТБ	
	Перший етап	Другий етап
Вперше виявлений ТБ	ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол, 2 місяці	ізоніазид + рифампіцин, 4 місяці
Раніше лікований ТБ , включаючи: ✓ рецидив, ✓ лікування після перерваного курсу, ✓ неефективність лікування	ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол + стрептоміцин, 2 місяці і після цього ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол, 1 місяць	ізоніазид + рифампіцин + етамбутол, 5 місяців
Хронічний або полірезистентний ТБ (виділення <i>M. tuberculosis</i> з мокротинням, незважаючи на повторний курс протитуберкульозної терапії під наглядом лікаря)	Спеціально розроблені схеми - або стандартні, або індивідуальні	

АТИПОВИЙ МІКОБАКТЕРІОЗ

Атиповий мікобактеріоз – захворювання, що викликається групою мікобактерій, які відносяться до комплексу *Mycobacterium avium complex* (МАК), широко поширених в навко-лишньому середовищі та потрапляють в організм людини повітряно-крапельним шляхом або з їжею і водою (аліментарний шлях зараження).

Характеристика збудника і патогенез. Збудники мікобактеріозів широко поширені в природі. Їх можна знайти в ґрунті, воді річок, водойм і плавальних басейнів. Вони виявляються у кліщів і риб, викликають захворювання у птахів, диких і домашніх тварин, деякі є представниками нормальної мікрофлори сечостатевого тракту у людини. Зараження нетуберкульозними мікобактеріями (НТМБ) відбувається з навколишнього середовища аерогенним, контактним шляхом при пошкодженні шкірних покривів, а також харчовим і водним шляхом. Передача мікроорганізмів від людини до людини не характерна. Це умовно-патогенні бактерії, тому велике значення у виникненні захворювання має зниження резистентності макроорганізму, його генетична схильність. Потрапляючи в такий організм, мікобактерії знаходять сприятливі умови для своєї життєдіяльності, починають розмножуватися і викликати патологічний процес. В уражених ділянках формуються гранульоми. У важких випадках фагоцитоз носить незавершений характер, бактеріємія виражена, а в органах визначаються макрофаги, заповнені НТМБ і нагадують лепрозні клітини.

Клінічна картина. Клінічні прояви різноманітні. Найчастіше уражається дихальна система. Симптоматика легеневої патології схожа з такою при туберкульозі. Разом з тим нерідкі випадки позалегеневої локалізації процесу з залученням шкіри та підшкірної клітковини, ранових поверхонь, лімфатичних вузлів, сечостатевих органів, кісток і суглобів, а також мозкових оболонок. Типовими симптомами МАК-інфекції у хворих на ВІЛ є гарячка в поєднанні з нічною профузною пітливістю, втрата маси тіла, діарея, болі в животі. Захворювання зазвичай розвивається на тлі зниження кількості CD4<50/мкл. У

процес часто втягуються печінка, кістковий мозок, лімфовузли. Захворювання може набувати генералізованого характеру. Органні ураження можуть починатися як гостро, так і приховано, але майже завжди перебігають важко. Найбільш важкий перебіг та генералізовані процеси викликають *M. avium complex* (МАК-інфекція), *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. haemophilum*. *M. avium complex*. МАК – тонкі кисло-тостійкі палички, які ростуть при температурі 42°C у вигляді гладких маслянистих непігментованих колоній. Стійкі до першої лінії протитуберкульозних препаратів. МАК мешкає в навколишньому середовищі і виділяється з води, ґрунту, організму тварин. МАК викликає захворювання у імунодефіцитних осіб. МАК колонізує респіраторний і дихальний тракти, за транзиторною бактеріємією слідує інвазія різних органів, інтенсивна інфільтрація мікробом яких призводить до їх дисфункції і пошкоджень. Туберкулінові проби при інфекції *Mycobacterium avium intracellulare* позитивні. Можливий також розвиток змішаної інфекції (мікст-інфекції), у ряді випадків ці збудники можуть бути причиною розвитку вторинної ендогенної інфекції.

Мікробіологічна діагностика. Застосовують бактеріоскопічний і бактеріологічний методи діагностики, а також ПЛР. Основний метод діагностики – бактеріологічний. Матеріал на дослідження беруть залежно від патогенезу та клінічних проявів захворювання. Основним методом діагностики у ВІЛ-інфікованих є посів крові на спеціальні середовища, так як у пацієнтів з клінічними проявами даного мікобактеріозу велика концентрація мікобактерій в крові. Для бактеріологічного дослідження також рекомендується брати біоптати печінки і кісткового мозку. Спочатку вирішується питання про приналежність виділеної чистої культури до збудників туберкульозу або НТМБ. Потім застосовують комплекс досліджень, що дозволяють встановити вид мікобактерій, ступінь вірулентності, а також групу за Раньйоном. Первинна ідентифікація заснована на таких ознаках, як швидкість росту, здатність до утворення пігменту, морфологія колоній і здатність росту при різних температурах. У більшості випадків перевагу віддають їх ідентифікації за біохімічними властивостями, так як сучасні молекулярно-генетичні методи трудомісткі, мають багато підготовчих стадій,

вимагають спеціального обладнання, дороговартісні. Велике значення для лікування має визначення чутливості до антибіотиків виділеної чистої культури. Вирішальне значення для постановки діагнозу мікобактеріозу має критерій одночасності появи клінічних, рентгенологічних, лабораторних даних і виділення чистої культури НТМБ, проведення багаторазових досліджень в динаміці. Допоміжне значення в діагностиці має визначення антитіл за допомогою РНГА, РП, імуноелектрофорезу, РНІФ і ІФА, а також постановка шкірних алергічних проб з сенситинами (PPD-У до *M. kansasii*; PPD-B (MAC); PPD-G до *M. scrofulaceum*).

Лікування. Кларитроміцин 500 мг всередину 2 рази на добу + етамбутол 15 мг/кг на добу всередину. При кількості CD4<50/мкл можливе призначення третього препарату – рифабутину 300 мг/добу всередину. Альтернативна схема: азитроміцин 500-600 мг/добу + етамбутол 15 мг/кг на добу всередину; також можуть використовуватися ципрофлоксацин 500-700 мг всередину 2 рази на добу або амікацин 15 мг/кг на добу в/в.

БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Це широко поширені захворювання, але у ВІЛ-інфікованих вони зустрічаються частіше і перебігають важче, ніж в популяції в цілому. Основний збудник *Streptococcus pneumoniae*. Зустрічається також гемофільна, пневмококова і стафілококова пневмонія (M. Crothers et al., 2010).

Клінічна картина. Не відрізняється від клінічної картини пневмонії у імунокомпетентних осіб, для неї характерний гострий або підгострий початок з підйому температури, кашель, часто біль у грудях, утруднення або почастищення дихання. На рентгенограмі виявляються типові ознаки часткової пневмонії або бронхопневмонії, можуть бути атипові інфільтративні зміни, іноді зміни взагалі не виявляються. У загальному аналізі крові – нейтрофільний лейкоцитоз.

Діагностика. Діагноз ставиться на підставі клінічних даних і характерних змін на рентгенограмі (вогнищеві ділянки затемнення, дифузна інфільтрація, нетипові зміни, в тому числі каверни).

Лікування. Лікування проводиться в домашніх умовах, якщо дозволяє стан хворого.

БАКТЕРІАЛЬНІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Ці захворювання широко поширені, але у ВІЛ-інфікованих вони зустрічаються частіше і протікають важче, ніж в популяції в цілому. Основними кишковими інфекціями є сальмонельоз (крім *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi*), для якого характерні гострий початок захворювання з лихоманки, болю в животі, діареї, іноді з домішками крові, швидка втрата маси тіла, можливе приєднання гепатоспленомегалії, і шигельоз, характеризується лихоманкою, спастичними болями в животі, тенезмами, діареєю з домішками слизу і крові.

САЛЬМОНЕЛЬОЗ

Клінічна картина. Характеризується тяжким гострим перебігом з інтоксикацією і діареєю, частими рецидивами та генералізацією, яка нерідко переходить в сепсис. При цьому діарейний синдром може бути відсутнім. Провідним є загальнотоксичний синдром (гарячка, надмірне виділення поту, відсутність апетиту, прогресуюча слабкість, зниження маси тіла). Захворювання часто має рецидивуючий характер. Генералізація процесу часто супроводжується формуванням абсцесів у печінці, легенях, нирках, оболонках мозку, петлях кишок. На тлі вираженого імунодефіциту є високий ризик розвитку сальмонельозної септицемії, котра характеризується тяжким перебігом з ознобом та високою гарячкою. У випадку відстрочення лікування виникає загроза септичного шоку. При цьому діареї може не бути.

Діагностика. Виділення сальмонели з крові (позитивна гемокультура), випорожнень, сечі, жовчі з визначенням чутливості виділеного штаму до антибактеріальних препаратів.

Лікування. При наявності СНІДу етіотропне лікування призначається обов'язково не лише хворим, але й носіям з метою попередження бактеріємії та рецидивів захворювань (табл. 5).

Таблиця 5

Лікування сальмонельозу

Препарати	Разова доза	Частота введення	Шлях введення	Тривалість
Ципрофлоксацин	200 мг	2 р. на добу	в/в	до нормалізації температури тіла
<i>Потім</i>				
Ципрофлоксацин	0,5-0,75 г	2 р. на добу	перорально	7-14 днів
<i>Або</i>				
Цефтріаксон	1-4 г	1 р. на добу	в/в	до 2 тиж.
<i>Або</i>				
Амікацин	10-15 мг/кг	1 р. на добу	в/в	до 2 тиж.

ШИГЕЛЬОЗ

Клінічна картина. У хворих на СНІД шигельоз перебігає в гострій формі, супроводжується інтоксикацією, у випоржненнях майже завжди виявляється слиз і кров. Шигели виділяються майже у половини хворих на СНІД. Часто виникають рецидиви захворювання.

Таблиця 6

Лікування шигельозу

Препарати	Доза	Частота введення	Шлях введення	Тривалість
Ципрофлоксацин	0,25-0,5 г	2 р. на добу	перорально	7-10 днів
<i>Або</i>				
Норфлоксацин	0,4 г	2 р. на добу	перорально	7-10 днів
<i>Або</i>				
Бісептол	960 мг	2 р. на добу	перорально	7-10 днів

Діагностика. Діагноз ґрунтується на клінічних даних та підтверджується бактеріологічним методом (виділенням копрокультури).

Лікування. Одночасно проводиться дезінтоксикаційна терапія за допомогою оральних регідратаційних сумішей («Регідрон», «Ораліт» та/або розчинів для внутрішньовенних вливань «Ацесіль», «Трисіль», «Квартасіль»).

1.7.4. ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

На фоні імунодефіциту частіше всього маніфестують або виникають генералізовані форми герпесвірусної інфекції 1, 2, 3, 5 та 8 типів. До особливостей патології, яка спричинена вірусами цієї групи, відноситься тривала латентна фаза після гострого періоду з можливістю активації пізніше за клінічною картиною, специфічною для кожного виду вірусу. Інфекційний процес, зумовлений вірусами цієї групи, часто буває безпосередньою причиною смерті хворих на СНІД. Летальність при герпетичному енцефаліті сягає 85%.

Згідно з сучасною класифікацією розрізняють 8 типів вірусів родини герпес. Вірус герпесу людини 1 типу (ВГЛ-1) викликає орофарингеальне ураження; ВГЛ-2 – генітальний герпес; ВГЛ-3 – два самостійних захворювання – вітряну віспу та оперізувальний лишай; ВГЛ-4 (або вірус Епштейна-Барр) є етіологічним чинником інфекційного мононуклеозу, лімфоми Беркіта, назофарингеальної карциноми, волосистої лейкоплакії язика; ВГЛ-5 – спричинює цитомегаловірусну інфекцію; ВГЛ-6 – етіологічний чинник раптової екзантеми у дітей раннього віку та синдрому хронічної втоми у дорослих (припускається його значення у виникненні лімфогранулематозу, саркоїдозу, злоякісної В-клітинної лімфоми, хвороб Шегрена та Крона, автоімунного тиреоїдиту); ВГЛ-7 асоціюється з лімфопроліферативними захворюваннями; ВГЛ-8 викликає саркому Капоші.

При підозрі на герпесну природу захворювання пацієнту необхідно провести комплексне дослідження методом ПЛР для виявлення основних представників цієї групи, а саме DNA HSV 1/2, DNA CMV, DNA EBV. За можливості доцільне обстеження на DNA HHV8.

ГЕРПЕСВІРУСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ВИКЛИКАНІ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ

Вірус простого герпесу (Herpes simplex virus) передається контактно-статевим, повітряно-краплинним і вертикальним шляхами, уражає шкіру, слизові оболонки, ЦНС, очі та внутрішні органи. Існує 2 типи – ВГЛ-1 і ВГЛ-2. ВПГ-1 передається при безпосередньому контакті слизових оболонок, наприклад, при поцілунках, і викликає типові герпетичні висипання (сверблячі пухирці) на губах, язиці, яснах і слизовій щік. ВПГ-2 передається статевим шляхом і викликає ураження статевих органів і перианальної області. Висипання на статевих органах, викликані ВПГ-2, істотно підвищують ризик передачі ВІЛ (ЕЕ. Freeman et al., 2006). При важкому імунодефіциті можлива дисемінація інфекції з ураженням внутрішніх органів: стравоходу (виразковий езофагіт), ЦНС (енцефаліт), очей (кератит, кератокон'юнктивіт, увеїт) і дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт). Ці форми герпетичної інфекції, а також герпес з тривалістю висипань більше 4 тижнів відносяться до СНІД-індикаторних захворювань.

Характерним елементом ураження слизової оболонки порожнини рота є афта. Нерідко спостерігається герпетична висипка на шкірі статевих органів та сідниць, стегнах, попереку, пальцях рук. При герпетичних ураженнях шкіри в процес залучаються регіонарні лімфатичні вузли.

Генітальний герпес проявляється гіперемією, набряком, виразками різної величини, контактними кровотечами. При тяжкому імунодефіциті процес набуває генералізованого характеру.

Клінічна симптоматика герпетичних захворювань очей різноманітна – дерматит повік, блефарокон'юнктивіт, кон'юнктивіт, кератит, ірит, іридоцикліт, хоріоретиніт, неврит зорового нерву.

Первинна герпетична інфекція незалежно від клінічної форми і локалізації супроводжується проникненням вірусу у ганглії дорсальних корінців з розвитком гострої інфекції в них, наступною персистенцією у нейронах. Герпетичні ураження ЦНС клінічно проявляються менінгітом, енцефалітом, менінгоенцефалітом, які

перебігають тяжко, із втратою пам'яті, свідомості, розвитком набряку мозку. Люмбальна пункція допомагає у диференційній діагностиці: при герпетичному енцефаліті у лікворі – лімфоцитарний плеоцитоз (від декількох клітин до 1000 і більше в 1 мл).

Вісцеральні форми герпесу – герпетичний гепатит, ураження ШКТ і респіраторного тракту. Клінічні прояви герпетичного гепатиту мало відрізняються від спричиненого іншою вірусною інфекцією, проте притаманний розвиток стоматиту, лихоманки, лейкопенії, пізніше приєднуються профузні кровотечі та розвиток ДВЗ-синдрому.

Ураження ШКТ: езофагіт, якому властиві крововиливи, ерозії, некрози. Хворі скаржаться на печію, дисфагію, схуднення. Найбільш небезпечними ускладненнями є кровотеча та перфорація стравоходу.

Герпетичні ураження респіраторного тракту проявляються вогнищевою та інтерстиціальною пневмонією: високою лихоманкою, непродуктивним кашлем, торакалгією, задишкою, слабкістю. Герпетична пневмонія часто поєднується з трахеїтом, трахеобронхітом, езофагітом.

Таблиця 7

Лікування і профілактика інфекцій, викликаних ВПГ-1 та ВПГ-2

Лікування		Тривалість: 7-14 днів
Препарат вибору	Ацикловір	Ацикловір, 1 табл. 400 мг 5 раз на добу
Важкі форми		Ацикловір, $\frac{1}{2}$ -1 амп. 500 мг 3 рази на добу (5-10 мг/кг 3 рази на добу) в/в
Препарат резерву	Валацикловір	Валацикловір, 2 табл. по 500 мг 3 рази на добу
Препарат резерву	Бривудин	Бривудин, 1 табл. 250 мг 3 рази на добу
Препарат резерву	Бривудин	Бривудин, 1 табл. 125 мг 1 раз на добу
Хіміопрфілактика		Не рекомендується

У залежності від локалізації патологічного процесу проводиться рентгенографія органів грудної клітини, УЗД органів черевної порожнини, МРТ головного та спинного мозку, офтальмоскопія.

Обов'язково застосовуються знеболювальні засоби, препаратом вибору варто вважати карбамазепін (фінлепсин) 100–300 мг тричі на добу до зникнення больового синдрому.

ГЕРПЕСВІРУСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ВИКЛИКАНІ VZV

Оперізувальний лишай розвивається в результаті реактивації латентної інфекції, викликаній вірусом *Varicella-zoster*. Після первинної інфекції (вітряної віспи) вірус пожиттєво зберігається в спинномозкових гангліях. У ВІЛ-інфікованих рецидиви оперізуючого лишая можливі навіть при відносно хорошому імунному статусі, а також на тлі відновлення імунної системи. З посиленням імунодефіциту висипання стають обширними. Крім шкірних висипань в області одного-двох дерматомів можливе небезпечне ураження очей (ураження очної гілки трійчастого нерва – очна форма оперізуючого герпесу з ураженням рогівки) і вуха (синдром Ханта). Найнебезпечніша форма інфекції – некротичний ретиніт. Неврологічні ускладнення включають менінгоенцефаліт, мієліт, а також ураження інших черепних нервів (M. Brown et al., 2001).

Основні симптоми хвороби – нестерпні невралгії, лихоманка, свербіння шкіри, слабкість, головний біль. За ходом окремих нервів (найчастіше – міжреберних) з'являються рожеві плями до 3-5 см у діаметрі, які перетворюються в папулу, пухирці, а потім підсихають. Збільшені та болючі регіонарні лімфовузли. Часто уражається шкіра обличчя і голови, особливо гілки трійчастого нерву. Виникає інтоксикація, підвищується температура тіла (гангліошкірна форма). У частини хворих постгерпетичні невралгії можуть тривати місяцями. Гангренозна форма виникає у випадку різкого пригнічення імунітету, характеризується глибоким ураженням шкіри з наступним рубцюванням.

При очній формі уражається гассерів вузол, тому висипання локалізуються за ходом гілок трійчастого нерву, на слизових очей, носа, шкірі обличчя. Можуть виникати виразковий кератит, ірит, іридоцикліт, відшарування сітківки, глаукома. У частини хворих спостерігається параліч лицьового нерву. Менінгоенцефаліт, викликаний ВГЛ-3, зустрічається рідко. Відзначається лихоманка, постійний головний біль може виникнути ще до висипання. Захворювання проявляється загальноомозковими та вогнищевими симптомами, летальність сягає 60%.

EBV– вірус герпесу людини 4 типу – відіграє етіологічну роль при волосистій лейкоплагії язика, лімфомі Беркіта, неходжкінських лімфомах, назофорангеальній карциномі і при лімфоцитарній інтерстиціальній пневмонії у дітей.

Таблиця 8

Лікування уражень, викликаних ВГЛ-3

Препарат	Доза та кратність прийому	Курс лікування	Побічні реакції	Примітки
Ацикловір	800 мг 5 разів на день перорально або 10 мг/кг кожні 8 год.	7-14 діб	Дивись вище	Місцеві аплікації неефективні
		<i>Або</i>		
Валацикловір (валтрекс)	1 г тричі на день перорально	7-14 діб	Дивись вище	

Ацикловір–резистентна інфекція

Фоскарнет	60 мг/кг в/в кожні 8 год.	7-14 діб або до зникнення клінічних проявів	Нефротоксичність, тремор, головний біль, спазм м'язів, гіпокаліємія, гіпо (гіпер) кальціємія, гіпо/гіперфосфатемія, анемія, гранулоцитопенія; підвищення трансаміназ; флебіти	Попереднє введення 1000 мл сольових розчинів перед кожною інфузією знижує ризик нефротоксичності
<i>Або</i>				
Фамцикловір	500 мг двічі на добу	7-14 діб	Дивись вище	

ГЕРПЕСВІРУСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ВИКЛИКАНІ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА–БАРР

ВОЛОСИСТА ЛЕЙКОПЛАКІЯ ЯЗИКА

Зустрічається у ВІЛ-інфікованих досить часто, з такою ж частотою виявляється у пацієнтів, яким проведена трансплантація органів, що свідчить про зв'язок з імуносупресією. Є результатом непухлинного ураження епітеліальних клітин і проявляється у вигляді рельєфних, білих, зморшкуватих нальотів на слизовій порожнини рота, переважно на латеральній поверхні язика. Дуже часто розцінюється як прояв орофарингеального кандидозу, хоча досить часто співіснує разом. Специфічного лікування немає.

ЛІМФОЦИТАРНА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ

Лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія часто зустрічається у дітей, проте, не виключається і у дорослих ВІЛ-інфікованих. Характеризується наявністю масивних інтерстиціальних інфільтратів, які помилково можуть бути прийняті за туберкульоз або пневмоцистну пневмонію. При цьому клінічна картина не відповідає виявленим змінам у легенях. Специфічного лікування немає.

ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ (CMV-ІНФЕКЦІЯ)

Викликана ВГЛ-5, виявляється у 20-40% ВІЛ-інфікованих та є безпосередньою причиною смерті кожного п'ятого з них. Клінічна симптоматика її поліморфна, часто не має специфічних рис і перебігає під маскою інших захворювань. Вірус проникає в організм через верхні відділи респіраторного тракту та слинні залози і зберігається в ньому протягом всього життя, виділяючись з сечею та слиною.

Як правило, хворі на СНІД – це особи, у яких уже є латентна CMV-інфекція, і захворювання починається поступово, непомітно. Серед притаманних CMV-інфекції ознак виділяють ураження сітківки і судинної оболонки ока, ураження ШКТ

(езофагіт, коліт, синдром виснаження), нервової системи (периферичні нейропатії, мієліт, менінгіт) і легень (пневмонія).

Хоріоретиніти CMV-природи виявляються у хворих з глибоким виснаженням імунної системи, при кількості CD4-лімфоцитів <50 кл/мкл. Характерним є ураження одного ока, при прогресуванні процесу уражається і друге. Спочатку хворі скаржаться на нечіткі окреслення предметів, зниження зору, „мурашки” перед очима. Без лікування захворювання прогресує і закінчується сліпотю. При офтальмологічному дослідженні виявляють зону некрозу сітківки білого кольору з набряком, геморагіями оточуючої тканини та інфільтрацією стінок судин. За декілька тижнів зона некрозу розширюється на всю сітківку і викликає її атрофію, розриви і сліпоту.

Притаманне ураження ШКТ з ознаками езофагіту, ентероколіту, коліту. Найбільш типовими клінічним проявом у таких хворих є лихоманка, діарея, схуднення, анорексія. При ректороманоскопії визначаються підслизові геморагії і дифузні виразки кишки. Нерідко виникають перфорації ШКТ, і хворі потребують невідкладного хірургічного втручання.

Клінічні та лабораторно-інструментальні дані при CMV-пневмонії нагадують ПП (задишка, сухий непродуктивний кашель, тахікардія, тахіпное; відсутність фізикальних змін, дифузні інтерстиціальні інфільтрати, гіпоксемія). Часто ці два етіологічні чинники пневмоній поєднуються.

Ураження ЦНС CMV-природи у хворих на СНІД зустрічаються у вигляді енцефаліту з наступною симптоматикою: головні болі, зміни особистості, зниження концентрації уваги, симптоми дезорієнтації, дефекти пам'яті, сомноленція, ознаки ураження стовбуру мозку. Можливе виявлення вірусної ДНК у спинномозковій рідині.

Перебіг менінгоенцефаліту більш агресивний – з гострим початковим сильним головним болем, вираженими менінгеальними симптомами, парезом лицьового нерву, швидко порушується свідомість. КТ мозку виявляє неспецифічні порушення, проте, можливе виявлення досить характерних субependимальних змін з вентрикулітом.

Аналіз ліквору нормальний, але в ньому можна виявити вірус. Клінічний перебіг від початку первинних симптомів і до смерті хворих розвивається протягом місяця.

Розвиток мієліту – прогностично несприятлива ознака. Хворі помирають через 1-3 міс. При патологоанатомічному дослідженні у спинному мозку виявляють вогнищеві некрози, крововиливи, ділянки демієлінізації.

Таблиця 9

Лікування цитомегаловірусної інфекції

Препарат	Доза, кратність	Тривалість	Побічні реакції	Примітки
Ганцикловір	5 мг/кг в/в 2 рази на день	14 діб при ретиніті, 14-21 день при інших ураженнях	Нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія (припинити лікування при тромбоцитах <20 000), підвищення трансаміназ, ниркова недостатність, флебіти, висипка, нудота. Припинити прийом ретровіру для попередження токсичного впливу на кістковий мозок (нейтропенія). Для попередження гепатотоксичності замінити AZT на диданозин, зальцитабін або ставудин, або ганцикловір на фоскарнет	При виникненні нейтропенії рекомендується застосовувати колонієстимулюючі фактори (Нейпоген) 300 мкг підшкірно 3 рази на тиждень.
<i>Або</i>				
Фоскарнет	90 мг/кг в/в 2 рази на день протягом 2 годин	14 днів	Дивись вище	Дивись вище
<i>Або</i>				

Ганцикловір плюс фоскарнет	У вище– зазначених дозах	14 діб	Дивись вище	Дивись вище
Підтримуюча терапія Рекомендується для пацієнтів з діагностованим CMV–ретинітом, припиняється у випадку покращення зору при відсутності ознак ураження зорового нерву та підвищенні CD4+ більше 150 кл/мкл протягом 3–6 міс як відповідь на антиретровірусну терапію				
Ганцикловір	5 мг/кг в/в 1 раз на день 5 днів на тиж.	постійно	Дивись вище	Дивись вище
<i>Або</i>				
Фоскарнет	90-120 мг/кг в/в 1 раз на день	постійно	Дивись вище	Доза 120 мг/кг ефективніша, але більш токсична

1.7.5. ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ

До цієї категорії відносяться: саркома Капоші в осіб молодше 60 років, лімфороліферативні захворювання (неходжкінська лімфома, лімфома Беркіта).

САРКОМА КАПОШІ (СК)

Новоутворення ендотеліальних клітин, частіше всього виникає у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД чоловіків. На відміну від саркоми неендемичного характеру, уражає осіб молодого віку і має прогресуючий характер. Етіологічним чинником є вірус герпесу 8 типу.

СК з'являється спочатку на шкірі або слизових у вигляді маленьких плям, які поступово збільшуються до вузлів. Кількість елементів і їх розміри можуть бути різними. Колір варіює від червоно-коричневого до фіолетового. На обличчі СК часто локалізується на кінчику носу, навколо очей. У половині випадків уражається шлунково–кишковий тракт, нерідко – трахея, бронхи, плевра, легені.

Діагноз СК ставлять при гістологічному дослідженні біоптату шкіри, слизової оболонки, детальному огляді шкіри та слизових, методом ПЛР при виявленні ДНК ВГЛ-8.

Лікування. У зв'язку з тим, що СК є пухлиною, лікувати її потрібно після консультації з онкологом. У випадку локалізованих форм рекомендується лікування за допомогою радіотерапії. При генералізації процесу рекомендується застосування поліхіміотерапії. Поліхіміотерапія СК включає різні схеми наступних препаратів:

Ліпосомальний доксорубіцин у вигляді монотерапії (максимальний ефект): блеоміцин, вінкрестин, даунорубіцин, вінбластин, етопозид.

Ремісія досягається важко. Можливі часті рецидиви. Локалізовані форми також можуть бути видалені хірургічно, рідким азотом або лазером. Іноді рекомендуються ін'єкції блеоміцину під ураження. Застосування АРТ приводить до зменшення клінічних проявів та інволюції елементів. У зв'язку з вірусною етіологією захворювання доцільним є застосування протівірусних препаратів. Встановлено, що профілактика цитомегаловірусної інфекції за допомогою ганцикловіру (не ацикловіру) призводить до зниження частоти виникнення СК.

Лімфома – пухлина, яка розвивається із лімфоїдної тканини. За типом росту розпізняють нодулярні і дифузні лімфоми, причому вони часто трансформуються в інші. Лімфома – друга за частотою пухлина у хворих на СНІД, приблизно 12-16% хворих в стадії СНІДу помирають від лімфоми. На відміну від саркоми Капоші, лімфома не пов'язана з будь-якою групою ризику. Вона може бути індукована самим ВІЛ і призводити до поліклональної гіпергамаглобулінемії, яка притаманна для ВІЛ-інфекції. При генералізованій лімфаденопатії формується В-клітинна гіперплазія. Найбільш імовірною першопричиною імунобластної лімфоми є вірус Епштейна-Барр, ДНК якого постійно виявляють у клітинах пухлини. Найчастішими формами лімфом у ВІЛ-інфікованих є неходжкінські лімфоми, лімфома Беркіта, первинна лімфома ЦНС та інші.

Неходжкінська лімфома формується в результаті тривалої стимуляції і проліферації В-клітин, рідко Т-клітин. Факторами швидкого прогресування лімфоми є число $CD4 < 100$ кл/мкл, вік старше 35 років, анамнез ін'єкційної наркоманії. Ризик розвитку лімфоми у хворих на СНІД у 100 разів вище, ніж у популяції в цілому.

Первинна лімфома ЦНС зустрічається у 1-3% хворих на СНІД і розвивається, як правило, при кількості лімфоцитів < 50 кл/мкл.

Клінічно при лімфомі Беркіта у половини хворих спостерігається первинне ураження периферичних, внутрішньогрудних, заочеревинних лімфатичних вузлів. Процес виникає частіше в мигдаликах, шлунково-кишковому тракті, шкірі, кістках та інших органах. Захворювання перебігає з проявами інтоксикації, яка проявляється лихоманкою, схудненням, надмірним виділенням поту вночі, локальним зудом. Притаманні автоімунна гемолітична анемія, тромбоцитопемія, екзантема.

При локалізації лімфоми на шиї або надключичній ділянці лімфатичні вузли збільшені у розмірах, ущільнені, рухомі, не спаяні з оточуючою клітковиною. При ураженні лімфатичних вузлів межистіння розвивається синдром верхньої порожнистої вени (розширення вен передньої грудної стінки), при ураженні мигдаликів з'являється відчуття стороннього тіла в горлі. Мигдалик швидко збільшується у розмірах. При локалізації лімфом у шлунку клініка нагадує рак або виразкову хворобу. Можливі ураження і паренхіматозних органів.

Лікування. Для неходжкінських лімфом рекомендується СНОР-режим у вигляді 6 циклів, які передбачають:

- преднізолон 100 мг 1 раз на день протягом 5 днів;
- вінкрістин 1,4 мг/м² (максимум 2 мг/день) однократно в перший день лікування;
- циклофосфамід 750 мг/м²/день однократно в перший день лікування;
- доксорубіцин 50 мг/м²/ день однократно в перший день лікування.

Режим повторюється на 22 день, починаючи з першого дня, всього на курс – 6 циклів.

ЕРОСН-режим включає етопозид, преднізолон, вінкрістин, циклофосфамід, дауно- або доксорубіцин і у поєднанні з АРТ виявився ефективнішим. Курс рекомендується у вигляді 6 циклів з в/в інфузіями тривалістю до 96 год. за схемою:

- етопозид 50 мг/м² на день (через центральну вену);
- доксорубіцин 10 мг/м²/день (через центральну вену);
- вінкрістин 0,4 мг/м² (макс 2 мг/тиждень)/день (через центральну вену);
- циклофосфамід 375 мг/м² лише на 5 день болісно в/в;
- преднізолон 100 мг/день з 1 по 5 день однократно п/о.

Режим повторюється на 22 день.

Лікування лімфоми Беркіта відбувається за тими ж схемами, що й попередні. Використовуються як СНОР, так і ЕРОСН режимами. Лікування за допомогою більш агресивних схем (наприклад В-ALL) обговорюється. При лімфомі Беркіта хімотерапія рекомендується після курсу опромінення передбачуваної зони первинної локалізації. Лікувальний ефект досягається незалежно від рівня CD4, проте для досягнення стійкого ефекту рекомендується розпочати АРТ якомога раніше (навіть при CD4 більше 350 кл/мкл). Для інтракраніальної локалізації лімфоми при лікуванні застосовуються стероїди для усунення набряку головного мозку.

Єдиним доведеним методом лікування первинної лімфоми ЦНС є опромінююча терапія. У більшості пацієнтів визначається CD4 менше 50 кл/мкл. У мультиваріативному аналізі ВААРТ виявилася єдиним додатковим фактором досягнення тривалої ремісії. З'явилось декілька досліджень про ефективність АРТ самостійно, тому при діагностиці первинної лімфоми ЦНС АРТ повинна починатися негайно.

ЗАХВОРЮВАННЯ, ВИКЛИКАНІ ПАПІЛОМА ВІРУСОМ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є етіологічним чинником раку шийки матки: 95% таких плоскоклітинних раків містять ДНК ВПЛ. ВПЛ-інфекція тісно пов'язана з сексуальною поведінкою. Ризик цервікальної неоплазії вищий серед жінок з великою кількістю сексуальних партнерів, у жінок з раннім початком статевого життя. Ступінь розповсюдження ВПЛ у 5-10 разів вищий серед ВІЛ-інфікованих жінок, причому перебіг папіломатозу у них більш тяжкий, а ризик цервікальної неоплазії більший.

Клінічні прояви: конділоми зовнішніх статевих органів, вагіни, шийки матки. Розрізняють екзофітні та ендофітні конділоми. Екзофітні форми – гострокінцеві конділоми, найбільш типовий прояв інфекції, що обумовлені доброякісними типами вірусів – ВПЛ 6 і 11 – зустрічаються дуже рідко і являють собою лише «верхівку

айсберга». Ендофітні кондиломи можуть бути плоскими та інвентованими. Вони, як правило, знаходяться на шийці матки та мають вигляд плоских бляшок. Ці види кондилом можуть бути наслідком інфікування онкогенними типами вірусів. Ураження можуть регресувати, персистувати або прогресувати. У жінок з латентною інфекцією (відсутністю симптомів і негативними мазками) при поєднанні з іншими кофакторами інфекція може активуватися та є дуже контагіозною.

Діагностика.

- 1) Цитодіагностика: матеріал для дослідження – мазок з ектоцервіксу, зовнішнього зіву і зовнішньої третини цервікального каналу. Наявність у мазку атипичних клітин є показанням до кольпоскопії і при необхідності – прицільної біопсії. Мазок повинен бути повторений через 6 міс., а далі щорічно.
- 2) Кольпоскопія.
- 3) Гістологічний метод дослідження.

Лікування. Основними методами лікування плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки є деструкція або ексцизія атипичного епітелію. Метод ексцизії: висічення ураження за допомогою хірургічного скальпеля, електропетлі, ультразвукового скальпеля, СО₂-лазера. Деструктивні методи: хімічна деструкція, електрокоагуляція, кріодеструкція, лазер-вапоризація ураження.

Лікування повинне бути комплексним і разом з деструкцією атипичного епітелію включати використання імунотерапевтичних та бактерійних препаратів; в якості імунокоректора використовують препарат лікопід, який призначають п/о по 20 мг щоденно протягом 10 днів (курсова доза – 200 мг) через 7 днів після лазер-вапоризації. Для бактеріальної корекції рекомендуються еубіотики у формі вагінальних свічок (вміст 5×10^8 живих мікробних клітин, по 1 свічці протягом 10 днів перед і через 14 днів після лазер-вапоризації). Нагляд за хворими періодичний: 1 раз у 3 міс протягом першого року і далі – два рази на рік.

1.7.6. ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Ко-інфекція гепатит С та ВІЛ-інфекція зустрічається часто, що пояснюється спільними шляхами передачі інфекції (парентеральний, статевий, вертикальний).

Клінічний перебіг і патогенез. Перебіг поєднаної інфекції ВІЛ і ВГС залежить від тяжкості імунодефіциту, обумовленого ВІЛ-інфекцією. Посилення імунодефіциту прискорює прогресування гепатиту С. За оцінками, тривалість латентного періоду перебігу гепатиту С до появи ознак печінкової недостатності або печінковоклітинного раку у пацієнтів з поєднаною інфекцією складає 10-20 років, у той час як у пацієнтів, інфікованих тільки вірусом гепатиту С, він складає 30-40 років (Y. Benhamou et al., 1999). Печінкова недостатність служить частою причиною смерті ВІЛ-інфікованих (E. Rosenthal et al., 2007). Проте вірус гепатиту С не чинить значного впливу на перебіг ВІЛ-інфекції. Ранній початок антиретровірусної терапії у пацієнтів (при кількості CD4<500 мкл-1), інфікованих ВІЛ і ВГС, полегшує несприятливий перебіг гепатиту С (JA. Pineda et al., 2007). Але 10% пацієнтів змушені припинити прийом АРТ через гепатотоксичність.

Діагностика. Діагностика гепатиту С на тлі ВІЛ-інфекції проводиться так само, як у неінфікованих ВІЛ (табл. 10). Хронічний гепатит С діагностується при виявленні віремії, тобто при наявності в крові РНК вірусу гепатиту С. Регулярно вимірювати концентрацію РНК ВГС у крові всім пацієнтам немає необхідності. Проте слід пам'ятати, що у деяких пацієнтів на тлі прогресування імунодефіциту рівень РНК ВГС виявлятиметься нижче порогу визначення, а при відновленні імунної системи на тлі АРТ розвивається загострення гепатиту С з клінічною симптоматикою (AY. Kim et al., 2006). Тому є доцільним регулярний контроль ВН ВГС після початку АРТ. За рівнем віремії ВГС можна передбачити відповідь на лікування гепатиту С.

Для вибору тактики лікування гепатиту С необхідно визначити генотип вірусу. На сьогоднішній день відомі шість генотипів вірусу гепатиту С. Генотип вірусу має прогностичне значення. Наприклад, при гепатиті С, викликаному вірусами 2-го і 3-

го генотипів, лікування інтерфероном досить ефективно. Можливо інфікування декількома генотипами вірусу гепатиту С.

Для визначення показів до лікування гепатиту С важливо оцінити ступінь вираженості фіброзу паренхіми печінки. Серед неінвазивних методів уваги заслуговує апарат «Фіброскан ®». Цей пристрій вимірює жорсткість паренхіми печінки, яка безпосередньо корелює зі ступенем вираженості фіброзу. Для оцінки вираженості фіброзу печінки існує кілька гістологічних класифікацій. У Європі найбільш часто застосовується шкала гістологічних змін METAVIR. За шкалою METAVIR виділяється 5 стадій фіброзу (F0 = фіброз відсутній, F1 = портальний фіброз без перегородок (септ), F2 = невеликі перегородки (септи), F3 = виражені перегородки (септи) без цирозу, F4 = цироз). Активність гепатиту оцінюється по інтенсивності некротичних-запальних змін (A0 = немає активності, A1 = мінімальна активність, A2 = помірна активність, A3 = виражена активність). Лікування рекомендується проводити при гістологічних змінах, відповідних F2-F4; його можна відкласти при гістологічних змінах, відповідних F0-F1 (див. нижче). Оскільки у ВІЛ-інфікованих фіброз прогресує швидше, є доцільним визначати ступінь фіброзу таким пацієнтам щорічно.

Якщо на підставі клінічної картини виникає підозра про позапечінкові ураження (васкуліт, гломерулонефрит, системна криоглобулінемія), можуть знадобитися додаткові дослідження, наприклад, біопсія шкіри, аналіз сечі, біопсія нирки, аналіз крові на криоглобуліни.

Єдиних рекомендацій щодо дослідження крові на аутоантитіла для виключення аутоімунних захворювань немає. Перед призначенням інтерферону для виключення аутоімунного гепатиту необхідно визначити титри антинуклеарних антитіл (ANA), антитіл до гладких м'язів (SMA), антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) і антимікросомальних антитіл. У разі позитивного результату необхідно ретельно стежити за показниками функції печінки під час лікування інтерфероном; погіршення функції печінки вказує на активний перебіг аутоімунного гепатиту. У цьому випадку інтерферон відмінюють. Питання про призначення імуносупресивної терапії в кожному випадку вирішується індивідуально.

Обстеження ВІЛ-інфікованих пацієнтів з приводу поєднаної інфекції вірусом гепатиту С (Rockstroh, 2008)

Діагностика гепатиту С

Антитіла до ВГС (виявляються через 1-5 місяців після інфікування, іноді можуть зникати при імунодефіциті).

Рівень РНК ВГС (не є прогностичним фактором у відношенні прогресування інфекції; можна оцінити ймовірність відповіді на лікування; див. вище).

Оцінка стану печінки

Оцінка ступеня вираженості фіброзу (наприклад, «Фіброскан», біопсія печінки, сироваткові маркери).

Оцінка білково-синтетичної функції печінки (у тому числі показники згортання крові, рівні загального білка та альбуміну, активність холінестерази).

Ультразвукове дослідження печінки та АФП кожні 6 місяців за наявності цирозу печінки. Гастроскопія після виявлення цирозу печінки і потім кожні 1-2 роки.

Перед початком лікування

Визначення генотипу ВГС та рівня РНК ВГС у крові.

Аналізи на аутоантитіла (антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладких м'язів (SMA), антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) і антитіла до мікросомальних антигенів печінки та нирок (анти LKM1). ТТГ, антитиреоїдні антитіла при необхідності.

Під час лікування

Повний клінічний аналіз крові (з лейкоцитарною формулою) і визначенням активності ферментів печінки - кожні 2-4 тижні.

Рівень РНК ВГС - через 4 тижні лікування (для оцінки ранньої вірусологічної відповіді), потім через 12, 24 і 48 тижнів лікування (72 тижнів при тривалому лікуванні), а також через 24 тижні після закінчення лікування.

Кількість лімфоцитів CD4 - кожні 12 тижнів.

Рівень ТТГ - кожні 12 тижнів.

Всім пацієнтам перед призначенням інтерферону слід визначати рівень тиреотропного гормону (ТТГ) для виключення патології щитовидної залози. До

початку інтерферонотерапії при гіпотиреозі рекомендується починати замісну терапію левотироксином, а в разі гіпертиреозу призначають тиреостатичні засоби. По можливості аналіз на антитиреоїдну антитіла до початку лікування інтерфероном слід проводити всім хворим. Якщо лікування відкладається, необхідно кожні 6-12 місяців проводити скринінгове дослідження на печінковоклітинних рак, що включає визначення рівня альфа-фетопротеїну (АФП) і ультразвукове дослідження печінки.

Лікування гепатиту С у ВІЛ-інфікованих

Покази та протипокази

У всіх пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ і ВГС необхідно контролювати покази до лікування гепатиту С. Лікування гепатиту С показане пацієнтам, у яких в біоптаті печінки були виявлені фіброзні зміни, відповідно стадіям F2-F4. Позапечінкові прояви гепатиту С також є показами до терапії.

Прогностичні фактори, що вказують на високу ймовірність ефективності терапії:

- РНК ВГС <400 000-500 000 МО/мл (+ 1-й генотип)
- 2-й або 3-й генотип збудника
- Вік <50 років
- Низька ступінь вираженості фіброзу печінки за даними гістологічного дослідження
- Нормальна активність у-глутамілтрансферази
- Стабільний перебіг ВІЛ-інфекції.

Крім того, слід оцінити протипокази до терапії гепатиту С:

- декомпенсований цироз печінки або декомпенсація цирозу печінки в анамнезі
- Лейкопенія (<1500 мкл-1)
- Тромбоцитопенія (<50 000 мкл-1)
- Анемія (гемоглобін <100 г/л)
- Важка дисфункція щитовидної залози, не компенсована медикаментозно
- Кількість лімфоцитів CD4 <200 мкл-1
- Важке психічне захворювання, активне вживання наркотиків або зловживання алкоголем

- Симптоматичні захворювання серця
- Симптоматична опортуністична інфекція
- АРТ з ddI (AZT і d4T також вкрай небажані)
- У пацієнтів, які отримують абакавір у складі схеми АРТ, можливо, знижується частота відповіді на терапію гепатиту С

Таблиця 11

Тактика лікування ВГС

Хворі, які не одержують АРТ	
По можливості спочатку проводять лікування гепатиту С і лише потім починають АРТ. Такий підхід обґрунтовується тим, що на тлі гепатиту сильніше виявляється гепатотоксичний ефект антиретровірусних препаратів і відновлення імунної системи може бути не таким вираженим. Крім того, при поступовому лікуванні усувається ризик лікарських взаємодій і поліпшується дотримання режиму лікування.	
CD4 > 500 мкл-1 (РНК ВІЛ < 50 000 копій/мл)	Лікування гепатиту С можна починати без побоювань. Питання про те, чи є високе вірусне навантаження ВІЛ (>50 000 копій/мл) показом до призначення АРТ до початку терапії гепатиту С, поки залишається відкритим.
CD4 200-500 мкл-1	Спочатку слід почати АРТ.
CD4 < 200 мкл-1	Відносний протипоказ до лікування гепатиту С. Таким пацієнтам спочатку призначають АРТ. Після адекватного відновлення кількості лімфоцитів CD4 знову вирішують питання про можливість проведення терапії інтерфероном.
Хворі, які отримують АРТ	
Рівень РНК ВІЛ повинен бути менше порогу визначення (<50 копій/мл). Якщо вірусне навантаження вище порогу визначення, необхідно спочатку оптимізувати схему АРТ.	
CD4 > 350 мкл-1	Можна почати лікування гепатиту С.
CD4 200-350 мкл-1	Рішення про лікування гепатиту С приймається індивідуально (з урахуванням тяжкості гепатиту, генотипу вірусу гепатиту С, особливостей перебігу ВІЛ-інфекції).
CD4 < 200 мкл-1	Відносний протипоказ до лікування гепатиту С. Лікар повинен оцінити ризик лікування інтерфероном (враховуючи можливу неефективність інтерферону і небезпеку подальшого зниження кількості лімфоцитів CD4).

Терміни початку лікування гепатиту С та АРТ

Перед початком АРТ пацієнту слід провести дослідження стану імунних системи. За кілька тижнів до початку терапії гепатиту С слід внести необхідні корективи в схему АРТ. На тлі терапії гепатиту С протипоказаний диданозин, оскільки він може викликати панкреатит. Бажано виключити зі схеми терапії зидовудин і ставудин, щоб не допустити посилення токсичних ефектів (AZT - анемія і лейкопенія; d4T - токсичне ушкодження мітохондрій, ліпоатрофія). Абакавір можна застосовувати без обмежень.

Тактика ведення пацієнта під час лікування гепатиту С.

Стандартна схема лікування гепатиту С - пегільований інтерферон у поєднанні з рибавірином протягом 48 тижнів. Тривалість курсу лікування корегують залежно від генотипу вірусу і динаміки зниження вірусного навантаження ВГС на тлі лікування (ЖК. Rockstroh et al., 2008).

В даний час випускаються два препарати пегільованого інтерферону: Пегінтрон і Пегасіс ®. Пегінтрон ® вводять підшкірно в дозі 1,5 мкг/кг. Пегасіс ® вводять підшкірно в дозі 180 мкг. Обидва препарати призначають 1 раз на тиждень. Препарати повинні зберігатися в холодильнику. Доза рибавірину залежить від маси тіла пацієнта: пацієнтам з масою тіла менше 75 кг препарат призначають у дозі 1000 мг/добу; пацієнтам з масою тіла більше 75 кг - у дозі 1200 мг/добу. Доза не залежить від генотипу вірусу. Інтерферон та рибавірин володіють тератогенними властивостями. Всі пацієнти під час курсу лікування гепатиту С повинні перебувати під ретельним медичним спостереженням. На початку лікування клінічні огляди проводяться кожні 2 тижні, в подальшому – не рідше одного разу в 4 тижні.

СУПУТНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Вірус гепатиту В (ВГВ) - один із найрозповсюдженіших у світі. До 95% всіх ВІЛ-позитивних інфікувалися вірусом гепатиту В, причому 10-15% з них страждають на хронічний гепатит В. Показники поширеності хронічного гепатиту В серед ВІЛ-інфікованих коливаються в широких межах в залежності від регіону проживання та належності до певних груп ризику (М. Alter et al., 2006). Найчастіше

зараження гепатитом В відбувається статевим шляхом. Ймовірність передачі вірусу гепатиту В через кров вища.

Характеристика збудника і патогенез. Вірус гепатиту В використовує зворотню транскрипцію в процесі реплікації. Тому НІЗТ пригнічують реплікацію вірусу гепатиту В. Хоча цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ) в принципі здатні елімінувати вірус з організму, вважається, що у більшості пацієнтів вірус гепатиту В зберігається в організмі протягом всього життя. Таким чином, реактивація інфекції може відбутися через багато років після інфікування.

Діагностика. Діагностика гепатиту В на тлі ВІЛ-інфекції проводиться так само, як у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ. У ВІЛ-інфікованих діагностику гепатиту В починають з визначення HBsAg та антитіл до HBsAg і HBeAg. При виявленні HBsAg визначають HBeAg, антитіла до HBeAg і ДНК вірусу гепатиту В. У ВІЛ-інфікованих часто виявляються антитіла до HBeAg за відсутності HBsAg і антитіл до HBsAg (так звані «ізольовані антитіла до HBeAg») (виявляються у здорових донорів в менш ніж 2% випадків). Ізольовані антитіла до HBeAg можуть виявитися в наступних ситуаціях: 1) у ранню фазу гострого гепатиту В, 2) через багато років після одужання від гострого гепатиту В, коли рівень антитіл до HBsAg знижується до рівня, що не визначається 3) через багато років хронічного перебігу гепатиту В, коли титр HBsAg знижується до рівня менше порогу визначення. У більшості випадків воно являє собою зникнення антитіл до HBsAg без будь-яких клінічних наслідків.

У випадках, коли в обстежуваного в крові виявляють ДНК вірусу гепатиту В (в тому числі в поєднанні з антитілами до HBeAg), а HBsAg при цьому відсутня, говорять про «прихований» перебіг гепатиту В. Поширеність такого варіанту гепатиту В і його вплив на перебіг ВІЛ-інфекції невідомі. Хворим на хронічний гепатит В кожні 6-12 місяців необхідно проводити скринінгове обстеження на печінковоклітинних рак, що включає визначення рівня альфа-фетопротеїну в крові і ультразвукове дослідження печінки. Пацієнтів з хронічним гепатитом В необхідно також обстежувати на наявність гепатиту D.

Перебіг гепатиту В на тлі ВІЛ-інфекції

ВІЛ-інфекція несприятливо впливає на перебіг гепатиту В. Смертність від печінкових ускладнень у ВІЛ-інфікованих з гепатитом В у 15 разів вища, ніж у хворих з гепатитом В, не інфікованих ВІЛ, при цьому смертність ВІЛ-інфікованих від гепатиту В з появою АРТ різко зросла (D. Konopnicki et al., 2005). Крім того, ВІЛ-інфекція прискорює прогресування гепатиту В і підвищує ризик розвитку цирозу печінки. У багатьох хворих з поєднаною інфекцією ВІЛ та ВГВ відзначається лише незначне підвищення активності печінкових трансаміназ. Навпаки, концентрація ДНК вірусу гепатиту В в крові, яка відображає інтенсивність реплікації збудника, у таких пацієнтів вища, ніж у більшості з нормальним імунітетом. Відповідно, незважаючи на менш виражений запальний компонент, фіброз та цироз печінки у ВІЛ-інфікованих розвиваються частіше.

Наявність гепатиту В, мабуть, суттєво не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції. Однак ризик пов'язаної з антиретровірусними препаратами гепатотоксичності зростає приблизно втричі.

Лікування. Лікування хронічного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих являє собою складну задачу, оскільки проводиться на тлі імунодефіциту. Домогтися появи протективних антитіл до HBsAg і зникнення з крові HBsAg дуже важко. Більш досяжні цілі лікування – сероконверсія за HBeAg (зникнення HBeAg і поява антитіл до нього), зникнення з крові вірусної ДНК, нормалізація активності трансаміназ і профілактика розвитку печінковоклітинного раку. Крім того, лікування гепатиту В дозволяє зменшити ризик подальшого поширення інфекції і, можливо, ризик гепатотоксичної дії антиретровірусних препаратів. Для лікування гепатиту В можуть застосовуватися нуклеозидні аналоги, нуклеотидні аналоги і інтерферони (табл. 12).

Деякі НІЗТ мають активність як проти ВІЛ, так і проти ВГВ – ламівудин, емтрицитабін, тенофовір та ентекавір. Інтерферонотерапія, що є стандартом при лікуванні моноінфекції гепатиту В, не відіграє суттєвої ролі при лікуванні пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ та ВГВ.

За антиретровірусною активністю препарати можна розташувати таким чином: ентекавір>телбівудин>тенофовір>ламівудин>адефовір>емтрицитабін. Оптимальна

тривалість курсу лікування ВГВ не встановлена. Інтерферон, можливо, є препаратом вибору при лікуванні певної категорії пацієнтів, які не отримують АРТ та у яких є прогностичні маркери, що вказують на високу ймовірність відповіді на терапію інтерфероном: високі показники кількості лімфоцитів CD4, HBeAg (+), підвищена активність АЛТ і низький рівень ДНК ВГВ. Проте застосування інтерферону обмежується його побічними ефектами. Інтерферон протипоказаний пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки.

Таблиця 12

Препарати, які можуть застосовуватися для лікування хронічного гепатиту В у пацієнтів з поєднаною інфекцією ВІЛ та ВГВ

Препарат	Доза	Тривалість лікування
Адефовір	10 мг 1 раз на добу	6 місяців після сероконверсії
Емтрицитабін	200 мг 1 раз на добу	6 місяців після сероконверсії
Ентекавір	0,5 мг (раніше не отримували ЗТС) 1,0 мг (раніше отримували ЗТС)	6 місяців після сероконверсії
Ламівудин	300 мг 1 раз на добу	6 місяців після сероконверсії
Телбівудін	600 мг 1 раз на добу	6 місяців після сероконверсії
Тенофовір	300 мг 1 раз на добу	6 місяців після сероконверсії
Інтерферон-альфа	5 МО на добу або 10 МО 3 дні на тиждень	4-6 місяців у HBeAg (+) пацієнтів 12 місяців у HBeAg (-) пацієнтів
Пегілірований інтерферон	Пегасіс®180 мкг один раз на тиждень ПегІнtron® 1,5 мкг/кг маси тіла 1 раз на тиждень	Для лікування гепатиту у пацієнтів з моно-інфекцією ВГВ схвалений тільки Пегасіс®. Тривалість курсу лікування становить 12 місяців

1.8. ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностика ВІЛ-інфекції включає 2 етапи:

- встановлення власне факту зараження ВІЛ;
- визначення стадії захворювання.

Лабораторна діагностика зараження ВІЛ у людини може здійснюватися наступними шляхами:

- виявлення антитіл до вірусу або його окремих антигенів;
- виявлення антигенів ВІЛ або його ДНК;
- виділення культури ВІЛ.

Стадію захворювання, тактику лікування й прогноз можна визначити:

- за рівнем CD4+ Т-лімфоцитів;
- за співвідношенням CD4+/CD8+;
- за вірусним навантаженням (кількість копій РНК ВІЛ в одиниці об'єму крові).

Дослідження, пов'язані з ВІЛ-інфекцією:

- при підозрі на ВІЛ-інфекцію рекомендовано виконати скринінговий серологічний тест (у типовому випадку – ІФА або орієнтовний експрес-тест з наступним ІФА). Позитивний результат скринінгового серологічного тесту підтверджується тестом імуноблоту (Western Blot– імуноблот);
- для встановлення ступеня імунодефіциту показане визначення кількості лімфоцитів CD4;
- вірусне навантаження (ВН), якщо доступне, рекомендовано використовувати для визначення рівня вірусної реплікації.

Бажано, щоб для попередження технічних розбіжностей тести виконувалися стандартними методами в одній лабораторії у динаміці.

СЕРОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

- Імуноферментний аналіз (рутинний серологічний тест).

Метод дозволяє визначити антитіла до ВІЛ у сироватці або плазмі крові. Чутливість: 99,7% при визначенні антитіл до ВІЛ 1/2. Специфічність: більше 99,9% при визначенні антитіл до ВІЛ 1/2. Сфера застосування: скринінгові дослідження для діагностики ВІЛ-інфекції у дорослих і дітей старше 18 міс.

Позитивний результат, отриманий при скринінгових дослідженнях, потребує підтвердження методом імуноблоту (Вестерн-блот). При визначенні антитіл до ВІЛ 1/2 методом ІФА можуть спостерігатися хибно-позитивні результати, що зумовлено наступними причинами:

- автоімунні хвороби;
- сифіліс;
- злякисні новоутворення системи крові;
- муковісцидоз;
- сказ;
- грип;
- хронічні хвороби печінки;
- ниркова недостатність;
- стан після імунізації гепатиту В;
- вагітність або деякі інші фізіологічні стани.

Хибно - негативні результати ІФА, які також можуть мати місце, пов'язані

з:

- відсутністю антитіл у сироватці в період «серологічного вікна»;
- вродженою агамаглобулінемією;
- розвитком гіпоагамаглобулінемії в пізній стадії хвороби.

- Метод імунного блоту (Вестерн-блот).

Дозволяє визначити в сироватці (плазмі) крові антитіла до наступних білків

ВІЛ 1:

- глікопротеїнів вірусної оболонки (гену env) – gp41, gp120, gp160;
- серцевини вірусу (гену gag) – p17, p24, p55;
- ферментів вірусу (гену pol) – p31, p51, p66.

У випадках ВІЛ 2 визначаються антитіла до білків гену env – gp140, gp105, gp36; гену gag – p16, p25, p56; гену pol – p68.

Позитивні результати ІФА завжди потребують підтвердження методом імуноблоту, оскільки при ІФА дослідженнях, як зазначалось вище, існує імовірність хибних результатів.

Результати вестерн-блоту, у відповідності до рекомендацій ВООЗ, оцінюються наступним чином:

- негативний – антитіла не визначаються;

- позитивний – у сироватці знаходяться антитіла до двох білків гену env в поєднанні з іншими білками (генів gag і pol) або без них;
- сумнівний або невизначений – у сироватці знаходяться антитіла тільки до одного білку гену env в поєднанні з іншими білками.

Сфера застосування методу:

- підтвердження позитивних результатів ІФА;
- визначення істинної позитивності у випадках хибно–позитивних результатів ІФА.

Сумнівні результати імуноблоту потребують повторного дослідження сироваток з використанням наборів для тестування іншої серії або виробника.

Слід пам'ятати, що антитіла до ВІЛ визначаються як у хворих, так і в здорових дітей до 18міс. Позитивні серологічні тести у дітей до 18 міс не підтверджують наявності ВІЛ-інфекції, оскільки всі діти, які народжені ВІЛ- інфікованими жінками, мають у крові материнські антитіла до ВІЛ класу IgG. Починаючи з 30-32 тижня гестації анти-ВІЛ IgG, проходять через плаценту та циркулюють у крові дитини протягом перших 1,5 років життя.

Діти раннього віку здатні синтезувати власні імуноглобуліни класу М та А. Трансплацентарні антитіла, представлені імуноглобулінами класу G, виконують дуже важливі функції в організмі дитини, захищаючи її від інфекцій. Діти раннього віку не хворіють на вітряну віспу, краснуху або кір, якщо відповідні інфекції перенесла їх матір. У випадках ВІЛ-інфекції, антитіла до вірусу не мають захисного ефекту.

Всі діти раннього віку, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, будуть мати позитивні результати при обстеженні їх зразків крові методом ІФА та імуноблотом (вестерн Блот), в той час, як дійсно інфікованими буде лише 15-30% дітей, а за умови профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини – менше 10% (в залежності від режиму профілактики).

У віці 3-6 міс. у дитини починається продукція власних імуноглобулінів класу G, формується індивідуальний гуморальний імунітет, в тому числі, після перенесених інфекцій та проведених профілактичних щеплень.

Материнські антитіла до ВІЛ поступово руйнуються та зникають. Цей процес називається елімінацією і залежить від індивідуальних особливостей організму.

Строки елімінації материнських антитіл з крові дитини подано в табл. 13.

Таблиця 13

Елімінація материнських антитіл

Вік дитини	Відносна кількість дітей з перинатальним контактом з ВІЛ-інфекції, які не мають материнських антитіл
9 міс	40%
12 міс	93%
18 міс	100%

Зустрічаються поодинокі випадки затримки стандартних темпів елімінації материнських антитіл до 2-2,5 років.

Визначення р24-антигену в сироватці крові означає присутність ВІЛ в організмі. Це високоспецифічний метод. У початковий період хвороби та в стадії СНІДу р24-антиген не пов'язаний з антитілами, тому виявляється у крові, як на ранніх стадіях, так і при прогресуванні ВІЛ-інфекції.

Особливість методу: низька чутливість у дітей раннього віку, особливо новонароджених. Знаходження р24-антигену при народженні вказує на ризик розвитку раннього СНІДу.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА ВІРУСОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПЛР ДНК ВІЛ – найбільш чутливий, якісний метод визначення генетичного матеріалу вірусу в клітинах крові.

Чутливість методу:

- 29-46% – у перші 48 год. після народження;
- 93% – на другому тижні життя;
- 96-98% – у 28-30 днів;
- 99-100% – у 3-5 міс.

Особливості застосування методу ПЛР ДНК ВІЛ та інтерпретація результатів:

- пуповинна кров не використовується для визначення ВІЛ статусу дитини!
- позитивний результат ПЛР ДНК ВІЛ при народженні вказує на антенатальне інфікування дитини;
- якщо дитина інфікована під час пологів, результат ПЛР ДНК ВІЛ стає позитивним після 2-3 тижнів життя;
- чутливість методу зростає з віком дитини і стає максимальною в 3-5 міс;
- застосування антиретровірусних препаратів і схем ВААРТ у жінок з метою профілактики вертикальної передачі ВІЛ – не стримує позитивність тесту і не впливає на його чутливість у дитини;
- застосування антиретровірусних препаратів у дитини з метою профілактики вертикальної передачі ВІЛ не стримує позитивність тесту і не впливає на його чутливість;
- чутливість ПЛР ДНК тесту залежить від субтипу вірусу, тому в Україні використовуються адаптовані до превалентного субтипу (субтипів) тест-системи;
- найбільш доцільно перше дослідження проводити у віці 1-2, друге в 3-5 міс;

Враховуючи значення преданалітичного етапу дослідження, як важливої складової отримання якісних результатів, важливо дотримуватися порядку забору крові для постановки тесту ПЛР ДНК ВІЛ. Для дослідження використовується венозна кров дитини. Кров забирається стерильним способом у спеціальні пробірки (вакутайнери, моновети тощо), після чого обережно розмішується шляхом перевертання пробірки до 8-10 разів. В якості антикоагулянту використовується речовина – К3-ЕДТА. Зберігання та транспортування зразків крові проводиться при температурі 2–8°C протягом часу – не більше 48 год. Для попередження гемолізу слід уникати контакту замороженого хладоагенту з пробірками. Важливо знати, що гепарин пригнічує ПЛР, тому не використовується в якості антикоагулянту при заборі, зберіганні та транспортуванні зразків крові. Транспортування зразків крові в лабораторію проводиться в контейнерах.

ПЛР РНК ВІЛ - якісний метод визначення РНК ВІЛ у крові.

Особливості тесту:

- чутливість подібна до методу ПЛР ДНК;
- порівняльний аналіз ефективності методів ПЛР ДНК і ПЛР РНК показав більшу чутливість ПЛР ДНК, особливо у випадках вірусного навантаження менше ніж 10 000 копій/мл;

На відміну від якісної ПЛР РНК ВІЛ, кількісний метод (визначення вірусного навантаження) для діагностики ВІЛ-інфекції використовувати не доцільно, враховуючи високу вартість дослідження. Визначення вірусного навантаження є необхідним для уточнення активності інфекційного процесу, темпів його розвитку, і дозволяє спрогнозувати перебіг хвороби, обрати тактику ведення дитини, оцінити ефективність лікування.

Вірусне навантаження – кількість копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові визначається методом ПЛР. Швидке прогресування ВІЛ-інфекції і несприятливий результат пов'язують із високим рівнем вірусного навантаження в плазмі крові: більше 100 тис. копій в 1 мл плазми крові немовлят, більше 299 тис. копій в 1 мл плазми крові дітей у віці до 12 міс. Прогноз вважається особливо несприятливим, якщо при цьому також виражене зниження CD4–Т-лімфоцитів менше 15%.

Отримання культури ВІЛ.

Чутливість: висока, подібна до ПЛР ДНК тесту. Коштовний і технологічно складний метод, який потребує тривалого часу дослідження (в середньому 2-4 тижнів). У новонароджених дітей частота хибно-негативних результатів сягає 50-70%.

Обов'язкові загальноклінічні та біохімічні дослідження:

- обов'язковий загальний аналіз крові (з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, абсолютної кількості лейкоцитів);
- біохімічне дослідження крові (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, глюкоза, загальний білок та альбумін);
- загальний аналіз сечі.

Загальноклінічні та біохімічні дослідження за показаннями:

- електроліти крові (натрій, калій) – при підозрі на порушення електролітного обміну;
- ЛДГ крові – наприклад, при підозрі на лактацидоз;
- амілаза або ліпаза крові – при підозрі на панкреатит;
- С-реактивний білок (CRP) – неспецифічний маркер запального процесу;
- показники обміну ліпідів: холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ – наприклад, при лікуванні за схемою АРТ з включенням інгібіторів протеази (ІП).

Також рекомендовано:

- шкірно-алергічна проба (туберкулінова), якщо не проводилася протягом останніх 12 міс;
- тест на вагітність у жінок перед початком проведення АРТ.
- дослідження на інші інфекційні захворювання:
- тест на сифіліс;
- серологічні дослідження на гепатити В та С;
- серологічне дослідження IgG до токсоплазми, якщо доступне. У разі негативного результату поінформуйте пацієнта про ризик інфікування токсоплазмозом;
- дослідження Ag-титр криптокока, коли рівень клітин CD4 менше за 200 мкл-1, якщо доступне (важливий, якщо є симптоми захворювання через неспецифічність клінічних проявів криптококозу. У пацієнтів з безсимптомною стадією ВІЛ-інфекції можна не виконувати);
- антигенемія ЦМВ (ранній антиген pp65), коли рівень клітин CD4 нижче 100 в 1 мкл крові, якщо доступний (дозволяє виявити ЦМВ-інфекцію на ранній стадії, хороший маркер відповіді на лікування ЦМВ-інфекції);
- мазок на гонорею або хламідіоз (*Chlamydia trachomatis*), якщо є клінічні показання.

1.9. ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ ВААРТ

ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Проведення АРТ пацієнту, хворому на ВІЛ-інфекцію, завжди вимагає індивідуального підходу. Його слід обговорити з пацієнтом та обрати схему лікування особисто для нього, згідно з діючим лікувальним протоколом.

Завдання АРТ полягають у пригніченні реплікації вірусу до рівня, який не визначається лабораторними методами дослідження ВІЛ на максимально тривалий час, та підвищенні кількості лімфоцитів CD4⁺-лімфоцитів щонайменше на 50 клітин/мкл на рік до рівня, коли цей показник перевищує 350 клітин/мкл. Другим важливим стратегічним завданням ефективної АРТ є запобігання появі резистентних до АРВ препаратів штамів ВІЛ або затримання прогресування резистентності ВІЛ. Провідним показником для прийняття рішення про початок проведення АРТ є кількість CD4, а ВІЛ має допоміжне значення як додатковий критерій на початку АРТ.

Клінічним завданням АРТ є попередження або зменшення захворювань, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, зменшення ризику смерті, зумовленої СНІДом. За даними когортних досліджень, показники захворюваності та смертності, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, значно знизились саме завдяки доступу до АРТ.

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Лікування АРВ-препаратами має вірусологічну, імунологічну, клінічну та епідеміологічну мету.

Вірусологічною метою специфічного лікування є максимально можливе зниження вірусного навантаження у крові хворого протягом якомога більш тривалого часу для того, щоб зупинити або уповільнити прогресування захворювання та запобігти або відстрочити виникнення стійкості ВІЛ до ліків (медикаментозна резистентності). Досягнення вірусологічної мети сприяє відновленню або збереженню імунітету – кількість CD4⁺-Т-лімфоцитів

збільшується або перестає знижуватися, а їх функціональні властивості нормалізуються, тобто досягається імунологічна мета.

Клінічною метою АРТ є збереження і продовження життя людини, зменшення захворюваності, обумовленої порушенням імунітету (тобто опортуністичними інфекціями, новоутвореннями тощо), поліпшення якості життя. Пригнічення реплікації вірусу, покращення імунітету та продовження життя хворих призводить до зниження частоти передачі ВІЛ, зменшення соціальної напруги та подолання епідемії. Тобто АРТ також має епідеміологічну мету та є невід'ємною складовою частиною ефективних стратегій профілактики розвитку епідемії ВІЛ-інфекції.

Важливою особливістю життєвого циклу ВІЛ є можливість швидкої реплікації із значною кількістю мутацій, які призводять, у тому числі, й до розвитку резистентності до ліків. Резистентність до АРВ-препарату – це можливість ВІЛ проходити свій життєвий цикл у присутності даного препарату. Розвиток резистентності виявляється відсутністю ефекту від лікування: зростає вірусне навантаження, знижуються показники імунітету, прогресують клінічні ознаки захворювання. При лікуванні одним АРВ-препаратом (монотерапія) резистентність розвивається дуже швидко. Два препарати дозволяють довше одержувати ефект від лікування.

Останніми роками рекомендується застосовувати не менше трьох АРВ-препаратів одночасно. Постійний прийом пацієнтом трьох і більше АРВ-препаратів, що дає можливість тривалий час пригнічувати реплікацію ВІЛ, називається високоактивною антиретровірусною терапією (ВААРТ).

Рациональне планування ВААРТ полягає в тому, щоб досягти вірусологічної, імунологічної, клінічної та епідеміологічної мети і при цьому:

- зберегти можливість використання якомога більш широкого спектру АРВ-препаратів надалі;
- максимально знизити ризик побічних ефектів і токсичної дії АРВ-препаратів;
- максимально полегшити пацієнту дотримання режиму лікування.

ХАРАКТЕРИСТИКА АРВ-ПРЕПАРАТІВ

АРВ-препарати, що застосовують у схемах ВААРТ, відносяться до 5 основних груп – нуклеозидних і ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ і ННІЗТ), інгібіторів протеазиси (ІП), інгібітори входу – інгібітори приєднання (CCR5-рецепторів) та злиття (фузії – ІФ), інгібітори інтегрази. Всі АРВ-препарати мають основну назву та загальноприйняте скорочення. Торгових назв, що позначаються значками ® або ™, у препарату може бути декілька.

До 1995 р. використовувалася лише одна група АРВ-препаратів – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ). НІЗТ являють собою видозмінені нуклеотиди, в яких відсутня 3'-гідроксильна група. Конкуруючи з природними нуклеотидами в процесі транскрипції, ці препарати вбудовуються в ланцюг провірусної ДНК. Вбудова такого «дефектного» нуклеозиду блокує подальший синтез провірусної ДНК. Більш точно цю групу препаратів можна було б назвати «інгібітори зворотної транскрипції». Дані препарати перешкоджають реплікації та розповсюдженню ВІЛ у нові клітини, але не знищують вірус у вже інфікованих клітинах.

Препарати групи НІЗТ:

- абакавір (АВС);
- діданозин (ddI);
- зидовудін (ZDV);
- ламівудин (ЗТС);
- ставудин (d4T).

Близьким за дією до групи НІЗТ є група нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази (НтІЗТ) – тенофовір (ТДФ). Комбінації АРВ-препаратів з групи НІЗТ добре переносяться хворими. НІЗТ демонструють помірну активність проти ВІЛ. Стійкість вірусу до них розвивається поволі (за винятком ламівудина). Тяжкі побічні ефекти спостерігаються рідко, але серед них є ті, що загрожують життю хворих, які отримують лікування, наприклад, лактатацидоз та жирова дистрофія печінки. Іншими побічними ефектами цієї групи АРВ-препаратів є периферична нейропатія,

пригнічення кровотворення та панцитопенія, кардіоміопатія, панкреатит, ліподистрофія та ін.

У другій половині 90-х років почали використовувати другий клас АРВ-препаратів – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ). Препарати з групи ННІЗТ зв'язуються з активним центром ферменту зворотної транскриптази, блокуючи приєднання до нього нуклеозидів. ННІЗТ не впливають на активність ДНК-полімераз клітини-хазяїна. Спектр побічних ефектів препаратів з груп НІЗТ і ННІЗТ відрізняється, тому вони можуть використовуватися у комбінованих схемах. Окрім того, їх поєднане використання може супроводжуватися фармакологічним синергізмом.

Препарати групи ННІЗТ:

- невірапін (NVP);
- ефавіренз (EFV).

ННІЗТ мають високу активність проти ВІЛ, але препарати цієї групи мають низький бар'єр генетичної резистентності, тобто стійкість вірусу до препаратів виникає дуже швидко. Найчастішим побічним ефектом препаратів з групи ННІЗТ є висипка, яка зустрічається у 8% хворих протягом першого тижня лікування. В окремих випадках виникають стани, які загрожують життю хворих (синдроми Стівенса-Джонсона, Лайєлла).

Невірапін також може викликати ураження печінки. Інша група побічних ефектів характерна для EFV – порушення з боку ЦНС (порушення сну, мислення, концентрації і уваги, галюцинації та ін.). У зв'язку з можливістю тератогенної дії, використання цього препарату обмежують у першому триместрі вагітності.

У 1995 р. розпочато практичне застосування третьої групи АРВ-препаратів – інгібіторів протеази (ІП). Протеаза – один з ферментів, який приймає участь у формуванні зрілого вібріона та розщеплює протеїновий ланцюг на окремі білки (p17, p24, p7). Блокуючи фермент, ІП перешкоджають розділенню специфічних білків, що призводить до утворення дефектних віріонів, нездатних інфікувати нові клітини. Активність ІП проти ВІЛ висока. Стійкість вірусу до ІП розвивається поступово.

Препарати групи III:

- нельфінавір (NFV);
- саквінавір (SQV);
- лопінавір/рітонавір (LPV/r) та ін.

Препарат LPV/r містить повну дозу препарату з групи III (лопінавіру) та бустерний додаток «препарату-підсилювача» – рітонавіра. Можливими побічними ефектами препаратів групи III є порушення ліпідного обміну, ліпоатрофія та ліподистрофія, інсулінорезистентність, зниження мінеральної щільності кісток.

Група інгібіторів злиття (фузії – ІФ), представником якої є енфувіртід (Т-20), почала використовуватися для лікування хворих у 2003 р. Препарат зв'язується з gp41 вірусу та перешкоджає процесу фузії шляхом запобігання злиття подвійних шарів оболонки віріону та мембрани клітини-хазяїна. Недоліками енфувірту є висока ціна та парентеральний шлях введення. Препарат не зареєстрований в Україні. Нова група препаратів – інгібітори рецептору CCR5 – маравірок і вікрівірок. Ця група може використовуватися для пацієнтів з медикаментозною резистентністю до багатьох АРВ-препаратів.

Інгібітор інтегрази ралтегравір (МК-0518) – перший представник цієї групи препаратів, що застосовується у схемах ВААРТ з жовтня 2007 р. для лікування ВІЛ-інфікованих дорослих з множинною резистентністю до традиційних комбінацій ліків. Механізм його дії пов'язаний із блокуванням можливості реплікації ВІЛ шляхом запобігання інтегруванню провірусної ДНК у геном клітини-хазяїна. За даними клінічних випробувань, препарат добре переноситься хворими. Серед його побічних ефектів слід зазначити прояви з боку шлунково-кишкового тракту – нудоту, блювання, діарею.

Схеми лікування – поєднання декількох АРВ-препаратів, що рекомендовані до застосування і призначені фахівцями. Як і показання до початку лікування, схеми АРВ-терапії регламентовані клінічними протоколами. Національні протоколи лікування розробляють на підставі рекомендацій ВОЗ, в яких відображено величезний міжнародний досвід, а також враховуються можливості держави закуповувати певні препарати.

Схеми лікування для наївних пацієнтів, рекомендовані в Україні, ґрунтуються на рекомендаціях ВООЗ, враховують досвід розширення доступу до АРТ в Україні на базі національного клінічного протоколу ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.

На основі наявної доказової бази схеми АРТ визначаються як основні (яким надається перевага) та альтернативні. Основною визначається схема АРТ, яка є оптимальною за наступними критеріями: ефективність, безпечність, переносимість, зручність застосування, економічність з наявністю доказів рандомізованих досліджень. При виборі схеми бажано розпочати лікування з призначення основної схеми. Альтернативні схеми АРТ – це схеми, які є ефективними, проте мають потенційні недоліки у порівнянні з основними схемами, однак можуть широко застосовуватися у клінічній практиці.

Для використання в окремих категоріях пацієнтів з чітко означеними клінічними ситуаціями пропонується обмежена група прийнятних схем. Прийнятні схеми АРТ – це схеми, для яких характерна нижча вірусологічна активність або для яких недостатніми є доказові дані великих клінічних випробувань щодо ефективності, або які мають вищу токсичність, порівняно з рекомендованими або альтернативними схемами. Ці схеми можуть застосовуватися в окремих пацієнтів у чітко визначених для кожної зі схем клінічних ситуаціях, коли застосування основних або альтернативних схем є неприйнятним, проте вважаються менш вдалимими, ніж основні або альтернативні, тому мають застосовуватися з обережністю та обмежено. Застосування прийнятних схем має бути короткочасним і обмеженим. У випадку усунення ризику потенційних лікарських взаємодій після завершення лікування ОІ, супутніх захворювань, слід розглядати можливість заміни прийнятної схеми АРТ на основну або альтернативну.

Цим Протоколом також визначено схеми АРТ, не рекомендовані до застосування. Не рекомендовані схеми АРТ – це схеми, застосування яких є не рекомендованим через наявні переконливі доказові дані щодо неприйнятно високої токсичності та/або низької ефективності (в тому числі з урахуванням наявних лікарських взаємодій) або через неприйнятну високу вартість при порівнюваному профілю ефективності та переносимості.

У схеми АРВ терапії, як правило, включають два препарати групи НІЗТ. Найбільший клінічний досвід накопичений із застосування комбінації ZDV та ЗТС. Інші можливі комбінації двох препаратів групи НІЗТ: d4T і ЗТС, ZDV і ddI, ddI і ЗТС а також комбінації кожного з НІОТ з АВС. Не можна використовувати поєднання ZDV і d4T, оскільки вони протидіють один одному. Призначення ZDV протипоказано при важкому ступені анемії. Останнім часом відзначають, що поєднання d4T і ddI достатньо часто призводить до периферичної нейропатії, тому кожний з них краще призначати в комбінації з іншими препаратами НІЗТ.

До схем ВААРТ окрім двох препаратів групи НІЗТ включають один препарат з групи ННІЗТ (2 НІЗТ + 1 ННІЗТ) або ІП (2 НІЗТ + 1 ІП).

ВААРТ призначають пацієнтам з III чи IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції або при тяжкому ступені ВІЛ-асоційованого імунодефіциту. Перед призначенням ВААРТ необхідно оцінити стан здоров'я пацієнта, ризик розвитку туберкульозу, проаналізувати можливу взаємодію вибраних АРВ-препаратів з лікарськими засобами, що пацієнт приймає у зв'язку з іншими захворюваннями, оцінити можливість їх поєднання, щоб виключити вірогідність посилення токсичних ефектів або зниження ефективності АРТ.

Початок ВААРТ у пацієнтів з числом CD4+—лімфоцитів менше 100 клітин в 1 мкл може супроводжуватися запальним синдромом відновлення імунітету або імунної реконституції. Безсимптомні (і тому не виявлені) опортуністичні інфекції (такі як туберкульоз, цитомегаловірусна інфекція та ін.) на фоні ВААРТ можуть проявитися запальною реакцією, зумовленою встановленням і активацією імунної системи, що дає можливість їх діагностувати. У цьому випадку, як правило, слід лікувати опортуністичну інфекцію та продовжувати ВААРТ, при цьому також доцільно призначити преднізолон.

Ефективність схеми лікування визначається за клінічними, імунологічними та вірусологічними показаннями (табл. 14).

Основна причина неефективності ВААРТ – розвиток у ВІЛ резистентності до ліків. Резистентність до ліків дуже швидко розвивається при недотриманні режиму прийому ліків, зменшенні дози препарату, зниженні концентрації препарату в крові

у зв'язку з нерівномірними інтервалами в його прийомі, при порушенні всмоктування або підвищенні виведення препарату у зв'язку зі зміною його метаболізму під дією інших ліків.

Таблиця 14

Критерії ефективності лікування у дорослих і підлітків

Показник	Вірусологічні		Імунологічні	Клінічні
	Вірусне навантаження		Кількість CD4+–лімфоцитів	Клінічна стадія
Термін після початку лікування	24 тиж.	48 тиж.	24-48 тиж.	12 тиж.
Діапазон значення показників	< 400 копій/мл	< 50 копій/мл	Підвищення на 50-100 клітин у 1 мкл і вище	I або II

У країнах, де вже протягом тривалого часу використовують АРВ-препарати, при неефективності ВААРТ перед вибором нової схеми лікування проводять дослідження на медикаментозну резистентність. Генотипічна резистентність – визначення мутацій ВІЛ, що кодують ферменти зворотну транскриптазу, протеазу. Цей тест виявляє резистентність тільки домінантних різновидів вірусу в організмі (більше 20%).

При вірусному навантаженні менше 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові дослідження неможливе. Тракткування результату засновано на знанні типів мутацій, що виявляються при резистентності до окремих препаратів, і потенційної перехресної резистентності до інших препаратів. Перехресна резистентність – вироблення стійкості до одного препарату створює резистентність ВІЛ і до інших препаратів з тієї ж групи.

Фенотипічна резистентність – можливість ВІЛ проходити свій життєвий цикл при різних концентраціях АРВ-препаратів. Це дослідження відображає загальний ефект резистентності, включаючи множинні мутації. Цей тест також виявляє резистентність тільки домінантних різновидів вірусу. Проведення дослідження є неможливим при вірусному навантаженні менше 500-1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл

плазми крові. Як правило, дослідження резистентності не проводять: 1) до початку першого курсу терапії; 2) якщо після відміни АРВ-препаратів пройшло більше 2 тиж.; 3) при вірусному навантаженні менше 1000 копій РНК ВІЛ у 1 мл плазми крові.

При проведенні ВААРТ слід дотримуватися низки принципів, які дозволять знизити ризик розвитку резистентності до ліків:

- уникати монотерапії;
- призначати тільки оптимальні дози препаратів;
- не знижувати дози препаратів через помірно виражені побічні ефекти;
- уникати припинення прийому одного або декількох препаратів на короткий період з подальшим відновленням їх використання («канікули для ліків»);
- контролювати і оцінювати всі призначення лікарських засобів, які можуть взаємодіяти з АРВ-препаратами;
- уникати призначення препаратів, які можуть знижувати рівень АРВ-препаратів у сироватці крові;
- контролювати і оцінювати виконання пацієнтом призначень.

Якщо виявлено неефективність схеми ВААРТ і ухвалено рішення про її відміну, відмінюють усі три АРВ-препарати і призначають три інші АРВ-препарати (2 НІЗТ + 1 ННІЗТ на 2 інших НІЗТ + 1 ІП або 2 НІЗТ + 1 ІП на 2 інших НІЗТ + 1 ННІЗТ).

Контроль безпеки лікування включає виявлення побічних і токсичних ефектів АРВ-препаратів (табл. 15). Побічні ефекти ВААРТ класифікують на легкі, середньотяжкі та тяжкі.

Легкі побічні ефекти визначають як тимчасовий або легкий дискомфорт, що незначно впливає на якість життя ВІЛ-інфікованих та не потребує звернення за медичною допомогою. Такими побічними ефектами є нудота і блювання, що виникають на початку прийому деяких АРВ-препаратів і зазвичай зникають через 4-6 тиж.

Середньотяжкі побічні ефекти не загрожують життю хворого, але потребують заміни препарату, який найбільш імовірно викликав цей побічний ефект.

Таблиця 15

Відомості про АРВ-препарати

Препарат	Побічні дії	Примітки
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Абакавір (ABC)	Реакція гіперчутливості (лихоманка, висип на шкірі, грипоподібний синдром, розлади шлунково-кишкового тракту та органів дихання)	При реакції гіперчутливості в анамнезі препарат удруге не призначати
Діданозин (ddI)	Периферична нейропатія, панкреатит, лактатацидоз	Небажано призначати з d4T
Зидовудін (ZDV)	Анемія, розлади шлунково-кишкового тракту, головний біль	Не призначати з d4T
Ламівудин (3TC)	Діарея (рідко)	
Ставудин (d4T)	Периферична нейропатія, ліподистрофія, підвищення рівня АЛАТ, АсАТ	Не призначати з ZDV, небажано призначати з ddI
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Невірапін (NVP)	Висип на шкірі, включаючи синдром Стівена-Джонсона, порушення функції печінки	
Ефавіренз (EFV)	Порушення з боку ЦНС (сонливість, безсоння, зниження уваги, порушення пам'яті, депресія, галюцинації, ейфорія), тератогенний вплив	Не призначати дівчаткам-підліткам і жінкам з репродуктивними планами. Уникати прийому з дуже жирною їжею
<i>Інгібітори протеази</i>		
Нельфінавір (NFV)	Діарея та інші розлади шлунково-кишкового тракту	Приймати з жирною їжею
Лопінавір/рітонавір (LPV/r)	Діарея та інші розлади шлунково-кишкового тракту, дизліпідемія	
Саквінавір (SQV)	Діарея та інші розлади шлунково-кишкового тракту, дизліпідемія	Призначати з рітонавіром

Тяжкі побічні ефекти, до яких відносять токсичний гепатит, панкреатит, лактатацидоз, синдром Стівенса-Джонсона та ін., потребують негайного припинення АРТ і надання хворому невідкладної допомоги, із заміною (після стабілізації стану) у схемі АРВ-препарату(тів), що ймовірно викликав токсичну дію, на інший АРВ-препарат(и), що менш ймовірно викликає подібні побічні ефекти. Деякі побічні ефекти ВААРТ є косметичними (ліподистрофія) або підвищують ризик хронічних захворювань (серцево-судинна патологія, цукровий діабет) і потребують моніторингу показників ліпідного або вуглеводного обміну.

Прихильність тривалому лікуванню – це створення умов і формування стилю життя ВІЛ-інфікованої людини, що сприяє правильному прийому усіх АРВ-препаратів у призначеній дозі, у чітко зазначений час і без пропусків, правильним чином (виконуючи рекомендації щодо харчування, прийому інших ліків), з дотриманням умов зберігання ліків.

Об'єктивний контроль прихильності включає облік призначених до прийому і прийнятих хворим АРВ-препаратів.

Оцінити дотримання режиму АРТ кількісно можна за формулою:

$$(A - B) : A \times 100\%,$$

де А – число таблеток, які пацієнт повинен прийняти за 4 тижні, В – число таблеток, які пацієнтом не були прийняті за 4 тижні.

В ідеалі показник прихильності повинен бути рівний 100%. На практиці правильний прийом більше 95% доз АРВ-препаратів вважається задовільним, тому що забезпечує достатню вірусологічну відповідь. При дотриманні режиму прийому препаратів менш ніж на 80% ефективність лікування становить близько 20%.

ВІЛ формує медикаментозну резистентність. Контроль дотримання режиму АРТ включає оцінку часу прийому ліків. Прийом препаратів у суворо визначений час доби необхідний для утримання терапевтичної концентрації ліків у сироватці крові. При нерівномірних інтервалах між прийомом ліків їх концентрація в сироватці крові коливається, що може призвести до розвитку резистентності до ліків.

Контроль дотримання правил АРТ включає оцінку виконання всіх рекомендацій та умов. Недотримання рекомендацій з прийому їжі може істотно змінити всмоктування АРВ-препаратів, знизити їх біодоступність та призвести до зниження концентрації препарату у сироватці крові, або підвищити їх біодоступність та збільшити токсичні ефекти. Необхідно оцінювати виконання рекомендацій за часом прийому їжі і часом прийому ліків.

Низький або недостатній рівень прихильності лікуванню має негативні наслідки як для хворого, так і для надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим у країні, проведення програм ППМД, епідеміологічної ситуації. Особливо небезпечною є низька прихильність лікуванню вагітних жінок, наслідком чого може стати передача дитині резистентних штамів вірусу. Тому консультування з питань прихильності лікуванню є важливою складовою частиною не тільки ведення ВААРТ у ВІЛ-інфікованих, але й ППМД.

2. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІНІЦІЙОВАНІ ВІЛ ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ І ГЕМОСТАЗУ

2.1. МЕХАНІЗМИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ

Ефективність специфічної терапії багато в чому залежить від своєчасного встановлення стадії хвороби і моніторингу прогресування патологічного процесу у конкретного хворого. Клінічні симптоми, що визначають стадію ВІЛ-інфекції, можуть слугувати лише приблизним критерієм прогнозування перебігу недуги, оскільки тривалість кожної стадії варіює у різних пацієнтів (А.І. Мазус та співавт., 2006; CDC, 2010). До лабораторних критеріїв оцінки тяжкості і прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції на сучасному етапі відносяться визначення кількості CD4+-лімфоцитів і рівня нуклеїнових кислот у крові (вірусного навантаження). Визначення концентрації вірусу в крові методом ПЛР на даний час вважається одним із найважливіших критеріїв перебігу недуги. Високий показник вірусного навантаження поряд зі зниженням кількості CD4+-лімфоцитів є ранньою ознакою

початку прогресування захворювання і поганою прогностичною ознакою (J. Nambelton, 2007). Проте економічна малодоступність цих методів не дозволяє використовувати їх широко.

На сьогодні актуальним залишається пошук надійних прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії тощо. При цьому основною метою науковців є не заміна визначення показника кількості CD4+-лімфоцитів чи вмісту нуклеїнових кислот вірусу, а можливість отримання додаткової інформації для формування прогностичних моделей прогресування ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфекція характеризується повільним, але беззаперечним ураженням всіх систем і органів людського організму, насамперед клітинного імунітету – клітин, на мембрані яких розміщені білки-рецептори CD4. Ураження серцево-судинної системи при ВІЛ-інфекції супроводжується змінами центральної гемодинаміки і порушенням мікроциркуляції, що пов'язане з розвитком різноманітних патологічних станів, таких як ІХС, цереброваскулярна патологія, атеросклеротичні захворювання, артеріальна гіпертензія та багато інших.

Дослідження останніх років показують, що у частини ВІЛ-інфікованих осіб спостерігаються ознаки серцевої недостатності, розвиток генералізованого васкуліту, гіпертрофія міокарда і зниження його скоротливої здатності (M. Charakida et al., 2006). У клінічній симптоматиці ВІЛ-інфекції часто виявляється геморагічний симптомокомплекс, що свідчить про наявність порушення функції судинної стінки. За даними А.В. Кравченко (2000), у 62,3 % пацієнтів на стадії СНІД безпосередньою причиною смерті є тромбогеморагічний синдром, на стадії безсимптомної ВІЛ-інфекції клінічні прояви геморагічного синдрому виявлялися в 7,4 % пацієнтів.

Одним із важливих патогенетичних механізмів, що призводять до порушень у системі гемостазу, є зміни в імунній системі при ВІЛ-інфекції. Можна виділити декілька механізмів взаємодії системи імунітету і гемостазу у хворих на ВІЛ-інфекцію.

1. Виражена активація моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію відбувається в результаті стимуляції γ -інтерферону (γ -ІФН), що виробляється інфікованими Т-лімфоцитами (A. Domingues et al., 2008).

2. Значне підвищення в крові рівня циклічного аденозинмонофосфату, що пригнічує синтез $CD4+$ -лімфоцитами ІЛ-2, який знижує вироблення α -ІФН макрофагами і В-лімфоцитами, активність справжніх кілерів, фагоцитоз і реакцію вивільнення лізосомальних ферментів нейтрофілами, здатність тромбоцитів до агрегації (Д.Д. Жерносеков, 2007).

3. Наявність у крові хворих на ВІЛ-інфекцію автоантитіл класу IgG і IgM до білків, що зв'язують фосфоліпиди і зумовлюють подовження активованого протромбінового часу (A. Domingues et al., 2008). Збільшення протромбінового часу, часу рекальцифікації та активованого протромбінового часу виявлено на всіх стадіях ВІЛ-інфекції

Отже, зміни у системі імунітету можуть зумовлювати порушення у системі гемокоагуляції у ВІЛ-інфікованих. Активація ендотеліальних клітин також може бути зумовлена цитокінами, що секретуються у відповідь на активацію мононуклеарів і клітин адвентицію ВІЛ чи впливом Tat і gp-24-антигенів на ендотелії (G. Kaplanski et al., 2007). Виявлено, що імуносупресія та вірусемія є факторами, які впливають на тяжкість ураження серцево-судинної системи при ВІЛ-інфекції. Серед патогенетичних механізмів, які зумовлюють порушення гемостазу при ВІЛ-інфекції, важливе місце відводять безпосередньому ураженню ендотелію судин ВІЛ і збудниками опортуністичних інфекцій, що характеризуються цитотоксичним ефектом відносно клітин судинної стінки (цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С та ін.) (І.А. Попова та співавт., 2000). Доказом цього можуть бути дослідження, в яких виявляли ВІЛ в ендотеліальних клітинах з розвитком їх апоптозу (О.Н. Щегловитова, 2005). Проникнення вірусу в клітини ендотелію, можливо, відбувається завдяки $CD4+$ -рецепторам, галактозил-церамідним чи хемокіновим рецепторам (W.A. Banks et al., 2008).

Останнім часом у наукових публікаціях з'явилися повідомлення про вивчення стану ендотелію судин при різноманітних патологічних процесах. Встановлено, що

запальний процес, який характеризується активацією та проліферацією ендотеліальних клітин, утворенням цитокінів та інших прозапальних медіаторів, відіграє важливу роль у формуванні серцево-судинних захворювань. При хронічному та гострому локальному порушенні кровообігу (ІХС, ішемічний інсульт), системних хронічних захворюваннях, що супроводжуються ангіопатією (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба), системному ендотоксикозі (гестоз) спостерігається порушення функціонального стану ендотелію. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію. Судинний ендотелій є тканиною монодиферонного епітеліоморфного типу, яка метаболічно активним моношаром вистилає всі судини організму людини. Ендотеліальні клітини, специфічно реагуючи на різні (локальні та дистантні) молекулярні сигнали, виконують різноманітні функції, зокрема транспортну, бар'єрну. Крім вищезгаданих функцій, ендотелій відіграє основну роль у підтриманні гомеостазу, що реалізується за допомогою регуляції рівноважного стану протилежних процесів:

- а) тонуусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція);
- б) анатомічної будову судин (синтез/пригнічення факторів проліферації);
- в) гемостазу (синтез та пригнічення факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів);
- г) місцевого запалення (синтез про- і протизапальних факторів) (Т.Т. Keller et al., 2003).

Таким чином, ендотелій є активним метаболічним посередником між кров'ю та екстраваскулярними тканинами, бере участь у продукції про- і протизапальних факторів. Крім того, ендотеліальні клітини контролюють дифузію води, іонів, продуктів метаболізму, забезпечуючи тим самим гемоваскулярний гомеостаз (V. Stvrtinova et al., 2008). За швидкістю утворення в ендотелії різних факторів (що переважно зумовлено їх структурою), а також за напрямком їх секреції, речовини ендотеліального походження можна поділити на такі групи:

фактори, які постійно синтезуються в ендотелії і виділяються з клітин у базолатеральному напрямку або у кров (оксид азоту – NO, простациклін);

фактори, які накопичуються в ендотелії і виділяються з нього після стимуляції (фактор Віллебранда, Р-селектин, тканинний активатор плазміногену).

Ці фактори можуть потрапляти у кров не тільки після стимуляції ендотелію, а й після його активації та ушкодження; фактори, які за нормальних обставин практично не синтезуються, але їх кількість різко збільшується після активації ендотелію (ендотелін-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1); фактори, які синтезуються і накопичуються в ендотелії (tPA) або є мембранними білками (рецепторами) ендотелію (тромбомодулін, рецептор протеїну С). Розташування ендотеліальних клітин між кров'ю і тканинами робить їх надзвичайно чутливими до патогенних речовин, що циркулюють у кров'яному руслі. Саме ці клітини першими стикаються на шляху антигенів, цитокінів, циркулюючих імунних комплексів, вільних радикалів кисню та інших патогенних факторів. Всі ці чинники уражають ендотеліальну вистилку судин і сприяють виникненню її дисфункції, що призводить до виділення медіаторів, які в подальшому негативно впливають на судинну стінку. Дисфункція ендотелію (ДЕ) відіграє важливу роль у виникненні тромбозу, неоангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинній активації тромбоцитів і лейкоцитів (А. Kargar et al., 2007). Таким чином ДЕ – це, перш за все, дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів (NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів (ендотелін, супероксиданіон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену) з другого боку, і супроводжується підвищенням тону судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінкового тромбоутворення. Попри інтенсивне дослідження ролі й механізму ендотеліальної дисфункції при різних хворобах, її значення при ВІЛ-інфекції залишається нез'ясованим.

Оцінка ендотеліальної дисфункції може здійснюватися інвазивними та неінвазивними методами. На сьогодні більшість методів клінічної діагностики й

оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції можна звести до вивчення ендотелійзалежного стимулу на діаметр і/чи кровоплин по ньому. Об'єктом вивчення найчастіше є артеріальні судини, а стимуляторами – речовини, що спричиняють експресію рецепторів ендотеліальних клітин і викликають через систему вторинних месенджерів виділення ендотеліального фактору релаксації чи підвищення напруження зсуву на судинній стінці шляхом нетривалої оклюзії судини з розвитком у подальшому реактивної гіперемії. Реакцію ендотеліальних клітин оцінюють шляхом безпосереднього спостереження за змінами діаметру судин при ангиографії (найчастіше при коронарографії), ультразвуковій ехокардіографії високої роздільної здатності; кровообіг досліджують за допомогою доплерографії та оклюзійної плетизмографії.

Складність методичного підходу до вивчення функціонального стану ендотелію, необхідність спеціального апаратного оснащення, а деколи й інвазивність процедури, пов'язаної з катетеризацією артеріальних судин і внутрішньосудинним введенням фармакологічних препаратів зумовлюють пошук альтернативних методів і способів визначення ендотеліальної дисфункції, що дозволять оцінити її з мінімальними незручностями для обстежених.

Суттєво відрізняється від традиційних підхід до вивчення функціонального стану ендотелію судинної стінки – визначення вмісту в крові речовин, що синтезуються в клітинах ендотелію і секретуються ними у просвіт судини, і, відповідно, в циркулюючу кров (А.Н. Корж, 2003). Серед речовин, що виконують маркерну функцію, використовують тромбомодулін, фібронектин, тканинний активатор плазміногену, інгібітор тканинного активатора плазміногену. Антикоагулянтна функція ендотелію здійснюється шляхом експресії на поверхні ендотеліоцитів тромбомодуліну, який має властивість зв'язувати тромбін.

Тромбомодулін є поверхневим глікопротеїном ендотеліоцитів, який бере участь у процесах коагуляції крові та фібринолізу, виконує функцію рецептора тромбіну. При ураженні ендотелію тромбомодулін виділяється в кров у розчинній формі, причому його концентрація у крові корелює зі ступенем ураження ендотелію (M. Takatori et al., 2009). Тромбомодулін визначає швидкість і спрямування процесу

гемостазу. Тромбін зв'язаний з тромбомодуліном не може розщеплювати фібриноген, але набуває властивостей активувати протеїн С. Разом з протеїном S активований протеїн С розщеплює V і VIII фактор, наслідком чого є пригнічення згортання крові. Тромбін, приєднавшись до тромбомодуліну, набуває нових властивостей: утворює разом з протизгортальними протеїнами С і S антиагрегантний і антитромботичний комплекс, який перешкоджає згортанню і гальмує фібриноліз. Протеїни С і S утворюються в печінці за участі вітаміну D (протеїн S синтезується також в ендотелії і в мегакаріюцитах). Отже, ендотелій судин за допомогою рецептора тромбомодуліну блокує найактивніший чинник згортання – тромбін.

Ендотелій у фізіологічному стані інактивує процеси згортання іншим способом. Одним з них є синтез антитромбіну III (утворюється також і в печінці) дуже сильного активатора гепарину, що адсорбується ендотелієм із крові. Утворюється гепарин у печінці, легнях базофілами, опасистими клітинами. Сам ендотелій синтезує гепариноподібні речовини. Таким чином, у фізіологічних умовах ендотелій судин перешкоджає агрегації, коагуляції крові і спазму судин, синтезуючи групу активних речовин: оксид азоту, простагліцилін, антитромбін III тощо. Крім того, ендотелій, утворюючи тромбомодулін, блокує активні коагулянти, що виділяються печінкою і знаходяться у плазмі крові (тромбін). І, нарешті, ендотелій адсорбує антикоагулянти з плазми крові, перешкоджаючи адгезії та агрегації тромбоцитів на своїй поверхні (гепарин, протеїни С і S).

Механізм адгезії тромбоцитів до ураженої поверхні ендотелію відрізняється при різній швидкості зсуву. При низьких швидкостях (на рівні великих судин) адгезія тромбоцитів відбувається безпосередньо до субендотеліального колагену, при високих – необхідна взаємодія тромбоцитів із судиною відбувається тільки за участі фактора Віллебранда (ФВ). ФВ є загальноприйнятим маркером ендотеліальної дисфункції, що вперше був використаний з цією метою В. Вонев і співавт. (1975). Автори зазначають підвищення концентрації ФВ у хворих з ішемічними ураженнями кінцівок чи сепсисом, ступінь якого відповідав тяжкості клінічної ситуації. У подальшому зв'язок підвищення концентрації ФВ у крові зі

ступенем ураження судинного ендотелію був доведений у ряді модельних експериментів у щурів при ендотоксинемії і механічному ураженні ендотелію, у кролів при порушенні цілісності ендотелію сонної артерії (Р.М. Mannucci, 2008). ФВ є адгезивним глікопротеїном, синтезується ендотеліальними клітинами, накопичується в секреторних гранулах ендотеліальних клітин і субендотеліальному матриксі. Синтез ФВ відбувається з деяким «надлишком» – молекули, що не беруть участі у виконанні фізіологічних функцій, накопичуються у внутрішньоклітинних органелах ендотеліальних клітин – тільцях Weibel-Palade, де ФВ підлягає посттрансляційній модифікації, мультимеризації і звідки, при необхідності, може бути швидко мобілізований.

Значення ФВ в організмі людини надзвичайно важливе. По-перше, він є білком-носієм для прокоагулянта фактора VIII, що забезпечує його стабільність у крові й необхідну концентрацію в місцях ураження і формування тромбів. Суттєвішою є його посередницька функція в судинно-тромбоцитарній взаємодії на етапах адгезії, агрегації тромбоцитів. У цих реакціях ФВ виконує роль своєрідного містка між субендотеліальними структурами ураженої судинної стінки і тромбоцитами, а також між окремими тромбоцитами. Особлива роль у гемостазі визначається його структурою – серія різних за розмірами (від 500 тис. до 20 млн дальтон) мультимерів, що складаються із субодиниць, які багаторазово повторюються, в яких є домени зв'язування з глікопротеїновими рецепторами тромбоцитів (Ib і IIb/IIIa), колагеном, гепарином, VIII фактором згортання крові (У. Н. Lip, А. Blann, 2007). Біля 15 % ФВ, який міститься у крові, знаходиться в тромбоцитах, куди він пасивно потрапляє на етапі „відшнуровування” тромбоцитів від мегакаріоцитів, де відбувається синтез ФВ.

Тромбоцитарний ФВ не обмінюється з плазменним фактором *in vitro* та *in vivo* і не спричиняє значного впливу на концентрацію ФВ у плазмі крові. Доказом цього були результати оригінального експерименту з пересадки кісткового мозку свиням з дефіцитом ФВ. Донорський кістковий мозок виробляв тромбоцити, що містили нормальну кількість ФВ, але в плазмі крові рівень ФВ не змінився. Крім того, такий маркер активації тромбоцитів, як α -тромбоглобулін, не співвідноситься з рівнем ФВ.

Використання ацетилсаліцилової кислоти з метою зниження функціональної активності тромбоцитів значно знижує рівень α -тромбоглобуліну, не впливаючи на вміст ФВ, що є ще одним доказом ендотеліального походження ФВ. Значення ФВ як маркера ендотеліального ураження доведене при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, миготливій аритмії, легеневій гіпертензії, цереброваскулярній патології. Визначення ФВ у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД може стати надійним тестом розвитку ендотеліальної дисфункції. Попри це, публікацій на цю тему в доступній літературі ми не знайшли.

На ендотеліальних клітинах під впливом вазоактивних цитокінів різко зростає експресія адгезивних молекул для нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, що сприяє проникненню цих клітин за базальну мембрану та їхньому впливу на запальні процеси. Вони забезпечують щільну адгезію активованих лейкоцитів до локусів ушкодженого ендотелію, зв'язуючись з високоспорідненими молекулами лейкоцитів – інтегринами. Частина вивчених імуноглобуліноподібних молекул міститься на ендотелії конститутивно (ICAM 2, PECAM 1), і фактори запалення не впливають на їх експресію. Молекула ICAM-1 також конститутивно експонована на ендотеліальному шарі, однак її рівень у 10-15 разів нижчий, ніж ICAM 2, і численні речовини, що виділяються в процесі запалення, посилюють її експресію. Молекула VCAM-1 виявляється тільки при запальних процесах, вважається найважливішим лігандом у процесі циркуляції лейкоцитів. Численні дослідження свідчать про доцільність та ефективність визначення рівня ICAM-1 і VCAM-1 у сироватці крові як маркерів активності системного запального процесу, для прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань і адекватності терапії. Крім цього, ендотелій продукує E- та P-селектини, що зв'язуються із сіаловою формою вуглеводної детермінанти Lex, асоційованою з CD15, котрий є на лейкоцитах багатьох субпопуляцій. Внаслідок цього зв'язку рух лейкоцитів з кров'ю призупиняється і настає перша фаза міграції цих клітин.

P-селектин зберігається в тільцях Вейбеля-Паладе, а його експресія на клітинах як артеріального, так і венозного ендотелію, індукується прозапальними

медіаторами (V.S. Dole et al., 2005). E-селектин синтезується тільки клітинами ендотелію в умовах активації прозапальними цитокінами, наприклад, інтерлейкіном-1 або фактором некрозу пухлин α . На першому етапі селектини, зокрема E-селектин, опосередковують первинний контакт лейкоцитів із судинною стінкою. Цей контакт дає можливість лейкоциту котитися вздовж стінки судини. E-селектин опосередковує повільний роллінг лейкоцитів, що збільшує час, необхідний для переходу клітин крові через мікросудинну стінку. Роллінг є передумовою для наступної щільної адгезії, яка визначається взаємодією нейтрофільних β -2-інтегринів з ендотеліальними молекулами адгезії. Підвищена експресія ендотеліальних молекул адгезії є маркером ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення (A. Solages, 2004).

2.2. КРІОГЛОБУЛІНИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ІМУННУ ВІДПОВІДЬ І КЛІТИНИ КРОВІ ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Не менш актуальною нині є проблема кріопатій. Протягом останніх 10 років у країнах Західної Європи і США з'явилися тисячі публікацій, присвячених цій науковій темі (Д.Т. Абдурахманов та співавт., 2003; K.D. Tardif et al., 2005). Після виявлення тісного зв'язку кріопатій з такими поширеними хворобами як хронічні вірусні гепатити, герпетичні інфекції, лімфопроліферативні стани – проблема кріопатій стала міждисциплінарною (I. Herrera et al., 2004; S. Kakumu et al., 2005). Зараз до проблеми кріопатій в Україні й у світі прикута увага фахівців різних спеціальностей – інфекціоністів, гематологів, клінічних імунологів, онкологів, ревматологів (R. Prato et al., 2005; І.Я. Господарський та ін., 2007).

Кріопатії вважають не тільки основною причиною розвитку позапечінкових уражень при хронічних вірусних гепатитах (V. Rascanelli et al., 2003), але і своєрідним „містком” між вірусною інфекцією та автоімуними процесами (N. Chirmule et al., 2002). З'явилися також поодинокі публікації про те, що кріоглобуліни можуть маскувати вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і специфічні антитіла до нього (M. Persico, F.A. De Marino, 2008). У таких випадках не тільки

утруднюється діагностика ВІЛ-інфекції, але й змінюється імунна відповідь проти даного збудника. В умовах неадекватної противірусної імунної реактивності та підсилення схильності до автоімунних проявів послаблюється вплив противірусних та імунотропних засобів, створюються умови для його тривалої персистенції в організмі людини. У теперішній час не розроблені підходи до лікування таких пацієнтів. Зазвичай першорядне значення при ВІЛ-інфекції/СНІДі відводиться антиретровірусним препаратам і етіотропним засобам проти збудників опортуністичних інфекцій. На нашу думку, проблема полягає ще й у неоднорідності кріоглобулінемії, адже на сьогодні відомі 3 основні типи кріоглобулінів, 2 з яких тісно пов'язані з хронічними вірусними інфекціями, зумовленими тривалою персистенцією лімфотропних або гепатотропних збудників.

Кріоглобулінемія належить до розповсюджених і недостатньо вивчених феноменів, які клінічно можуть проявлятися розвитком холодової кропив'янки і набряку Квінке, кріоглобулінемічними артритами, васкулітами тощо. Донедавна її виникнення пов'язували з найрізноманітнішими факторами і захворюваннями: злюкисними пухлинами, колагенозами, лімфопроліферативними хворобами, переохолодженнями, дисгормоназами тощо. Розрізняють три основні типи кріоглобулінів: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і поліклонових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні два типи часто називають змішаними. Кріоглобуліни 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злюкисних пухлин і лімфопроліферативних хворобах (M. Alpa et al., 2009).

На сьогодні більшість випадків кріоглобулінемії 2-го і 3-го типів (змішаної) пояснюють впливом вірусів – переважно лімфотропних і гепатотропних. Частими причинами формування термолабільних білків вважають віруси імунодефіциту людини, гепатитів (передусім С), герпесів, цитомегалії, Епштейна-Барр тощо. Вважається, що поява в організмі КГ є результатом антигенної стимуляції при безпосередньому чи опосередкованому впливові інфекційних збудників (T. Aiyama, 2006). Крім того, ці білки можуть з'являтися в організмі на вторинному етапі імунної відповіді як реакція на інфікування чи на запальний процес, що перебігає в

організмі. У нормі сироватка крові містить не більше 80 мкг/мл КГ, при КГЕ їх концентрація досягає 500-5000 мкг/мл.

В останні роки з'явилися дані про те, що змішана кріопатія доволі часто виявляється як „нейтральний супутник” багатьох лімфотропних вірусів. Причиною появи термолабільних білків в організмі може бути, наприклад, звичайна аденовірусна інфекція за умови рецидивного перебігу. Проте набагато частіше тригером формування КГ вважають інші лімфотропні віруси: імунодефіциту людини, Ештейна-Барр, цитомегалії тощо. Так, наприклад, ВІЛ і вірус Ештейна-Барр можуть індукувати проліферацію В-клітинних клонів завдяки вираженій тропності до них. На сьогодні вважається доведеним не тільки їх зв'язок з розвитком змішаних кріоглобулінемій, але й їх етіотропна роль у формуванні розмаїтих лімфопроліферативних процесів (P. Andreone, 2008). Та досі важко або навіть неможливо встановити, що є безпосереднім пусковим чинником розвитку змішаної кріоглобулінемії при ВІЛ- та EBV-інфекції: реплікація вірусів чи імунологічні зміни, які супроводжують ці інфекції. На нашу думку, кріопатії можна розглядати не тільки як імунозалежне ускладнення лімфотропних вірусних інфекцій, але й як один з механізмів протівірусного захисту. Віріони, зв'язані у складі кріопреципітату, виводяться з клітин-мішеней у периферичні судини, де їх реплікація унеможлиблюється (V. Agnello, 2007). Проте кріопреципітати, які проявляють властивості імунних комплексів, мають здатність активувати комплемент, що зумовлює ушкодження ендотелію судин і розлади мікроциркуляції.

Навіть при застосуванні найсучасніших методів обстеження залишається близько третини від усіх пацієнтів з кріоглобулінеміями, в яких не вдається встановити тригерний фактор формування кріолабільних білків. Ці випадки ідентифікуються як „ідіопатична змішана кріоглобулінемія” (ІЗК) або „есенціальна змішана кріоглобулінемія” (F. Dammasco, D. Sansonno, 2009). У таких пацієнтів немає пухлин, системних хвороб сполучної тканини, лімфопроліферативних синдромів чи активних вірусних інфекцій. Як правило, навіть при повторних обстеженнях, у них не виявляють маркери інфекційних процесів. Синдром ІЗК вперше був описаний М. Мельцером ще у 1966 р. з клінічною характеристикою, яка

пізніше була названа тріадою Мельцера: шкірна пурпура, артралгії і слабкість. З часом у таких хворих у процес втягуються печінка, нирки, нервова система (частіше периферична), дещо рідше виявляються синдроми Рейно і Шегрена, дифузний васкуліт.

Симптоми ІЗК у частини пацієнтів можуть протягом ряду років передувати дебюту лімфопроліферативного чи автоімунного захворювання, причому цей період може складати від 1 до 20 років (A.L. Zignegoet al., 2007). Досить часто при глибшому і детальнішому обстеженні, особливо ампліфікаційному чи морфологічному, у хворих з ІЗК виявляють маркери чи специфічні гістологічні прояви інфекційних хвороб, найчастіше – вірусних. Проте навіть у таких випадках ІЗК має певні особливості перебігу, які відрізняють її від типової, вторинної змішаної кріоглобулінемії. Як правило, симптоми самого інфекційного процесу є стертими, слабо вираженими чи узагалі відсутні. При цьому в клінічній картині хвороби домінують органні ураження, що зумовлені васкулітом. Останній формується як результат впливу на ендотелій судин кріопреципітуючих імунних комплексів.

В останні роки розгорілися гострі суперечки навколо природи і походження змішаної кріоглобулінемії, у тому числі – ідіопатичної. На думку дослідників, причиною розвитку останньої можуть бути вроджені чи спадкові дефекти синтезу імуноглобулінів, дефіцит мікроелементів, дисгормонози або ще невідомі на сьогодні фактори. Якщо усі вище перелічені чинники відіграють роль тла, сприятливого ґрунту, на якому формується змішана кріопатія, то основним тригерним фактором більшість дослідників все таки вважають мікроорганізми, передусім – віруси. У випадках „ідіопатичного” процесу пускову роль, очевидно, відіграють ще не відомі на сьогодні віруси або збудники, реплікація яких настільки слабка, що не визначається стандартними методами. Крім того, при обстеженні хворих з ІЗК як субстрат для дослідження використовують кров. У такому випадку зворотне чи незворотне зв'язування інфекта у складі кріопреципітату може значно зменшити його концентрацію в сироватці або навіть повністю припинити віремію чи антигенемію. Як результат – застосування стандартних методів імунодіагностики в

таких пацієнтів дасть несправжньо-негативну реакцію. На сьогодні все ж домінує думка, що циркулюючі КГ безпосередньо пов'язані з активною або хронічною формами вірусної інфекції. Вважається, що віруси, які зумовлюють гіперпродукцію певного типу КГ, можуть бути лімфотропними чи гепатотропними, або одночасно і тими, й іншими. Тому припускають, що під дією вірусної інфекції першою пошкоджується макрофагальна система печінки, потім відзначається зниження кліренсу антигенів та імуноглобулінів, що включає активацію В-клітин і гіперпродукцію специфічних антитіл. Дефекти макрофагальної системи печінки сприяють накопиченню КГ у крові. Підтвердженням цього є поява в деяких випадках у хворих з кріоглобулінемією інфільтратів, що містять моноклональні природні В-клітини в печінці і кістковому мозку.

Різноманітність клінічних форм ВІЛ-інфекції пов'язана з реакцією імунної системи на антиген (збудник), здатністю В-клітин продукувати антитіла до цього антигену, періодом персистенції збудника, швидкістю виведення вірусу і продуктів його катаболізму з організму. Утворення імунних комплексів є обов'язковою умовою в ланцюгу патогенезу вірусної інфекції. Частота виявлення ЦІК при цьому залежить, у першу чергу, від типу вірусу (L. Frangeul et al., 2008), ступеня активності запального процесу та реактивності імунної системи. Певна частина циркулюючих і персистуючих імунних комплексів припадає на такі, що містять КГ. Підтвердженням цього є те, що змішана кріоглобулінемія – це результат медіаторного впливу кріопреципітуючих імунних комплексів. Есенціальна змішана кріоглобулінемія на відміну від вторинної кріоглобулінемії характеризується, як правило, слабкими характерними ознаками захворювання. КГ є наслідком антигенної стимуляції за безпосереднього або опосередкованого впливу інфекційних антигенів. У зв'язку з тим, що КГ часто можуть проявляти активність ревматоїдного фактора, вони з'являються на вторинному етапі регуляторної відповіді як реакція на інфікування.

У більшості випадків КГ зникають із циркуляції, якщо на організм перестає діяти антигенний стимул. Проте згаданий феномен характерний тільки для кріоглобулінемії при гострих інфекціях (наприклад, аденовірусній). Цього не

стається при хронічних інфекційних процесах, коли невелика (порівняно з такою при активній фазі захворювання) кількість КГ постійно протягом тривалого часу присутня у сироватці крові. Зовсім інші властивості притаманні для есенціальної кріоглобулінемії. Вона характеризується прогресуючими органними пошкодженнями, обумовленими васкулітними процесами, які спровоковані кріопреципітуючими імунними комплексами навіть без персистуючої антигенної стимуляції (F. Dammasco, D. Sansonno, 2009). Таким чином, КГ можуть бути швидко реагуючим компонентом при активній формі захворювання або можуть тривало (у часі) продукуватися при хронічних процесах. Поряд з цим відомо, що КГ можна лабораторно визначити навіть за відсутності будь-яких патологічних проявів, тому іноді в клінічній практиці буває складно трактувати різні випадки кріоглобулінемії.

На теперішній час отримано багато даних, що підтверджують роль ВІЛ в індукуванні кріоглобулінів. Для цієї інфекції характерна поліклональна В-клітинна активація, яка може зумовити продукування КГ. Крім цього, не виключено, що при ВІЛ-інфекції й інші віруси (у тому числі, віруси Епштейна-Барр) також включені в В-клітинну активацію. HCV-інфекція також може відігравати важливу роль при ВІЛ-інфекції. Таким чином, часто буває важко однозначно встановити тригерний фактор формування кріоглобулінемії при інфекційних захворюваннях. Іншим Т-лімфотропним ретровірусом є людський Т-клітинний лейкозний вірус першого типу (HTLV-1). Припускають, що він є провокуючим фактором у розвитку кріоглобулінемії. Це обумовлено утворенням значної кількості комплексів антиген-антитіло (HTLV-1-анти-HTLV-1) із кріовластивостями і розвитком при цьому „есенціальної” змішаної кріоглобулінемії. Крім цього, HTLV-1 здатний посилювати антиген-неспецифічну проліферацію В-клітин і таким чином сприяти формуванню КГ. Разом з цим, дослідження кріопреципітатів, виділених із сироваток крові хворих з кріоглобулінемією у поєднанні з HTLV-1-інфекцією, не виявили анти-HTLV-1 ні в цільній сироватці, ні в КП. Але це може бути пов'язано з використанням недостатньо чутливого методу дослідження або, імовірно, при HTLV-1-захворюванні вірус-асоційована кріоглобулінемія пов'язана з можливими модифікаціями цього вірусу чи якогось іншого вірусу (G. Scotto et al., 2004). Крім

лімфотропних вірусів, кріоглобулінемія може бути асоційована з гепатотропними вірусами (V. Ellenrieder et al., 2008). До цих вірусів належать передусім віруси гепатитів – А, В, С, G та ін. Серед хворих з клінічними проявами кріоглобулінемії домінують жінки середнього віку і старші – переважно інфіковані вірусом гепатиту С, але без будь-яких клінічних ознак HCV-інфекції. Більшість з них не мала гострого гепатиту В або С в анамнезі. Поряд з цим, не у всіх пацієнтів з HCV-інфекцією розвивається кріоглобулінемія. У 12-30 % хворих термолабільні білки не виявляються. Встановлене різке (більш, ніж у 4 рази) зниження рівня КГ у період реконвалесценції гепатиту А, але в основному це зумовлюється змінами концентрації анти-ВГА IgM. Для гострого гепатиту В ці зміни нетипові. Така гіперпродукція анти-ВГА IgM і зміни її зі ступенем активності захворювання вкладаються у висунуту гіпотезу про надмірну продукцію імуноглобулінів, яка зумовлена тривалим стимулюванням В-лімфоцитів і зниженим кліренсом КГ за рахунок дефекту глікопротеїнових рецепторів. Це явище типове тільки для гепатиту А, при якому визначена згадана дисфункція цих рецепторів.

Ключову роль у формуванні кріоглобулінемії після антигенної стимуляції відіграють типи антитіл, що виробляються у відповідь на стимулюючий фактор. При цьому тип кріоглобулінемії залежить від того, чи це будуть моно- чи поліклональні антитіла. Безсумнівним фактом є також те, що в цей процес включена продукція ревматоїдного фактора. Відомо, що при кріоглобулінемії 2-го типу має місце перехресно-ідіотипна специфічність моно-IgM. Порівняно недавно стало відомо що в 65 % випадків цю властивість має моноформа ревматоїдного фактора. При цьому антитілозв'язуючий сайт ревматоїдного фактора типу WA включає важкий і легкий ланцюги макромолекули. Вірус гепатиту і комплекс, утворений цим вірусом, визначають у КП при кріоглобулінемії 2-го типу і їх присутність теж асоціюється з наявністю ревматоїдного фактора. Хронічні вірусні захворювання характеризуються комплексом імунних порушень: помірним збільшенням концентрації сироваткових IgM, IgG, IgA, IgE; імунних комплексів; КГ; автоантитіл до субклітинних структур, зміною активаційних маркерів CD4+-CD8+ Т-лімфоцитів, пригніченням фагоцитарної активності.

Відомо, що ознаки кріоглобулінемії можуть бути виявлені різноманітними способами: шляхом лабораторного дослідження крові на КГ або виявленням клінічних проявів хвороби – пурпури, васкуліту з холододим тригерним фактором тощо. При цьому необхідно проводити імунологічне визначення типу КГ, присутнього в крові, оскільки тип КГ (моноклоновий, змішаний, з одним моноклональним компонентом, поліклоновий) у більшості зумовлює тип захворювання. Змішана кріоглобулінемія часто асоціюється з такими вірусними захворюваннями, як інфекції, зумовлені ВІЛ, вірусами Епштейна-Барр або гепатиту С. Лікування ж у кожному окремому випадку буде суттєво відрізнятися. За останні роки багато дослідників намагалися встановити взаємозв'язок особливостей HLA-системи із кріоглобулінемією.

Було обстежено дві групи хворих з кріоглобулінемією 2-го типу і без неї. Контролем були проби кісткового мозку донорів. У всіх хворих визначали HLA-A-B-C і HLA-DR-антигени. Виявилось, що HLA-B51- і B35-антигени, які найчастіше корелюють з автоімунними розладами, значно частіше експресуються у хворих зі змішаною кріоглобулінемією (31,2 %) порівняно з контролем (6,4 %) і 2-ю групою (11 %). Поряд з тим, HLA-A9-антиген з генотипом A24 знайдено у 50 % хворих зі змішаною кріоглобулінемією. Цікавим є і той факт, що HLA-DR7-антиген визначався тільки у хворих 2-ї групи, що може бути підтвердженням впливу цього антигену на специфічні зміни органів при вірусних інфекціях. Таким чином, отримані дані свідчать про участь HLA-системи у формуванні клініко-імунологічної палітри хронічних вірусних інфекцій (A. Amoroso et al., 2008). Незважаючи на згадані дослідження, роль КГ у патогенезі ВІЛ-інфекції залишається нез'ясованою. Було припущено, що комплекси ВІЛ і ліпопротеїдів низької щільності, які продукуються інфікованими клітинами або утворені позаклітинно, здатні стимулювати синтез моноформи РФ, що має спорідненість із ліпопротеїдами низької щільності, зв'язується зі згаданим вище комплексом і тим самим запобігає його ендоцитозу неінфікованими лімфоцитами. Результатом цього є обмеження активної реплікації ВІЛ. Кріоглобулінемія характеризується розмаїтістю клінічних проявів, які виникають на різних етапах захворювання і залежать від локалізації

ураження судин, тривалості хвороби, типу кріоглобулінів. У частини хворих кріоглобулінемія проявляється симптомами інтоксикаційного характеру. Частота безсимптомних форм хвороби не перевищує 30 %.

У випадку безсимптомного початку кріоглобулінемії перші клінічні прояви, наприклад симптоми хронічного гепатиту С чи системних захворювань сполучної тканини можуть з'явитися навіть через 1-3 роки після появи у крові термолабільних білків (Y.H. Lee, 2008). У багатьох пацієнтів початок хвороби може бути поступовим. Майже в половині випадків феномен кріопреципітації сироватки крові виявляють випадково. Найчастіше першими симптомами хвороби є прояви підвищеної чутливості організму до холоду: холодова кропив'янка, синдром Рейно тощо. Проте іноді хвороба дебютує серйозними ураженнями нирок чи печінки. Сприяючими факторами можуть бути сильне і тривале переохолодження (призводить до кріопреципітації навіть тих протеїнів, які залишаються розчинними при незначному зниженні температури тіла), різке зневоднення організму (зумовлює розвиток тимчасової гіперпротеїнемії і зниження розчинності білків) (F. Lunel, P. Casoub, 2009). На сьогодні відомо, що тяжкі форми ураження нирок, як правило, асоціюються зі змішаною кріоглобулінемією, і кількість таких хворих збільшується. Частота ураження нирок при кріоглобулінемії досягає 60,5 %. Перші ознаки кріоглобулінемії переважно збігаються з розвитком пурпури, але можуть спостерігатися і через декілька років (у середньому – через 5 років) від її появи.

При кріоглобулінемічному синдромі ураження нирок формується частіше при КГ 2-го типу і переважно тоді, коли легкі ланцюги IgM представлені κ-типом. Це пояснюють підвищеною тропністю даних імуноглобулінів до експресованого на клітинах ниркових клубочків фібронектину із утворенням *in situ* нефритогенних імунних комплексів. Кріоглобулінемія може не тільки асоціюватися зі швидко прогресуючим нефритом, але й спричинити розвиток гострої ниркової недостатності (K. Okuda et al., 2008). Її формуванню сприяють вплив холоду, зневоднення (дегідратація), ліки. Описано розвиток гострої ниркової недостатності у 39-річної пацієнтки з лімфомою після внутрішньовенного введення гамма-глобуліну у зв'язку з легеневою інфекцією і гіпогаммаглобулінемією. У нирковому біопаті (через 5

днів після введення препарату) були виявлені гіалінові тромби в капілярах клубочка і некроз клубочків, що відповідає картині гострої тяжкої кріоглобулінемічної нефропатії. Таким чином, підтверджується імунокомплексне походження розвитку мембрано-проліферативного гломерулонефриту й активна участь КГ у розвитку цього захворювання.

Припускають, що інфікування периферичних лімфоцитів може запускати моно- і поліклональну проліферацію В-клітин, результатом чого є інтенсивний синтез антитіл, формування імунних комплексів, у тому числі – кріо-імунних комплексів. Відкладання останніх у судинах нирок сприяє розвитку кріоглобулінемічного нефриту із характерною морфологічною картиною.

Відомо, що деякі віруси, зв'язавшись з антитілами, „маскують” свою вірулентність, а при накопиченні у тканинах мають схильність до подальшого інфікування клітин. Це веде до хронічного запалення із одночасним вивільненням вірусів у місці запалення і подальшою стимуляцією імунної відповіді. Раніше зверталася увага на той факт, що наявність кріоглобулінемії сприяє тяжчому перебігу захворювань нирок. Переважно формуються нефротична або швидко прогресуюча форма гломерулонефриту, при яких відзначається висока частота гематурії і артеріальної гіпертензії. Одна з причин формування тяжчого ступеня хвороби за умови супутньої кріоглобулінемії, очевидно полягає у тому, що КГ-комплекси можуть осідати в різних органах і тканинах, сприяючи розвитку пурпури, артралгій, васкулітів та ін. Однак високі рівні КГ у крові не завжди корелюють зі ступенем тяжкості захворювання. У деяких випадках при тяжких формах захворювання рівень КГ у крові може бути низьким.

Відповідно до домінуючої на сьогодні концепції, КГ – це термолабільні імуноглобуліни, які можуть перебувати як у вільному, так і у зв'язаному стані, утворюючи імунні комплекси (це найбільш характерно для КГ 2-го і 3-го типів). Саме через це КГ можуть специфічно взаємодіяти із Fc- і C-рецепторами імунокомпетентних клітин, зокрема із Т- і В-лімфоцитами. Треба відзначити, що рецепторна активність окремих КГ та імунних комплексів із кріоактивністю, до складу яких входять КГ, суттєво залежить як від типу КГ та їх фізико-хімічних

властивостей, так і від ступеня зрілості клітин, з якими взаємодіють КГ. Відомо, що розмір, склад і концентрація імунних комплексів у крові також є важливим чинником у регуляції і проліферації Т- і В-клітин. КГ можуть перебувати у кровоплинні у вигляді мономеру, частіше – утворювати димери, олігомери і т.д. за рахунок неспецифічної чи специфічної взаємодії, або ж входити до складу імунних комплексів за рахунок властивості антитіл. У будь-якому з перелічених випадків дія КГ на Т-, В-лімфоцити чи інші імунокомпетентні клітини буде суттєво відрізнятись. Зважаючи на те, що КГ 2-го і 3-го типів утворюють особливий тип імунних комплексів із кріовластивостями, можна припустити, що КГ так само, як звичайні імунні комплекси без кріовластивостей, здатні зв'язуватися з Fc-рецепторами для IgG та IgM на В-лімфоцитах і брати участь у регуляції гуморального імунітету (А. Csepregi, 2008). Відомо, що можливість КГ зв'язуватися із Fc-рецепторами В-лімфоцита зумовлює здатність імуноглобулінових молекул за принципом зворотного зв'язку пригнічувати синтез антитіл або індукувати стан толерантності В-лімфоцитів. Зазначена система регуляції синтезу антитіл В-лімфоцитами є одним з елементів регуляції під впливом антиідіотипічних антитіл, що входять до складу імунних кріокомплексів.

Так само як і В-лімфоцити, Т-клітини мають рецептори для Fc-фрагментів основних класів імуноглобулінів, при цьому різні субкласи цих клітин характеризуються відмінними наборами таких рецепторів. Наприклад, відомо, що приєднання імунних комплексів до CD4⁺-клітин через Fc-рецептор призводить до зниження активності цих клітин і опосередковано пригнічує Т-клітинний цитоліз, а приєднання імунних комплексів, що містить IgG, до CD8⁺-клітин призводить до посилення проліферації і активності цих клітин. Але роль КГ у таких взаємодіях досі не з'ясована.

На початку століття цій темі було присвячене цікаве дослідження (R.A. Sinico et al., 2005). У жінки зі стійкою змішаною кріоглобулінемією 2-го типу, клінічно і лабораторно було підтверджене зникнення з кровотоку КГ після того, як вона захворіла на ВІЛ-інфекцію, тобто після розвитку імунодефіцитного стану. Через 3 місяці провели моніторинг сироваткових КГ і CD4⁺-клітин. На тлі формування

клінічної картини віл/СНІД інфекції імунологічний статус хворої значно змінився. За 3 роки спостереження рівень CD4+-клітин знизився у 17 разів, а КГ у сироватці крові не було (лабораторно не визначалися) протягом усього згаданого часу. Ці дані дали можливість зробити висновок, що ВІЛ-індукований імунодефіцит, який спостерігався у пацієнтки, призвів до зникнення клінічних і лабораторних проявів кріоглобулінемії. Причиною цього явища може бути те, що CD4+-лімфоцити відіграють важливу роль у регуляції активності кріопреципітуючого РФ, який секретується В-клітинними клонами. Зниження активності CD4+-клітин під впливом ВІЛ зумовило пригнічення синтезу кріопреципітуючого РФ В-лімфоцитами (E. Santagostino et al., 2008).

Без сумніву, КГ беруть участь у регуляції імунної відповіді. При взаємодії кріоімуних комплексів із поверхнею імунокомпетентних клітин відбувається модифікація розміщених на ній рецепторів. Відомо, що при зв'язуванні імунних комплексів із поверхнею макрофагів можливе ферментативне відщеплення ділянки Fc-фрагмента імуноглобуліну, який здатний стимулювати проліферацію і синтез В-лімфоцитами антитіл, а також синтез інтерлейкінів (ІЛ), що активують В-лімфоцити (G. Pozzato, O. Burrone, 2009). Крім цього, імунні комплекси взаємодіють із В-клітинами (CD21+ і CD35+), Т-лімфоцитами через С-рецептори. Але оскільки більшість Т-клітин у нормальному стані позбавлені рецепторів до компонентів комплементу, то ця взаємодія з Т-клітинами можлива лише після стимуляції їх антигеном, що має місце при захворюванні. Такі Т-клітини мають підвищену фагоцитарну активність. При будь-якому типі кріоглобулінемії, очевидно, не тільки моноклональні КГ, але і їх комплекси, а також кріоімунні комплекси суттєво впливають на імунореактивність імунокомпетентних клітин.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладено комплексне обстеження хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, яке включало ретельне вивчення скарг, анамнестичних даних, у

тому числі даних епідеміологічного анамнезу, проведення фізикального об'єктивного обстеження. Використані загальноклінічні, лабораторно-інструментальні, імунологічні й серологічні методи дослідження.

3.1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ НА РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СТАДІЯХ

Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2011 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів було 66 чоловіків і 61 жінка віком від 19 до 44 років. Розподіл хворих залежно від встановленого діагнозу представлено на рис. 6.

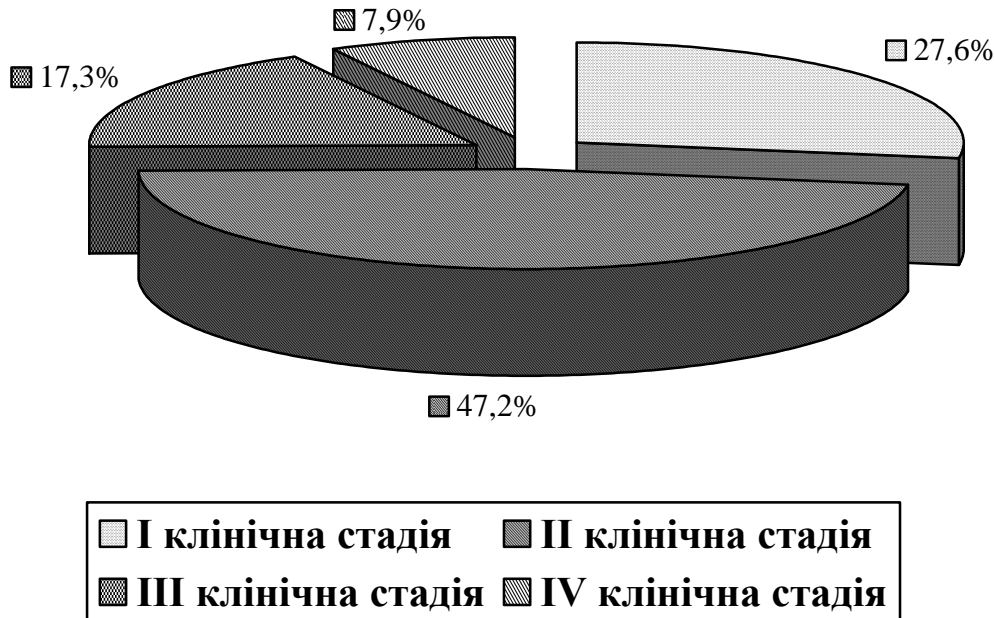


Рис. 6. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від стадії захворювання (у %).

Серед обстежених було 35 (27,6 %) хворих I клінічної стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічної стадії.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4+-лімфоцитів). Кількість CD4+ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

У всіх 35 хворих на ВІЛ-інфекцію I клінічної стадії недуга перебігала зазвичай безсимптомно. І тільки у 13 (37,1 %) з них спостерігали персистуючу генералізовану лімфаденопатію. Характерним майже для всіх пацієнтів з лімфаденопатією було ураження передньо-, задньошийних, підщелепних лімфатичних вузлів, а також лімфовузлів за ходом грудино-ключично-соскоподібного м'язу. Були збільшені також під- і надключичні, пахвинні, кубітальні та інші лімфатичні вузли. При пальпації лімфатичні вузли в більшості випадків були м'які, еластичні, неболючі, не спаяні з навколишніми тканинами, характерним було їх двобічне ураження. З анамнезу захворювання 29 (82,9 %) пацієнтів було відомо, що лімфаденопатія тривала понад 3 місяці.

У 5 (14,3 %) пацієнтів спостерігались клінічні прояви грипоподібного синдрому. Захворювання починалося гостро, з підвищення температури тіла до 38 °С. Одночасно з'являвся біль м'язів, біль у горлі, пітливість. При цьому у 2 пацієнтів виявлявся гепатолієнальний синдром і дрібноточкова висипка на тілі. Катаральні явища були виражені не різко.

Всі 60 хворих з II клінічною стадією ВІЛ-інфекції скаржились на слабкість, розбитість, адинамія. У 33 (55,0 %) осіб виникало ураження ЦНС, що проявлялось болем голови, запамороченням, порушенням сну, емоційною лабільністю.

У 41 (68,3 %) пацієнта на фоні підвищення температури тіла до субфебрильних цифр спостерігалась лімфаденопатія та збільшення печінки. Для всіх пацієнтів з лімфаденопатією характерним було ураження передньо-, задньошийних, підщелепних лімфатичних вузлів, а також лімфовузлів за ходом грудино-ключично-соскоподібного м'язу. Були збільшені також під- і надключичні, пахвинні, кубітальні та інші лімфатичні вузли. При пальпації вони були м'які, еластичні, неболючі, не спаяні з навколишніми тканинами.

У 13 пацієнтів (21,7 %) спостерігалася помірна «немотивована» втрата маси тіла протягом 6 місяців до 10 % маси. Як видно з даних, наведених у табл. 16, у хворих з I та II клінічними стадіями досить часто діагностували супутні захворювання.

Таблиця 16

Частота супутніх захворювань у хворих з I та II стадією ВІЛ-інфекції

Захворювання	n=95	
	абс. число	%
Хронічна HCV-інфекція	28	29,5
Хронічна HBV-інфекція	22	23,5
у т.ч. мікст-гепатит В+С	11	11,6
Рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів	8	8,4
Герпетична інфекція у фазі реактивації:		
HSV ^{1/2}	4	4,2
CMV	9	9,5
EBV	3	3,2
Епізод оперізувального герпесу протягом останніх п'яти років з формуванням «герпетичної мітки»	4	4,2
Мінімальні ураження шкіри та слизових оболонок:		
себорейний дерматит	2	2,1
почесуха	2	2,1
грибкові ураження нігтів	9	9,5
рецидивні виразки слизової оболонки ротової порожнини	1	1,1
Урогенітальний хламідіоз	2	2,1
Тромбоцитопенічна пурпура	1	1,1

Так, у 28 (29,5 %) пацієнтів одним із супутніх діагнозів була хронічна HCV-інфекція і дещо рідше – у 22 (23,5 %) осіб – хронічна HBV-інфекція, що перебігали здебільшого без клінічних проявів. Важливо, що в 11 (11,6 %) хворих були виявлені маркери обох згаданих вірусів, що стало підставою для встановлення гепатиту мікст. Частина таких пацієнтів скаржилася на відчуття тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту в роті та поганий апетит. При пальпації у цих осіб відмічали збільшення розмірів печінки на 1-2 см.

У 8 (8,4 %) хворих були хронічні синусити та інші рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, передусім хронічний бронхіт. Недуга в більшості осіб перебігала типово. Виникали бронхолегеневі симптоми та симптоми інтоксикації, що тривали понад 2 тижні. Хворі скаржилися на кашель з виділенням мокротиння, біль у грудній клітці. Майже в усіх таких пацієнтів відзначали субфебрилітет, пітливість вночі. Діагноз підтверджувався рентгенографічно.

У 4 пацієнтів (4,2 %) на губах і крилах носа виникала герпетична висипка, яка утримувалася понад 1 місяць. Такі особи скаржились на печію і біль у ділянці елементів висипань. Серологічно в 16 (16,8 %) хворих були виявлені IgM до HSV_{1/2}, CMV та EBV, що стало підставою для встановлення фази реактивації зазначених герпетичних інфекцій.

На перенесений оперізувальний герпес, останній епізод якого був протягом останніх 5 років, анамнестично вказували 4 (4,2 %) пацієнти. Підтвердженням непоодиноких епізодів цієї недуги слугувала відповідна клінічна ознака – формування ділянок стоншеної та склерозованої шкіри на місці колишніх висипань – «герпетичної мітки».

У 14 (14,7 %) осіб виявлені мінімальні ураження шкіри, нерідко з уртикарною висипкою, що супроводжувалася свербіжем і печією (себореїчний дерматит, почесуха, грибкові ураження нігтів), та рецидивні виразки слизової оболонки ротової порожнини.

У 2 (2,1 %) пацієнтів підтверджено урогенітальний хламідіоз, що проявлявся болем при сечовипусканні та знизу живота, виділеннями з піхви.

В 1 пацієнта (1,1 %) розвинулися гематологічні порушення, що дало змогу встановити діагноз тромбоцитопенічної пурпури з розвитком геморагічного синдрому за петехіально-плямистим типом.

З метою демонстрації клінічної симптоматики при II стадії ВІЛ-інфекції наводимо витяг з медичної карти амбулаторної хворої.

Хвора Ч., 26 років, звернулася в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, часті носові кровотечі, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, схуднення до 5 кг за місяць.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2007 р. Була у статевому контакті з хворим на ВІЛ-інфекцію.

При огляді: на шкірі в ділянці стегон і живота петехіально-плямиста висипка. Збільшені підщелепні та шийні лімфатичні вузли, неболючі при пальпації, еластичні, м'які.

З боку серцево-судинної системи: пульс 78 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – везикулярне дихання.

Живіт м'який, неболючий при пальпації. Печінка і селезінка не збільшені.

Випорожнення часті, рідкі, більше 2 разів на добу протягом місяця. Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, II клінічна стадія. Тромбоцитопенічна пурпура.

При дослідженні коагулограми виявлені зміни: подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації, зниження фібриногену А. У клінічному аналізі крові тромбоцитопенія.

Хвора отримувала гемостатичну та загальнозміцнювальну терапію, після чого її самопочуття дещо покращилося.

Клінічними ознаками III стадії ВІЛ-інфекції, встановленої у 22 осіб, стали прояви загальноінтоксикаційного синдрому, у зв'язку з чим пацієнти змушені були лежати до 50 % денного часу; втрата маси тіла понад 10 % від початкової встановленої у всіх пацієнтів; «немотивована» хронічна діарея з частотою понад 3 рази на добу, яка тривала більше 1 місяця, – у 7 (31,8 %); та «немотивоване» підвищення температури тіла, яке тривало більше 1 місяця (постійно або періодично), – у 9 (40,9 %) хворих. У 14 (63,6 %) пацієнтів спостерігали персистуючу генералізовану лімфаденопатію. Збільшені лімфатичні вузли мали такі ж ознаки, що й у хворих на ВІЛ-інфекцію в I і II клінічних стадіях, щоправда зазвичай вони набували щільної консистенції.

Підвищення температури тіла спостерігалось в 19 осіб (55,9 %). Лихоманка тривала у 18 осіб (52,9 %) більше одного місяця. У хворих окрім лихоманки і лімфаденопатії, виникали ознаки, що свідчать про пригнічення імунної системи. Всі

хворі відмічали схильність до простудних захворювань із затяжним перебігом. Супутні захворювання при III клінічній стадії ВІЛ-інфекції представлені в табл. 17

Таблиця 17

Частота супутніх захворювань у хворих з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Захворювання	n=22	
	абс. число	%
Хронічна HCV-інфекція	8	36,4
Хронічна HBV-інфекція	5	22,7
у т.ч. мікст-гепатит В+С	3	13,6
Часті рецидиви оперізувального герпесу з формуванням «герпетичної мітки»	4	18,2
Герпетична інфекція у фазі реактивації:		
HSV ^{1/2}	3	13,6
CMV	6	27,3
EBV	1	4,5
Ураження шкіри та слизових оболонок:		
себорейний дерматит	2	9,1
почесуха	1	4,5
грибкові ураження нігтів	7	31,8
рецидивний виразковий стоматит	1	9,1
кандидоз ротової порожнини (молочниця)	4	18,2
волосяна лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота	1	4,5
Тяжкі бактерійні інфекції (пневмонія, флегмона підшкірно-жирової клітковини, піоміозит та ін.).	5	22,7
Туберкульоз легень	5	22,7
Тромбоцитопенічна пурпура	2	9,1

Як і в попередніх аналізованих групах ВІЛ-інфікованих, у III клінічній стадії хвороби чи не найбільш притаманними виявилися супутні гепатотропні вірусні ко-інфекції, передусім хронічні гепатити С, В як у вигляді моно-, так і мікст-інфекції, що реєструвалися відносно частіше, ніж при I-II стадіях, – відповідно у 8 (36,4 %), 5 (22,7 %) і 3 (13,6 %) пацієнтів. Супутні вірусні гепатити зазвичай також перебігали без особливих клінічних проявів.

Щоправда пальпаторно в цих осіб як правило відзначали збільшення розмірів печінки і селезінки до 1-2 см, а у 3 (13,6 %) пацієнтів і їх ущільнення, яке поряд з ознаками портальної гіпертензії свідчило про формування цирозу печінки.

Досить частою була й супутня герпетична інфекція, зокрема зумовлена вірусом варіцелла-зостер – причинним фактором часто рецидивного оперізувального герпесу з формуванням «герпетичної мітки» – у 4 (18,2 %) випадках; а також спричинена вірусом простого герпесу I і/чи II типу у фазі реактивації, цитомегаловірусом і вірусом Епштейна-Барр – відповідно у 3 (13,6 %), 6 (27,3 %), 1 (4, 5 %) особи. В 1 хворій спостерігалось цитомегаловірусне ураження дисків зорових нервів обох очей з втратою зору.

Майже в кожного третього представника III клінічної стадії ВІЛ-інфекції були грибкові ураження нігтів і нерідко (у 4-18,2 % пацієнтів) кандидоз ротової порожнини. Клінічними симптомами молочниці були утруднення при ковтанні їжі, дискомфорт у ротовій порожнині. При об'єктивному обстеженні спостерігали наявність сироподібних нашарувань білого кольору на язиці, щоках, яснах, оточених вузькою зоною гіперемії, які легко знімалися шпателем. Деколи (у 5-22,7 % осіб) ВІЛ-інфекцію супроводили й тяжкі бактерійні інфекції (пневмонія, флегмона підшкірно-жирової клітковини, піоміозит та ін.).

У поодиноких випадках виявляли себореїний дерматит, почесуху, рецидивний виразковий стоматит, волосяну лейкоплакію слизової оболонки порожнини рота.

Туберкульоз легень виник у 5 (22,7 %) пацієнтів і характеризувався тяжким перебігом, атипичним – в 1 випадку. Хворі скаржилися на кашель з виділенням мокротиння, біль у грудній клітці. У цих осіб спостерігали бронхолегеневі симптоми (кашель, кровохаркання, задишка, біль у грудях) та симптоми інтоксикації, що тривали понад 2 тижні. При аускультатії легень вислуховували жорстке дихання, в 1 хворого – сухі хрипи. Майже в усіх пацієнтів з туберкульозом легень відзначали субфебрилітет, пітливість вночі, схуднення, втрату апетиту. Діагноз підтверджували шляхом проведення лабораторних (туберкулінова проба) та інструментальних (рентгенографія ОГП) досліджень.

В 1 хворого був виставлений діагноз тромбоцитопенічна пурпура, що клінічно проявлялося частими носовими кровотечами, петехіально-плямистою геморагічною висипкою, кровохарканням.

Наводимо клінічне спостереження.

Хворий Ш., 28 років, звернувся в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, часті носові кровотечі, кровоточивість ясен, кровохаркання, підвищення температури тіла до 37,6 °С, кашель, нічну пітливість, біль у грудях, задишку, схуднення до 15 кг за 2 місяці, важкість у правому підребер'ї, апатію, зниження пам'яті, біль голови.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2008 р. Був у статевому контакті з ВІЛ-інфікованою.

При огляді: вгодованість знижена, кахектичний, очі запалі, синці під очима. Шкіра волога, покрита липким потом, на шкірі в ділянці стегон та живота петехіально-плямиста висипка. Збільшені підщелепні, шийні, пахвинні, пахові лімфатичні вузли, чутливі при пальпації, щільні.

З боку серцево-судинної системи: пульс 86 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 100 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання підсилене з жорстким відтінком, хрипів немає.

Живіт м'який, не болючий при пальпації.

Печінка при пальпації на 2 см виступає з-під реберної дуги, ущільнена, чутлива.

Випорожнення часті, рідкі, деколи з домішками крові більше 3 разів на добу протягом місяця.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія. Туберкульоз легень. Хронічний гепатит С. Тромбоцитопенічна пурпура.

При дослідженні коагулограми: подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації. У клінічному аналізі крові тромбоцитопенія. При рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини виявлені інфільтрати у верхній частці правої легені.

Лікувався в облтубдиспансері. Самопочуття та стан хворого під час лікування покращилися.

При IV клінічній стадії, встановленій у 10 хворих на ВІЛ-інфекцію, найбільш показовим був синдром виснаження, що примушував їх перебувати в ліжку більше 50 % денного часу.

У 3 хворих спостерігалось ураження ЦНС, що проявлялося прогресуючою деменцією, клінічними ознаками якої були порушення поведінкових реакцій і рухів, порушення пам'яті і концентрації уваги.

У зв'язку з обмеженою кількістю хворих (10) у групі наводимо перелік найбільш значущих супутніх захворювань при аналізованій стадії СНІДу тільки у вигляді абсолютних значень (табл. 18).

Маркери гепатиту С виявлено в кожного другого ВІЛ-інфікованого в IV клінічній стадії, гепатиту В – у 3, одночасно двох вірусів (мікст-гепатит В+С) – у 2 пацієнтів.

У 2 осіб на грудях і спині виявили обмежені зливні везикулярні висипання, що залишали по собі ділянки виразкування та мокнуття – безперервно рецидивний оперізувальний герпес.

Таблиця 18

Частота супутніх захворювань у хворих з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції

Захворювання	n=10
	абс. число
Хронічна HCV-інфекція	5
Хронічна HBV-інфекція	3
у т.ч. мікст-гепатит В+С	2
Безперервно рецидивний оперізувальний герпес	2
Герпетична інфекція у фазі реактивації:	
HSV ^{1/2}	3
CMV	6
EBV	2
Ураження шкіри та слизових оболонок:	
себорейний дерматит	2
грибкові ураження нігтів	7
рецидивний виразковий стоматит	3
кандидоз стравоходу	1
волосяна лейкоплакія язика	1
Тяжка бактерійна пневмонія	2
Туберкульоз легень	1

Частою була й CMV-, HSV^{1/2}- та EBV-інфекція у фазі реактивації – відповідно у 6, 3 і 2 осіб, нерідко в поєднанні. У більшості (7) хворих виявили грибкові ураження нігтів, у 3 – рецидивний виразковий стоматит. У 2 пацієнтів розвинулася тяжка бактерійна пневмонія, в 1 – кандидоз ротоглотки та стравоходу. Кандидоз проявлявся болем за грудиною, утрудненням при ковтанні їжі та рідини, сироподібними плямами на язиці, яснах, щоках та слизовій стравоходу, що після знімання шпателем залишали ерозовану, кровоточиву поверхню. Пацієнт відмовлявся від їжі, різко змарнів.

В 1 хворого виявили туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

АРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4+ менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними „Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції”. Відтак АРТ була призначена 34 хворим віком від 21 до 44 років, інфікованих ВІЛ парентеральним і статевим шляхом. Схема АРТ для всіх ВІЛ-інфікованих осіб складалася з 3 АРВ-препаратів першого ряду (зидовудин+ ламівудин+ефавіренз). Всі пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс.

Усі пацієнти були розділені на дві групи: I – 93 особи (47 чоловіків і 46 жінок) віком від 19 до 44 років, які не отримували АРТ; II – 34 хворих (19 чоловіків і 15 жінок) віком від 21 до 44 років, яким призначали АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавіренз). Зазначені пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс. 36 хворих, які лікувалися тільки симптоматично (АРТ не призначалася), і 16 осіб на фоні АРТ отримували антиагрегант дипіридамо́л (курантил) по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 міс (табл. 19). Доцільність одноразового прийому 2-добової дози препарату визначалася даними досліджень, які свідчать про наявність рефрактерного періоду інтерфероніндукуючого ефекту дипіридамо́лу. Цей період становить 36-40 год після прийому чергової дози. Протягом зазначеного часу інтерферонова система пацієнта практично нечутлива до повторної стимуляції тим самим засобом.

35 (37,6 %) представників групи, яка лікувалася тільки симптоматично, перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 39 (41,9 %) – у II, 13 (14,0 %) – у III і 6 (6,5 %) – у IV. Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в 1-у, а з III і IV – відповідно в 2-у досліджувані підгрупи.

21 (61,8 %) представник групи, лікованої за допомогою антиретровірусних препаратів, перебував у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 9 (26,4 %) – у III і 4 (11,8 %) – у IV. Хворі з II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу склали 1-у, а з III і IV – 2-у підгрупи зазначеної групи (табл. 19).

Групу порівняння склали 40 здорових осіб, які за статтю й віком були цілком зіставні з представниками досліджуваних груп.

Таблиця 19

Розподіл пацієнтів за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції та схемами лікування

I група (n=93)				II група (n=34)									
тільки симптоматичні засоби (n=57)		симптоматичні засоби + дипіридамола (n=36)		АРТ (n=18)		АРТ + дипіридамола (n=16)							
1-а підгрупа (n=47)	2-а підгрупа (n=10)	1-а підгрупа (n=27)	2-а підгрупа (n=9)	1-а підгрупа (n=11)	2-а підгрупа (n=7)	1-а підгрупа (n=10)	2-а підгрупа (n=6)						
I клінічна стадія (n=23)	II клінічна стадія (n=24)	III клінічна стадія (n=7)	IV клінічна стадія (n=3)	I клінічна стадія (n=12)	II клінічна стадія (n=15)	III клінічна стадія (n=6)	IV клінічна стадія (n=3)	II клінічна стадія (n=11)	III клінічна стадія (n=5)	IV клінічна стадія (n=2)	III клінічна стадія (n=10)	IV клінічна стадія (n=4)	IV клінічна стадія (n=2)

ВІРУСНІ КО-ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Цей етап роботи був присвячений виявленню серологічних маркерів вірусних ко-інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Було встановлено, що всі пацієнти мали антитіла класу IgG до тих чи інших збудників ко-інфекцій вірусного генезу.

Так, у зразках сироватки крові всіх пацієнтів виявляли IgG до капсидного антигену EBV, а до HSV^{1/2} та CMV – у 119 (93,7 %) і 113 (89,0 %) пацієнтів відповідно. Натомість IgM до EBV виявлено у 6 осіб (4,7 %), до HSV^{1/2} – у 10 (7,9 %), до CMV – у 21 ВІЛ-інфікованого (16,5 %). Маркери вірусних гепатитів було виявлено в 71 зі 127 пацієнтів (55,9 %). При цьому тест на наявність HBsAg був позитивним в 11 осіб (8,7 %), на IgM+G до HBcAg – у 30 (23,6 %), а IgG до HCV виявлялись у 41 хворого (32,3 %). Слід зазначити, що в більшості випадків у зразках сироватки анти-HCV-позитивних пацієнтів виявлявся повний набір спектру антитіл до антигенів HCV (антитіла класу IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів). Це, як правило, корелювало з активною реплікацією збудника гепатиту С (рис. 7). Привертає увагу той факт, що у 12,6 % пацієнтів даної групи діагностовано мікст-гепатити (гепатит С + гепатит В).

Аналіз частоти виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу залежно від шляху інфікування ВІЛ показав, що маркери гепатиту В частіше виявляли в осіб зі статевим шляхом інфікування, а маркери гепатиту С та мікст-гепатити – в осіб, які інфікувалися ВІЛ ймовірно через парентеральне введення наркотиків. Серед 56 пацієнтів, у яких не було виявлено маркерів вірусних гепатитів, більшість (85,7 %) – ймовірно, була інфікована ВІЛ статевим шляхом. Маркери активації герпетичних інфекцій встановлювали серед осіб з різними шляхами інфікування ВІЛ приблизно з однаковою частотою.

Привертало увагу широке розповсюдження серологічних маркерів гепатитів В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію. Тому для встановлення наявності або відсутності активної реплікації збудників вірусних гепатитів у плазмі анти-HCV- та анти-HBV-позитивних осіб методом ПЛР виявляли нуклеїнові кислоти HCV та HBV.

Встановлено, що в зразках плазми 36 (87,8 %) із 41 пацієнта наявна РНК HCV (рис. 7). Результати ПЛР підтверджують високу частоту активації збудника гепатиту С, отриману на основі ІФА.

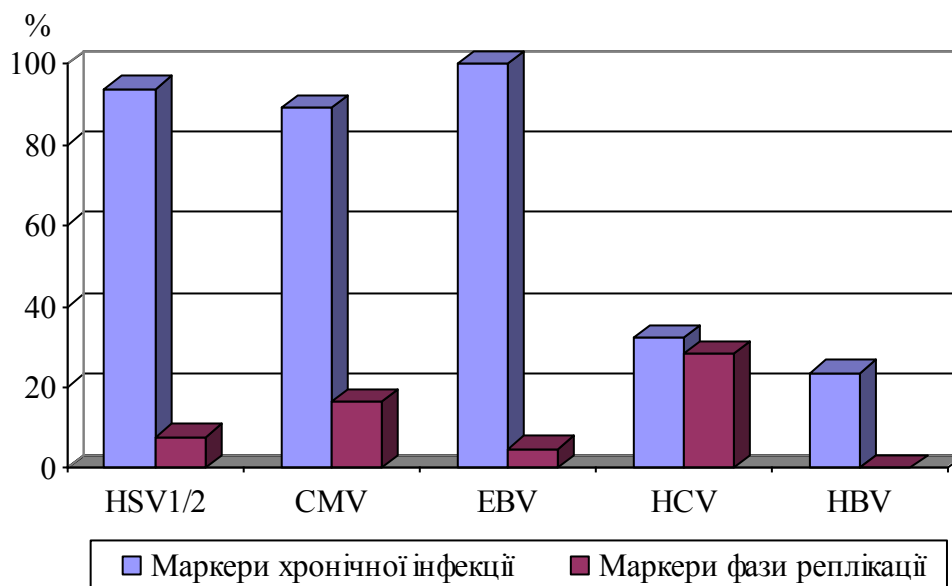


Рис. 7. Частота виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Примітка. Враховувались наступні маркери активної реплікації вірусів: при інфекції CMV, HSV^{1/2} та EBV – IgM до антигенів цих вірусів, HCV – наявність РНК HCV у плазмі крові, HBV – наявність ДНК HBV у плазмі крові.

ДНК HBV у зразках плазми HBsAg-позитивних та/чи анти-HBc-озитивних осіб не виявляли. Це може бути пов'язано з тим, що в більшості хворих у схему АРТ включено препарат «Ламівудин» (ЗТС), який входить у схему I лінії терапії ВІЛ-інфекції, а також застосовується для терапії гепатиту В. Тобто, на основі отриманих результатів, можна стверджувати, що вищезазначена схема АРТ досить ефективно пригнічує реплікацію HBV.

Для аналізу впливу вірусних ко-інфекцій на рівень CD4 лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, всі пацієнти дослідної групи були розділені на 6 підгруп: 1-а підгрупа – пацієнти, які не мали серологічних маркерів вірусних ко-інфекцій у фазі

реактивації; 2-а підгрупа – особи, які мали маркери вірусу гепатиту С; 3-я підгрупа – хворі, які мали маркери вірусу гепатиту В; 4-а підгрупа – пацієнти, які мали маркери мікст-інфекції HCV+HBV; 5-а підгрупа – люди, які мали антитіла класу IgM до вірусів групи герпесу; 6-а підгрупа – хворі, які мали маркери вірусних гепатитів та герпетичних інфекцій у стадії загострення. Виявилось, що немає статистично достовірної різниці між середніми показниками рівня CD4+-лімфоцитів для всіх підгруп пацієнтів (табл. 20).

Таблиця 20

Вплив вірусних ко-інфекцій на рівень CD4+-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб
(M±m)

Підгрупа пацієнтів	Середня кількість CD4+-лімфоцитів, (клітин/мкл)
I (n=54)	299,5±48,9
II (n=41)	352,5±54,2
III (n=30)	326,5±63,0
IV (n=16)	296,8±70,7
V (n=37)	326,8±58,1
VI (n=73)	331,4±36,5

Тобто, для пацієнтів, які увійшли в групу дослідження, не було встановлено залежності рівня CD4+-лімфоцитів від наявності ко-інфекцій вірусного генезу. Слід зауважити, що на даному етапі дослідження враховувались ко-інфекції вірусного генезу під час активної реплікації їх збудників, крім гепатиту В, для якого не було зареєстровано випадків активації серед пацієнтів групи дослідження.

ПОКАЗНИКИ ЗАГАЛЬНОГО АНАЛІЗУ КРОВІ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ СТАДІЯХ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

У хворих на ВІЛ-інфекцію були суттєві зміни основних показників крові, які залежали від стадії прогресування хвороби (табл. 21, 22).

Кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну засвідчили чітку тенденцію до зниження при III-IV клінічних стадіях недуги, що вказує на прогресування анемії разом із розвитком ВІЛ-інфекції.

Таблиця 21

Основні лабораторні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію

Показник	Здорові люди	Клінічна стадія хвороби			
		I (n=35)	II (n=60)	III (n=22)	IV (n=10)
Еритроцити, $\times 10^{12}$ л ⁻¹ M \pm m коливання	3,90–5,00	4,12 \pm 0,33 3,88–4,60	3,46 \pm 0,28 2,85–3,95	3,33 \pm 0,35 2,80–3,88	3,48 \pm 0,26 2,90–3,85
Гемоглобін, г/л M \pm m коливання	120,0–150,0	125,7 \pm 6,3 95,3–135,5	110,2 \pm 7,0 92,0–124,2	103,8 \pm 8,2* 87,5–115,6	109,1 \pm 9,3 85,8–121,4
Лейкоцити, $\times 10^9$ л ⁻¹ M \pm m коливання	5,0–8,0	5,25 \pm 0,50 2,3–9,2	4,38 \pm 0,75 2,1–10,6	3,60 \pm 0,78 1,5–6,0	2,26 \pm 0,89* 0,8–4,1
Паличкоядерні нейтрофіли, % M \pm m коливання	до 5	4,65 \pm 0,72 2–12	4,08 \pm 0,65 1–14	2,70 \pm 0,73 1–18	1,33 \pm 0,81*, ** 0,1–5,5
Лімфоцити, $\times 10^9$ л ⁻¹ M \pm m коливання	1,2–3,6	1,85 \pm 0,38 1,2–2,9	1,17 \pm 0,33 0,9–2,5	0,83 \pm 0,28* 0,5–1,2	0,45 \pm 0,31* 0,1–0,9
ШОЕ, мм/год M \pm m коливання	4–10	27,8 \pm 4,6 6–36	31,4 \pm 6,8 12–44	36,5 \pm 6,4 13–52	33,9 \pm 5,8 22–46

Примітки:

* – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником при I клінічній стадії,

** – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником при II клінічній стадії.

Кількість лейкоцитів периферичної крові коливалась від 0,8 до $10,6 \times 10^9$ л⁻¹. Найнижчою вона була при III – $(3,60 \pm 0,78) \times 10^9$ л⁻¹ і IV клінічній стадії хвороби – $(2,26 \pm 0,89) \times 10^9$ л⁻¹ ($p < 0,05$). Суттєвої різниці між лейкопенією при I, II і III стадіями не було. Нормальний показник кількості лейкоцитів відзначено лише у 13,6 % хворих з III, у 68,3 % – з II і в 77,1 % – з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції. У жодного пацієнта в термінальній стадії недуги зазначеного нормоцитозу не спостерігали. Кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів коливалась від 0,1 до 12 % і закономірно зменшувалася з прогресуванням недуги – до $(2,70 \pm 0,73)$

при III і до $(1,33 \pm 0,81)$ % при IV клінічній стадії ($p < 0,05$). Подібним чином при III і IV стадіях ВІЛ-інфекції критично падала й кількість лімфоцитів: відповідно до $(0,83 \pm 0,28)$ і $(0,45 \pm 0,31) \times 10^9$ л⁻¹ ($p < 0,05$). ШОЕ різко перевищувала значення здорових людей і характеризувалася тенденцією до наростання в пізніших клінічних стадіях ВІЛ-інфекції.

Подібно до змін основних показників крові залежно від клінічної стадії недуги, відзначали значні їх зміни залежно від рівня CD4+ (табл. 22).

Таблиця 22

Основні показники крові хворих залежно від абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів в 1 мкл (M±m)

Показник крові	Абсолютна кількість CD4			
	Вище 500 (n=42)	Від 499 до 200 (n=53)	Від 199 до 50 (n=24)	Менше 50 (n=8)
Еритроцити, $\times 10^{12}$ л ⁻¹	4,06±0,26	3,49±0,27	3,37±0,23*	3,51±0,20
Гемоглобін, г/л	128,8±7,2	111,2±8,0	104,5±4,7*	106,9±6,7*
Лейкоцити, $\times 10^9$ л ⁻¹	5,30±0,60	4,25±0,84	3,45±0,68*	2,35±0,87*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,59±0,69	4,05±0,72	2,76±0,78	1,39±0,83*, **
Лімфоцити, $\times 10^9$ л ⁻¹	1,83±0,42	1,20±0,36	0,81±0,33	0,47±0,38*
ШОЕ, мм/год	26,4±5,7	32,2±6,2	36,4±3,7	35,3±5,3

Примітки:

* – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником осіб з рівнем CD4 понад 500 в 1 мкл,

** – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником осіб з рівнем CD4 менше 50 в 1 мкл.

Встановили, що паралельно зі зниженням кількості CD4+ прогресувала й анемія (зменшувалася кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну), причому

значення цих показників були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у хворих, коли абсолютна кількість CD4+ не досягала 200 в 1 мкл.

Динаміка кількості лейкоцитів, лімфоцитів, вмісту паличкоядерних нейтрофілів нагадувала таку при аналізі лабораторних показників залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Так, при зниженні абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів менше 200 й, особливо, менше 50 в 1 мкл крові розвивалася лейко-, нейтропенія й загальна лімфопенія ($p < 0,05$ порівняно з показником осіб з рівнем CD4+ понад 500 в 1 мкл). Динаміка ШОЕ демонструвала таку ж тенденцію до зростання паралельно з прогресуванням ВІЛ-інфекції (табл. 23).

Патологічні зміни в сечі характеризувались появою білка (від слідів до 3,3 г/л), лейкоцитів та еритроцитів (від поодиноких клітин до вкриття половини поля зору), циліндрів (гіалінових до 10, зернистих – до 3-5 у полі зору), наявністю клітин ниркового епітелію. Аналізи сечі були нормальними в 91,4 % хворих у I, 85,0 % у II, 54,5 % у III і лише у 2 осіб у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

Стан клітинного і гуморального імунітету вивчали в динаміці у 34 хворих на ВІЛ-інфекцію (21 особа перебувала у II, 9 – у III і 4 – у IV клінічній стадії).

У зв'язку з обмеженою кількістю пацієнтів і відсутністю суттєвих відмінностей в імунологічних показниках хворих у III і IV стадіях ми об'єднали їх у межах зазначених груп.

У період до початку АРТ виявлено значні зміни показників імунограми практично в усіх пацієнтів (табл. 23). Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ($p < 0,05-0,01$), а от рівень Т-супресорів знижувався несуттєво ($p > 0,05$). Відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфоцитів. Частота виявлення нульових і неповних Т-клітин у хворих на ВІЛ-інфекцію до початку АРТ була підвищена відповідно від $(40,00 \pm 2,10)$ і $(19,00 \pm 2,30)$ % при II клінічній стадії недуги до $(49,95 \pm 2,30)$ і $(22,67 \pm 1,66)$ % при III–IV стадії, що суттєво перевищувало значення здорових осіб ($p < 0,01-0,05$).

Однак знизився рівень субпопуляції загальних, «активних» Т-клітин ($p < 0,05$) й особливо – Т-хелперів і В-клітин ($p < 0,01$), що свідчить про зміну функціональної активності лімфоцитів. Важливо, що з прогресуванням недуги поглиблення

дефіциту Т-хелперів і В-ліфоцитів наростало. Так, при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції рівень Т-хелперів становив $(26,55 \pm 2,40)$, а при III-IV – $(21,89 \pm 1,43)$ % ($p < 0,05$). Число D-клітин суттєво не відрізнялось від значення у здорових осіб.

Імунорегуляторний індекс (ІРІ) становив при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції $0,74 \pm 0,13$, а при III-IV стадії – $0,32 \pm 0,11$, що суттєво не досягало значень у здорових осіб ($1,5-2,2$) ($p < 0,01$).

Через 3 міс. АРТ першого ряду рівень нульових Т-лімфоцитів практично нормалізувався в усіх хворих, а Т «активних» – тільки у пацієнтів, що перебували в II клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Усі інші досліджувані показники демонстрували тільки тенденцію до наближення до значень здорових осіб, усе ж ще достовірно відрізняючись від них ($p < 0,05$).

Середні показники ІРІ мали таку ж тенденцію до підвищення. Так, у пацієнтів з II клінічною стадією недуги ІРІ становив $0,83 \pm 0,16$, а з III-IV стадіями – $0,40 \pm 0,15$ (порівняно з нормою $p < 0,01$). Через 3 міс. АРТ кількість В-клітин лише незначно зросла, так і не наблизившись до показників здорових людей ($p < 0,05$) (рис. 8).

Значних змін рівня IgA не виявлено, вміст IgM і IgG був помірно підвищеним, причому через 3 міс. етіотропного лікування рівень IgM залишався практично таким же, а IgG усе ж статистично суттєво знижувався ($p < 0,05$). Важливо, що до початку лікування вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) значно перевищував рівень їх у здорових осіб ($P < 0,01-0,001$). У результаті терапії середня концентрація їх знижувалась, наближаючись до нормальних значень. Вміст лізоциму мав тенденцію до зменшення, однак статистично достовірних змін цей параметр не зазнавав.

Таблиця 23

Динаміка показників імунного статусу хворих на ВІЛ-інфекцію

Показник	Контроль (здорові особи, n=40)	Клінічна стадія хвороби			
		II (n=21)		III–IV (n=13)	
		до початку АРТ	через 3 міс. АРТ	до початку АРТ	через 3 міс. АРТ
Лімфоцити , %	20,40±1,60	40,00±2,10*	24,54±2,73*	49,95±2,30*	26,70±2,70* ,**
T загальні	53,70±1,40	45,20±3,75*	47,93±2,47*	41,97±3,92*	46,34±3,15*
T неповні	13,10±1,10	19,00±2,30*	16,33±2,27	22,67±1,66*	18,46±2,28*
T «активні»	24,30±0,50	17,11±1,33*	20,52±1,75* ,**	14,51±2,62*	18,87±2,18*
хелпери	39,10±2,40	26,55±2,40*	29,33±3,72*	21,89±1,43*	26,38±4,16*
супресори	14,60±0,80	12,90±1,80	13,33±1,36	11,15±1,68	12,90±1,13
D	2,20±0,20	1,53±0,42	1,50±0,52	1,90±0,93	2,08±0,80
B	12,80±1,20	7,10±1,60*	8,62±1,34*	6,34±1,67*	7,70±1,73*
IgA, г/л	1,05±0,05	0,68±0,21	0,99±0,27	0,66±0,23	0,75±0,18
IgM, г/л	2,24±0,06	3,14±0,40*	3,28±0,44*	3,84±0,49*	3,03±0,38*
IgG, г/л	3,36±0,13	4,54±0,48*	3,56±0,74	4,67±0,55*	4,16±0,58
ЦІК, од.	56,3±2,1	118,0±26,6*	68,2±21,4	152,3±40,1*	72,5±33,5
Лізоцим, мг/л	3,25±0,78	2,19±0,51	2,26±0,39	2,55±0,71	2,38±0,96

Примітки:

* – достовірність відносно показників у здорових осіб (p<0,05–0,001);

** – відносно даних у період до початку АРТ;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

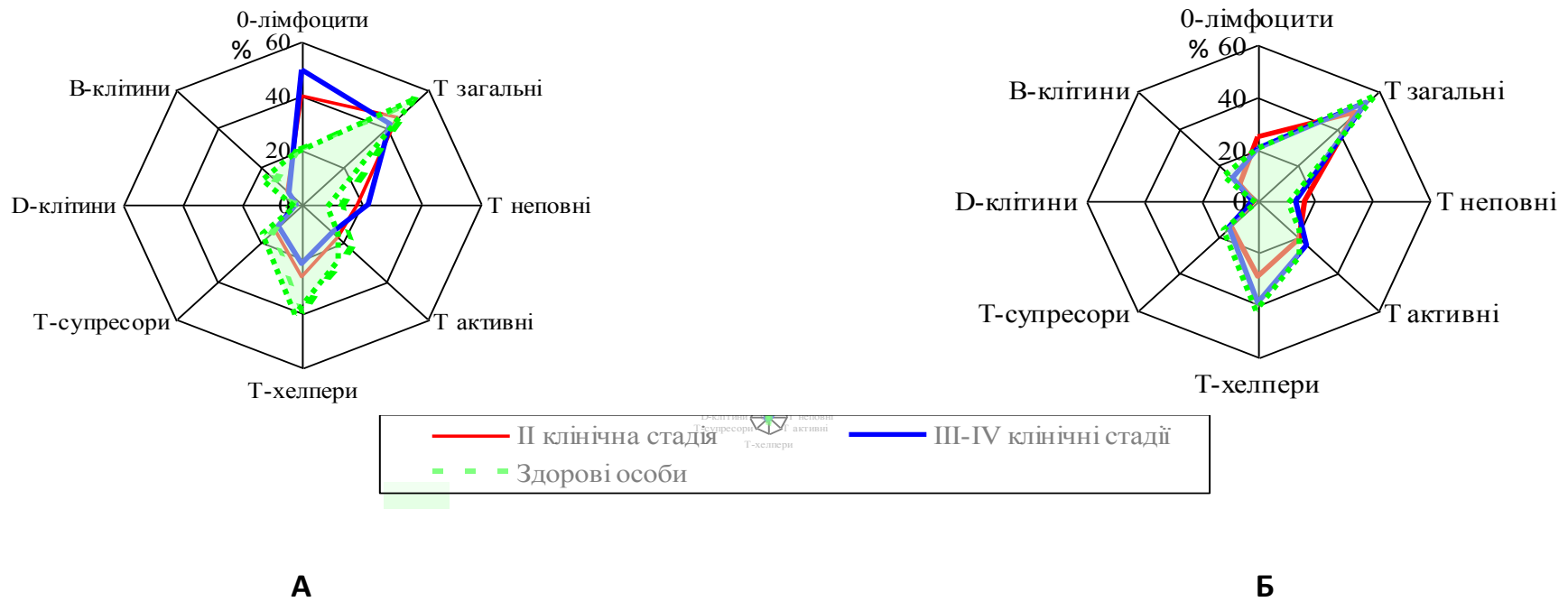


Рис. 8. Показники клітинного імунітету при ВІЛ-інфекції до початку АРТ (А) і через 3 міс. АРТ (Б).

3.2. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції на фоні ВІЛ-інфікування обстежили 127 хворих.

Враховуючи тотожний стан пацієнтів у межах певної клінічної стадії ВІЛ-інфекції до початку терапії та відповідно практично однакові показники дисфункції ендотелію, ми об'єднали хворих у межах усіх відповідних підгруп до лікування.

Встановили, що істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції (табл. 24, 25, рис. 9-11). Так, у представників кожної підгрупи концентрація тромбомодуліну суттєво перевищувала показники здорових осіб, становлячи при I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції ($12,17 \pm 0,38$) мкг/л, а при III і IV – ($17,38 \pm 0,40$) мкг/л, при нормі ($4,83 \pm 0,35$) мкг/л ($p < 0,02-0,005$). Важливо, що разом з поглибленням імунодефіциту достовірно зростала й концентрація зазначеного маркера ($p < 0,02$, рис. 9).

Подібна закономірність стосувалася й інших досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції. Зокрема, у представників першої підгрупи вміст Е-селектину зростав до ($135,96 \pm 4,17$) мкг/л, майже удвічі перевищуючи норму – ($68,98 \pm 2,33$) мкг/л ($p < 0,01$), а у хворих другої підгрупи – ще значніше – аж до рівня ($178,22 \pm 2,92$) мкг/л ($p < 0,02$, рис. 10).

Концентрація ФВ також суттєво змінювалася в пацієнтів першої – ($202,65 \pm 4,33$) % і другої досліджуваної підгруп – ($221,11 \pm 2,57$) %, значно перевищуючи відповідний рівень у здорових осіб – ($164,50 \pm 6,30$) % ($p < 0,02$, рис. 11). При цьому в міру прогресування імунодефіциту концентрація зазначеного показника достовірно зростала ($p < 0,05$).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю Т-хелперів і показниками ендотеліальної дисфункції, а саме: вмістом тромбомодуліну – $r = -0,74 \dots -0,91$, рівнем

селектину – $r=-0,74\dots-0,88$; а між кількістю Т-хелперів і концентрацією ФВ – середню обернену ($r=-0,43\dots-0,68$).

Через 3 міс. періодичної симптоматичної терапії жоден із досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво не змінився ($p>0,05$), що вказує на відсутність впливу зазначеного лікування на стан ендотелію.

Таблиця 24

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих I групи до і після лікування (АРТ не отримували) (M±m)

Показник	Здорові особи (контроль), n=40	До лікування, n=127		Через 3 міс. симптоматичної терапії, n=57		Через 3 міс. симптоматичної терапії + дипіридабол, n=36	
		1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=95	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=32	1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=47	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=10	1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=27	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=9
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	12,17±0,38	17,38±0,40	11,72±0,51	17,88±0,63	8,66±0,49*	14,25±0,85*
p1-контр		<0,02		<0,02		<0,02	
p2-контр			<0,005		<0,01		<0,01
p2-1 (у межах групи)			<0,02		<0,02		<0,02
Е-селектин, мкг/л	68,98±2,33	135,96±4,17	178,22±2,92	141,24±3,98	173,46±7,64	120,39±4,11*	152,50±7,33*
PI-контр		<0,01		<0,01		<0,01	
PII-контр			<0,005		<0,005		<0,01
PII-I			<0,02		<0,05		<0,05
Фактор Віллебранда, %	164,50±6,30	202,65±4,33	221,11±2,57	197,50±5,66	223,26±4,53	181,29±5,81*	204,33±13,68
PI-контр		<0,02		<0,05		<0,05	
PII-контр			<0,02		<0,02		<0,05
PII-I			<0,05		<0,05		>0,05

Примітки (тут і в табл. 4,2). * – достовірна різниця порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05).

Таблиця 25

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих II групи до і після лікування (отримували АРТ) (M±m)

Показник	Здорові особи (контроль), n=40	До лікування, n=127		Через 3 міс. АРТ, n=18		Через 3 міс. АРТ + дипіридабол, n=16	
		1–а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=95	2–а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=32	1–а підгрупа (II клінічна стадія ВІЛ- інфекції), n=11	2–а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції), n=7	1–а підгрупа (II клінічна стадія ВІЛ-інфекції), n=10	2–а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=6
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	12,17±0,38	17,38±0,40	9,93±1,33	14,66±1,54	6,50±1,50*	11,25±0,93*
p1–контр		<0,02		<0,02		>0,05	
p2–контр			<0,005		<0,05		<0,05
p2–1 (у межах групи)			<0,02		<0,05		<0,05
Е–селектин, мкг/л	68,98±2,33	135,96±4,17	178,22±2,92	122,05±5,66	150,50±10,63	94,40±7,15*	118,50±9,60*
P1–контр		<0,01		<0,02		<0,05	
P2–контр			<0,005		<0,02		<0,02
P2–1			<0,02		<0,05		<0,05
Фактор Віллебранда, %	164,50±6,30	202,65±4,33	221,11±2,57	184,20±7,39	206,33±12,84	173,62±14,15*	199,55±16,22
P1–контр		<0,02		<0,05		>0,05	
P2–контр			<0,02		<0,05		<0,05
P2–1			<0,05		>0,05		>0,05

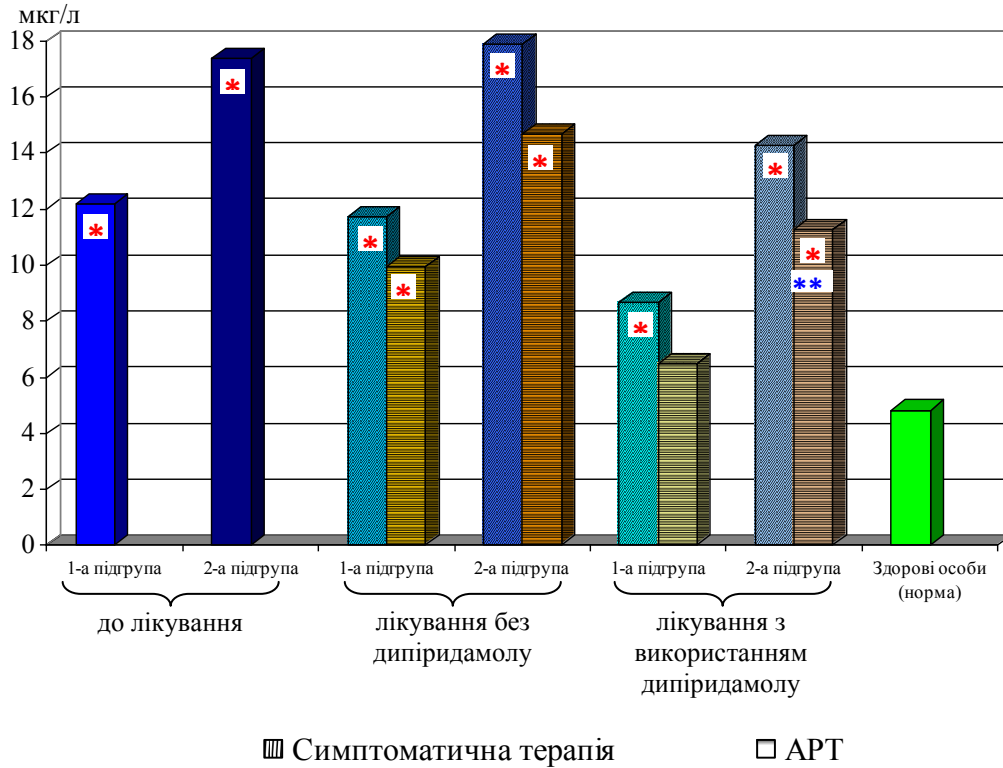


Рис. 9. Рівень тромбомодуліну у хворих на ВІЛ-інфекцію до і після лікування.

Примітки (тут і на рис. 10, 11):

- * – достовірна різниця з відповідним показником здорових осіб ($p < 0,01 - 0,005$);
- ** – з відповідним показником у групі хворих, які лікувалися без використання АРТ ($p < 0,05$)

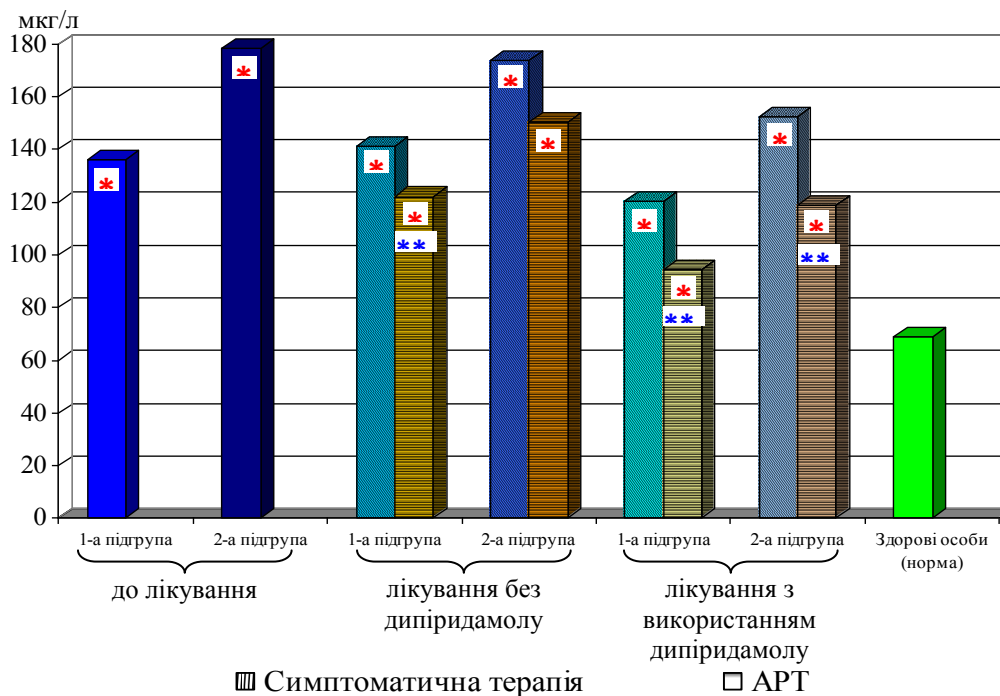


Рис. 10. Рівень Е-селектину у хворих на ВІЛ-інфекцію до і після лікування

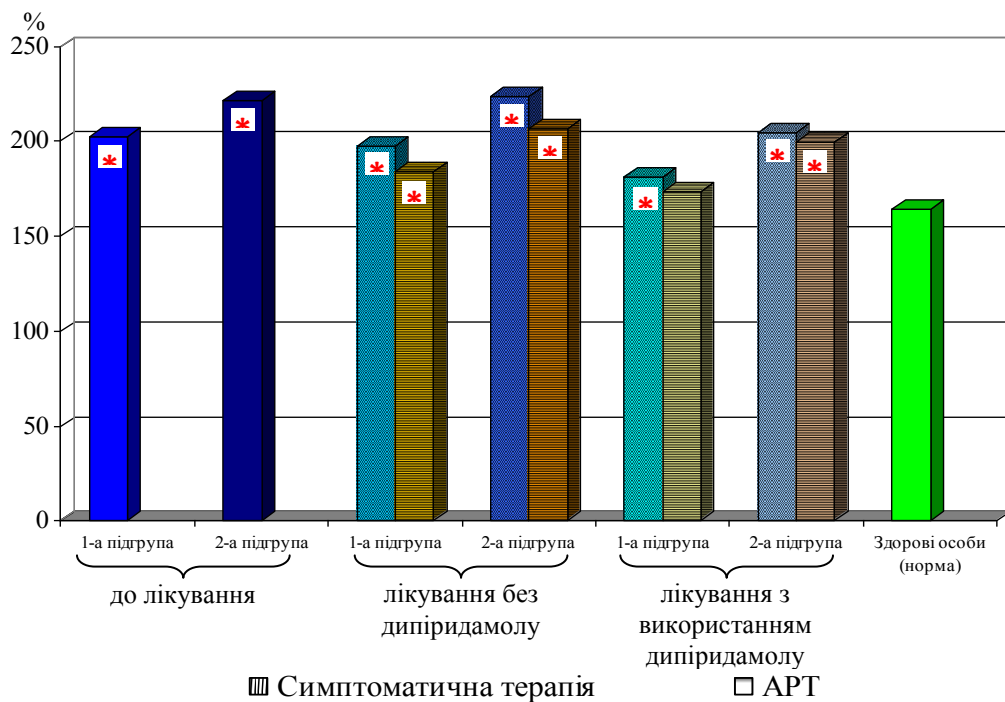


Рис. 11. Концентрація фактора Віллебранда у хворих на ВІЛ-інфекцію до (сині незаштриховані стовпчики) і після лікування (заштриховані стовпчики)

Разом з цим, включення до такої терапії антиагреганту дипіридамолу забезпечувало часткове зниження рівнів тромбомодуліну, Е-селектину та ФВ в 1-й і 2-й підгрупах до $(8,66 \pm 0,49)$ і $(14,25 \pm 0,85)$ мкг/л; $(120,39 \pm 4,11)$ і $(152,50 \pm 7,33)$ мкг/л та $(181,29 \pm 5,81)$ і $(204,33 \pm 13,68)$ % відповідно. Відсутність достовірної різниці з групою контролю не дає змоги говорити про повну нормалізацію зазначених показників, однак, свідчить про чітку тенденцію до зниження рівнів маркерів функції ендотелію. До такого висновку можна дійти, зіставивши наведені значення з відповідними показниками до лікування. Важливо, що таке порівняння вказує на достовірне ($p < 0,05$) зниження усіх аналізованих показників за винятком ФВ у 2-підгрупі пацієнтів (у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції). При цьому зберігалася суттєва різниця між 2-ю і 1-ю підгрупами в межах однієї групи ($p < 0,05 - 0,02$). Вказаної різниці не було тільки між рівнем ФВ у 1-й (I і II клінічні стадії) і 2-й підгрупі (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) через 3 місяці симптоматичної терапії з додаванням дипіридамолу ($p > 0,05$).

Тримісячне лікування антиретровірусними препаратами також забезпечувало лише тенденцію до зниження досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції, оскільки вони й досі суттєво відрізнялися від значень здорових осіб ($p < 0,05 - 0,02$, табл. 26, рис. 9-11).

Натомість у хворих, які перебували у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, на фоні АРТ разом з дипіридамолом, вже через 3 місяці рівень тромбомодуліну знизився до $(6,50 \pm 1,50)$ мкг/л, а ФВ – до $(173,62 \pm 14,15)$ %, що практично не відрізнялося від норми – відповідно $(4,83 \pm 0,35)$ мкг/л і $(164,50 \pm 6,30)$ %, ($p > 0,05$). Щоправда рівень Е-селектину в цій підгрупі пацієнтів та всі аналізовані показники у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (2-а підгрупа) характеризувалися такою ж чіткою тенденцією до зниження, попри відсутність їх нормалізації – зберігалася статистично значима різниця порівняно з групою

здорових осіб ($p < 0,05-0,02$). Вважаємо за доцільне зауважити, що, очевидно, у разі більшої кількості осіб у цій підгрупі результат виявився б іншим.

Важливо, що, як і раніше, було встановлене достовірне зниження рівнів тромбомодуліну та Е-селектину порівняно з відповідним показником до лікування ($p < 0,05$). І тільки ФВ був менш чутливим показником стосовно достовірної різниці між значеннями 1-ї (II клінічна стадія) і 2-ї (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) підгрупи пацієнтів, які отримували тільки АРТ, або АРТ разом з дипіридамолом ($p > 0,05$), а також більш інертним порівняно зі значенням до лікування ($p < 0,05$).

Слід відзначити, що АРТ забезпечувала статистично достовірне зниження рівня тромбомодуліну у 2-й підгрупі хворих порівняно з відповідним показником в осіб, які лікувалися тільки симптоматичними середниками і дипіридамолом ($p < 0,05$) (рис. 9). Таку ж вагому різницю встановили і стосовно вмісту Е-селектину в 1-й підгрупі хворих, які не отримували дипіридамолу, та в осіб обох підгруп, які лікувалися з використанням цього антиагреганту (рис. 10).

Враховуючи те, що суттєвий вплив на маркери ендотеліальної дисфункції можуть мати супутні недуги, ми дослідили зазначені показники залежно від нозологічних форм деяких найчастіших супутніх захворювань. Відтак у межах кожної дослідної групи виділили підгрупи пацієнтів з ХГС, хронічною HBV-інфекцією (у т.ч. мікст-гепатитом В+С) і підгрупу осіб, в яких іншої супутньої патології виявлено не було.

Як представлено в табл. 26, поряд із проаналізованою раніше закономірністю зміни деяких імунологічних показників залежно від глибини імунодефіциту, простежується ще одна важлива особливість. Так, у хворих із супутнім ХГС у межах підгруп обстежуваних пацієнтів попри відсутність достовірної різниці усе ж відзначається тенденція до істотного зменшення загальної кількості лейкоцитів, порівняно з ХГВ: $(4,83 \pm 0,39)$ Г/л поряд з

($5,12 \pm 0,35$) Г/л у 1-й досліджуваній підгрупі осіб та ($4,15 \pm 0,55$) Г/л поряд з ($4,94 \pm 0,61$) Г/л – у 2-й ($p > 0,05$).

Очевидно, це можна пояснити тенденцією до зниження загальної кількості лейкоцитів у хворих на вірусні гепатити. Можливо, при ВІЛ-інфекції/СНІДі HCV додатково накладає свій відбиток у формування лейкопенії в цілому.

Інша тенденція простежується в концентрації лімфоцитів і рівні загальних Т-лімфоцитів. Зокрема, у хворих 1-ї групи із супутнім ХГС рівень лімфоцитів становив ($31,92 \pm 2,75$)/мкл – дещо вищий порівняно з особами, які мали ХГВ – ($30,17 \pm 3,30$)/мкл ($p > 0,05$). Ця ж тенденція відзначається і в 2-й підгрупі хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД: ($29,83 \pm 1,86$)/мкл при супутньому ХГС і ($28,43 \pm 2,14$)/мкл при ХГВ ($p > 0,05$). Очевидно, HCV впливав і на Т-ланку лімфоцитів, оскільки при ХГС їх кількість і відносний склад дещо зростали: ($1703,3 \pm 149,2$)/мкл проти ($1490,5 \pm 141,3$)/мкл у 1-й підгрупі обстежуваних пацієнтів і ($1463,3 \pm 137,2$)/мкл проти ($1205,6 \pm 202,1$)/мкл – у 2-й ($p > 0,05$).

При цьому абсолютний і відносний вміст Т-хелперів зазнавав тенденції до зміни іншої спрямованості. При I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції із супутнім ХГС їх абсолютний ($368,85 \pm 38,05$)/мкл і відносний ($21,88 \pm 1,41$) % вміст був дещо меншим, порівняно з особами, які мали ХГВ – відповідно ($390,15 \pm 40,00$)/мкл і ($27,33 \pm 1,50$) % ($p > 0,05$). Ця ж особливість простежується і в 2-й підгрупі хворих: ($202,82 \pm 24,35$)/л, що становило ($14,60 \pm 1,46$) % при супутньому ХГС проти ($216,66 \pm 23,24$)/мкл, що становило ($16,40 \pm 1,50$) % при ХГВ ($p > 0,05$). Проаналізовані показники імунограми осіб, в яких супутньої патології виявлено не було, порівняно з іншими підгрупами пацієнтів суттєво не відрізнялися.

Таблиця 26

Деякі імунологічні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми недугами (M±m)

Показник	Підгрупа						
	Контроль на (здорові особи), n=40	1-а (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу), n=95			2-а (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу), n=32		
		Супутній ХГС, n=28	Хронічна НВV-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=33	Супутньої патології не виявлено, n=12	Супутній ХГС, n=13	Хронічна НВV-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=13	Супутньої патології не виявлено, n=5
Лейкоцити, Г/л	5,86±0,34	4,83±0,39	5,12±0,35	5,19±0,66	4,15±0,55	4,94±0,61	4,99±0,85
Лімфоцити, %	32,84±1,80	31,92±2,75	30,17±3,30	30,64±3,93	29,83±1,86	28,43±2,14	28,33±3,80
T-lymph, абс.	1990-2850	1703,3±149,2	1490,5±141,3	1560,5±220,0	1463,3±137,2	1205,6±202,1	1310,2±216,2
T-lymph, %	53-87	78,16±1,31	75,58±2,10	74,33±3,22	79,90±1,55	78,80±1,48	77,42±3,35
T-help, абс	410-1600	368,85±38,05	390,15±40,00	395,18±45,46	202,82±24,35	216,66±23,24	219,07±48,44
T-help, %	30-60	21,88±1,41	27,33±1,50	26,81±2,10	14,60±1,46	16,40±1,50	15,80±2,05

Важливо, що й показники ендотеліальної дисфункції зазнавали певних змін під впливом захворювань, які супроводжували ВІЛ-інфекцію/СНІД. Так, попри відсутність достовірної різниці, варто звернути увагу на дещо вищий рівень тромбомодуліну при супутньому ХГС – $(13,04 \pm 0,52)$ мкг/л проти $(11,83 \pm 0,56)$ мкг/л при ХГВ у 1-й та $(18,11 \pm 0,65)$ мкг/л проти $(17,12 \pm 0,45)$ мкг/л при ХГВ у 2-й досліджуваній групі ($p > 0,05$, табл. 27).

Такою ж тенденцією характеризується рівень Е-селектину – $(142,55 \pm 4,74)$ і $(182,10 \pm 3,17)$ мкг/л при супутньому ХГС відповідно проти $(130,75 \pm 4,33)$ мкг/л і $(176,59 \pm 3,18)$ мкг/л при ХГВ, а також концентрація ФВ – $(204,39 \pm 4,43)$ % і $(219,94 \pm 2,88)$ % при супутньому ХГС відповідно проти $(197,42 \pm 4,67)$ % і $(218,21 \pm 3,05)$ % при ХГВ ($p > 0,05$, табл. 27).

Примітно, що за відсутності супутньої патології в 1-й досліджуваній підгрупі осіб рівень тромбомодуліну й Е-селектину був достовірно нижчим, порівняно з хворими із супутнім ХГС, становлячи відповідно $(10,18 \pm 1,13)$ мкг/л проти $(13,04 \pm 0,52)$ мкг/л і $(120,65 \pm 6,97)$ мкг/л проти $(142,55 \pm 4,74)$ мкг/л ($p < 0,05$).

Попри відсутність достовірної різниці простежується чітка тенденція до зростання концентрації ФВ при ХГС на фоні ВІЛ-інфекції у I і II клінічній стадії порівняно з особами без супутньої патології – $(204,39 \pm 4,43)$ % проти $(195,68 \pm 6,96)$ ($p > 0,05$). Зазначена різниця була вагомішою у 2-й підгрупі пацієнтів, де за відсутності супутньої патології рівень усіх трьох маркерів ендотеліальної дисфункції був суттєво меншим, порівняно з особами, в яких додатково було діагностовано ХГС. Зокрема, вміст тромбомодуліну становив $(15,26 \pm 1,63)$ мкг/л поряд з $(18,11 \pm 0,65)$ мкг/л при супутньому ХГС, значення Е-селектину – відповідно $(165,80 \pm 5,15)$ і $(182,10 \pm 3,17)$ мкг/л, а концентрація ФВ – $(211,63 \pm 4,55)$ і $(219,94 \pm 2,88)$ % (в усіх випадках $p < 0,05$, рис 12-14)

Таблиця 27

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми недугами ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа						
	Здорові особи (контроль), n=40	1-а (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу), n=95			2-а (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу), n=32		
		Супутній ХГС, n=28	Хронічна НВV-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=33	Супутньої патології не виявлено, n=12	Супутній ХГС, n=13	Хронічна НВV-інфекція (у т.ч. мікст-гепатит В+С), n=13	Супутньої патології не виявлено, n=5
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	13,04±0,52	11,83±0,56	10,18±1,13*	18,11±0,65	17,12±0,45	15,26±1,63*
Е-селектин, мкг/л	68,98±2,33	142,55±4,74	130,75±4,33	120,65±6,97*	182,10±3,17	176,59±3,18	165,80±5,15*
Фактор Віллебранда, %	165,50±6,30	204,39±4,43	197,42±4,67	195,68±6,96	219,94±2,88	218,21±3,05	211,63±4,55*

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з особами, хворими на ХГС, у межах відповідної підгрупи ($p < 0,05$).

Важливо, що при інших супутніх недугах (туберкульозі легень, герпетичній інфекції у фазі реактивації, урогенітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, тромбоцитопенічній пурпурі, алергічному дерматиті) фактори дисфункції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

З метою ілюстрації отриманих результатів наводимо витяги з медичних карт стаціонарних хворих.

1. *Хвора І., 28 років*, звернулася в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, нездужання, зниження апетиту. Загальний стан пацієнтки відносно задовільний.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2007 р. Була у статевому контакті з ВІЛ-інфікованим.

При огляді: вгодованість звичайна. Шкіра чиста, суха. Збільшені підщелепні, шийні, пахвинні лімфатичні вузли до 1 см, неболючі при пальпації, еластичні, м'які.

З боку серцево–судинної системи: пульс 78 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 120 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне.

Живіт м'який, не болючий при пальпації.

Печінка при пальпації на 0,5 см виступає з-під реберної дуги, не болюча.

Випорожнення часті, рідкі більше 2 разів на добу протягом місяця.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, I клінічна стадія.

При дослідженні коагулограми: подовження протромбінового часу. При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: тромбомодулін – 10,75 нг/мл, Е-селектин – 122,5 нг/мл, ФВ – 210 %.

Хвора приймає загальнозміцнюючу терапію.

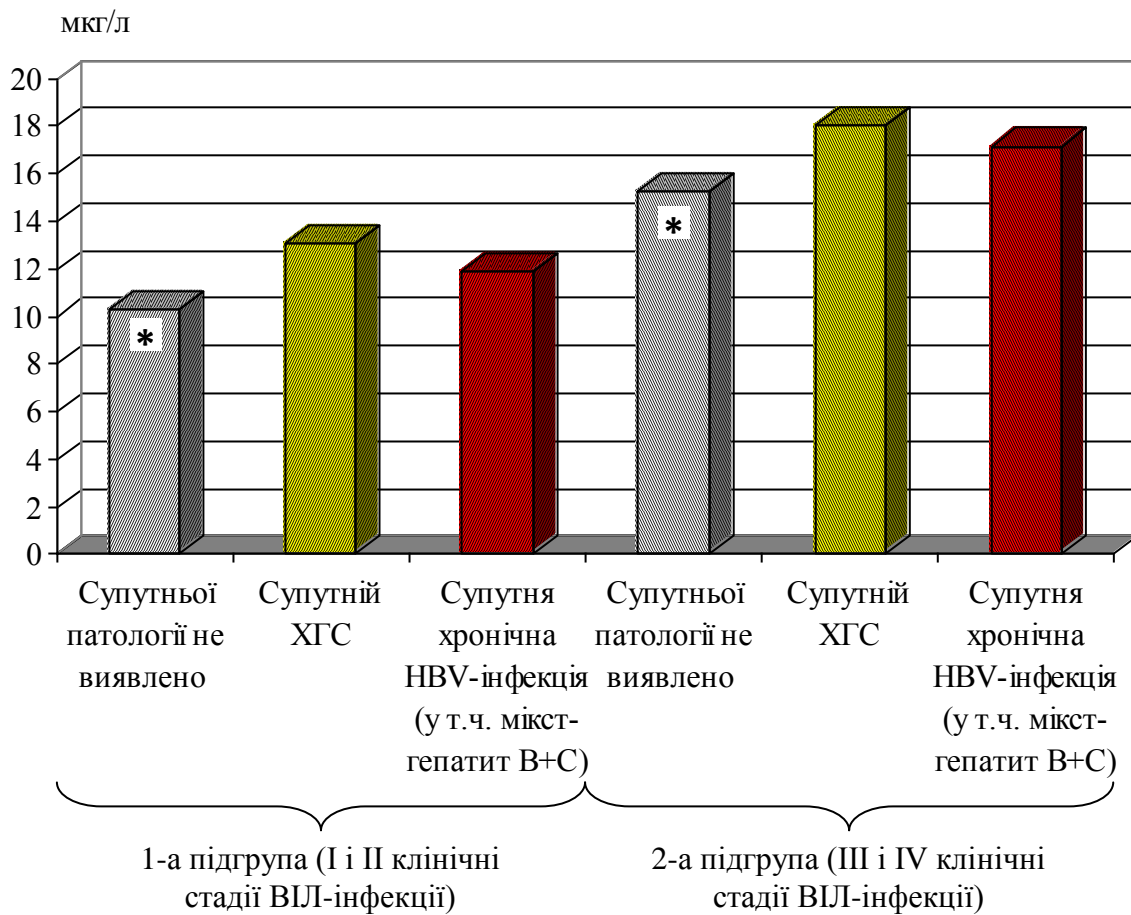


Рис. 12. Рівень тромбомодуліну у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД у формі моно- і мікст-інфекції.

Примітка (тут і на рис. 13 і 14). * – достовірна різниця, порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію і супутній ХГС у межах відповідної підгрупи ($p < 0,05$)

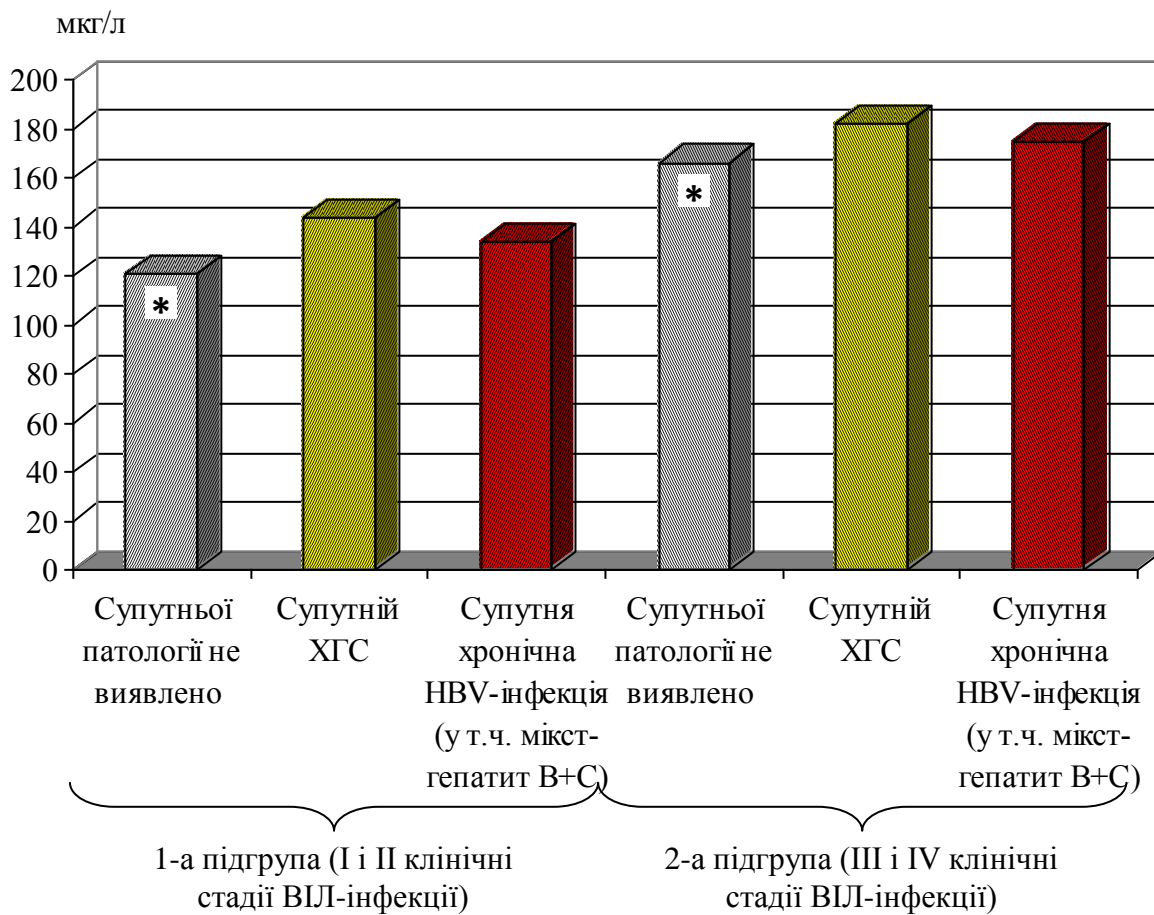


Рис. 13. Рівень E-селектину у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД у формі моно- і мікст-інфекції

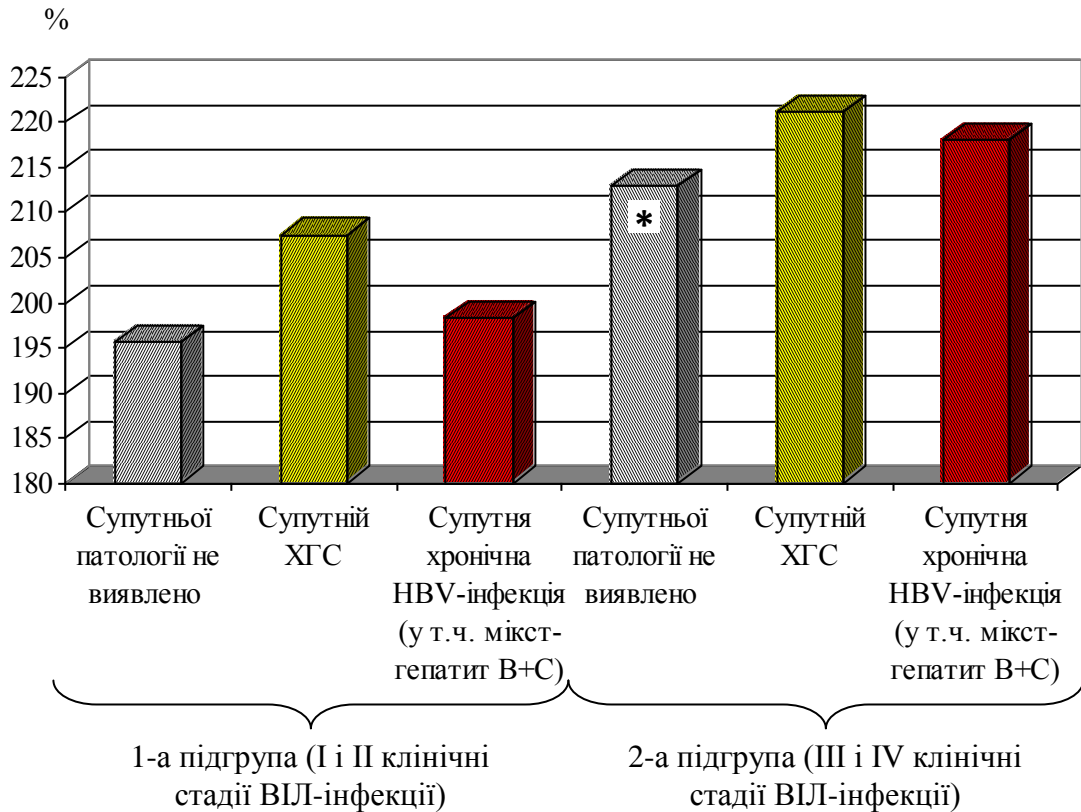


Рис. 14. Концентрація фактору Вільєбранда у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД у формі моно- і мікст-інфекції

2. *Хвора Г., 33 років*, звернулася в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, в'ялість, втомлюваність, нездужання, схуднення до 6 кг за місяць, кровохаркання, підвищення температури тіла до 37,6°C, рідкі випорожнення більше 2 разів на добу протягом двох місяців, зниження пам'яті, біль голови.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2000 р. Була у статевому контакті з ВІЛ-інфікованим.

При об'єктивному обстеженні: вгодованість знижена, синці під очима. Шкіра волога, покрита липким потом, температура тіла 37,7°C. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні лімфатичні вузли, нечутливі при пальпації, щільні.

З боку серцево-судинної системи: пульс 70 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт здутий при пальпації.

Печінка та селезінка не збільшені при пальпації.

Випорожнення рідкі, 2-4 рази на добу протягом 2 місяців.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія.

При дослідженні коагулограми: подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації. При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: тромбомодулін – 18 нг/мл, Е-селектин – 168,75 нг/мл, ФВ – 215 %.

Хворій були призначені антиретровірусні препарати першого ряду. Через 3 місяці такої терапії загальний стан суттєво покращився: відновився апетит, випорожнення в норму, пацієнтка поправилася на 2,5 кг. Щоправда продовжує скаржитися на загальне нездужання, швидку втомлюваність, біль голови і запаморочення.

При об'єктивному обстеженні: лімфаденопатія утримується, однак температура тіла впродовж доби не піднімається вище 36,9°C. Пульс 72 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 120 і 70 мм рт. ст. При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, не болючий; печінка та селезінка пальпаторно і перкуторно не збільшені.

Значення усіх маркерів ендотеліальної дисфункції знизилися: тромбомодулін – до 14,5 нг/мл, Е-селектин – 155,0 нг/мл, ФВ – до 203,4 %.

Продовжує попереднє лікування.

3. Хворий Ш., 33 років, звернувся в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на значну загальну слабкість, в'ялість, втомлюваність, схуднення до 12 кг за 3 місяці, зниження працездатності, гіркоту в роті, поганий апетит, пронос протягом 3 місяців, зниження пам'яті, біль голови, апатію, похолодання і затерпання рук і ніг.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 1997 р. У минулому активний ін'єкційний наркоман. При серологічному дослідженні крові в 2007 р. виявлено антитіла до HCV.

При об'єктивному обстеженні: вгодваність знижена, очі запалі, синці під очима, акроціаноз, поширений оніхомікоз. Шкіра волога, температура тіла 36,6 °С. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні, надключичні, пахвинні, пахові лімфатичні вузли, чутливі при пальпації, щільні.

Серцево–судинна система: пульс 86 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 100 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт м'який, не болючий при пальпації.

Печінка при пальпації виступає на 2,5 см з-під краю реберної дуги чутлива. Селезінка не пальпується.

Випорожнення рідкі, 6 разів на добу протягом 3 місяців.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Хронічний гепатит С.

Загальний аналіз крові: ер. – $4,0 \times 10^{12} \text{ л}^{-1}$, гем. – 95 г/л, КП – 0,9; лейкоц. – $5,3 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, еоз. – 0 %, п. – 3 %, с. – 71 %, л. – 16 %, м. – 10 %; ШОЕ – 6 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 43 мкмоль/л, АЛАТ – 1,44 ммоль/(л×год), АсАТ – 1,13 ммоль/(л×год).

Імунологічне дослідження: лімфоцити – $0,22 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$: 0 – лімфоцити 48,5 %, Т загальні – 42,2 %, Т неповні – 21,7 %, Т «активні» – 13,8 %, хелпери – 20,9 %, супресори – 12,2 %, D-клітини – 0,7 %, B-клітини – 4,9 %. IgA – 0,58 г/л, IgM – 3,3 г/л, IgG – 4,1 г/л, ЦІК – 120 од., лізоцим – 2,8 мг/л. Кількість CD4-лімфоцитів, встановлена проточним цитофлюориметром, становила 130 клітин в 1 мм^3 крові.

При дослідженні коагулограми: значне подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації. При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: тромбомодулін – 19,1 нг/мл, E-селектин – 195,6 нг/мл, ФВ – 226,4 %.

Хворому була призначена АРТ першого ряду та дипіридабол по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 міс.

Через 3 місяці такої терапії загальний стан значно покращився: у ліжку перебуває менше 50 % денного часу, пронос не турбує, затерпання кінцівок майже не турбує. У результаті покращання апетиту та нормалізації випорожнень маса тіла

за 3 міс. зросла на 6 кг. У хворого відновився інтерес до життя, бажає спілкування з близькими і лікарем.

Об'єктивний статус засвідчує нормальну температуру тіла, утримування генералізованої лімфаденопатії, зникнення акроціанозу.

Пульс 74 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст. При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, не болючий; нижній край печінки пальпується на 2 см нижче реберної дуги, щільний, помірно болючий. Пальпується нижній полюс селезінки.

Загальний аналіз крові: ер. – $3,8 \times 10^{12} \text{ л}^{-1}$, гем. – 105 г/л, КП – 0,9; лейкоц. – $5,9 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, еоз. – 1 %, п. – 8 %, с. – 53 %, л. – 21 %, м. – 17 %; ШОЕ – 14 мм/год. Біохімічний аналіз крові практично не змінився: білірубін – 38 мкмоль/л, АЛАТ – 1,58 ммоль/(л×год), АсАТ – 1,35 ммоль/(л×год).

Імунологічне дослідження засвідчило зростання числа лімфоцитів до $0,83 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$: 0 лімфоцити – 28,3 %, Т загальні – 45,3 %, Т неповні – 17,5 %, Т «активні» – 18,3 %, хелпери – 24,4 %, супресори – 12,2 %, D-клітини – 2,1 %, В-клітини – 7,6 %. IgA – 0,77 г/л, IgM – 3,1 г/л, IgG – 4,3 г/л, ЦІК – 94 од., лізоцим – 3,1 мг/л. Кількість CD4+-лімфоцитів, встановлена методом проточної цитофлюориметрії, зросла до 280 клітин в 1 мм^3 крові.

Значення усіх маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво знизилися: тромбомодулін – до 11,3 нг/мл, E-селектин – 116,5 нг/мл, ФВ – до 204,8 %.

Отже, збільшення концентрації тромбомодуліну, E-селектину й ФВ у крові хворих, ймовірно, спричинене ВІЛ-індукованим ураженням судинної стінки, вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок ВІЛ-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр та взаємодію імунокомпетентних клітин із судинною стінкою. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Відомо, що й HCV та HBV є одними з патогенетичних факторів, які також сприяють дисфункції ендотелію. Виявлений в обстежених хворих факт зростання концентрації зазначених трьох маркерів ендотеліальної дисфункції, ймовірно, пов'язаний з тим, що кожен з вірусів (ВІЛ, HBV і HCV) накладає свій відбиток на дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів з одного боку, а також вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів з другого боку, і супроводжується підвищенням тону судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінкового тромбоутворення. Важливо, що інші супутні недуги (туберкульоз легень, герпетична інфекція у фазі реактивації, урогенітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, тромбоцитопенічна пурпура, алергічний дерматит) значно меншою мірою модифікують ступінь дисфункції ендотелію.

3.3. КРІОПАТІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

З метою вивчення кріопатії на фоні ВІЛ-інфікування обстежили 127 хворих.

Як відомо, в основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4+Т-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення їх кількості з клітин-попередників. Тому ми проаналізували розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів, який представлений в табл. 28.

Таблиця 28

Розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4+-лімфоцитів (абс. число)

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих	Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів в 1 мм ³ крові		
		>500	200-499	<200
I	35	28 (80,0)	7 (20,0)	0 (0,0)
II	60	14 (23,3)	40 (66,7)	6 (10,0)
III	22	0 (0,0)	4 (18,2)	18 (81,8)
IV	10	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)
Всього	127	42 (33,1)	53 (41,7)	32 (25,2)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з відповідною клінічною стадією.

У більшості (80,0 %) осіб з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції кількість CD4+-лімфоцитів перевищувала 500 в 1 мм³ крові, що свідчить про неглибокий ступінь ураження імунної системи. Разом з тим, у 20,0 % хворих у цій клінічній стадії попри клінічну латенцію ВІЛ-інфекції рівень CD4+-лімфоцитів знижувався до 200 в 1 мм³ крові, що уможливорює наявність таких нерозпізнаних інфекційних ускладнень, як бактерійні пневмонії, туберкульоз легень, кандидоз ротоглотки, криптоспоридіоз, що міг ліквідуватися самостійно, та ін.

Значна частина (66,7 %) пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції мала саме такий рівень клітин CD4+, а 10 % – критично низький (<200/мм). Відтак, незважаючи на симптоматичний перебіг можливих інфекційних ускладнень і нормальний рівень повсякденної активності, що саме і характеризують зазначену клінічну стадію недуги, поглиблене лабораторне та інструментальне обстеження може засвідчити у таких осіб пневмоцистну пневмонію, дисемінований гістоплазмоз і кокцидіомікоз, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, кардіоміопатію тощо.

Важливо, що при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції ураження імунної системи ще більше поглиблювалося. Так, привертає увагу абсолютна більшість хворих у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції з критично низьким рівнем CD4+-лімфоцитів (<200 в 1 мм³ крові) – 18 (81,8 %). Це вказує на необхідність призначення АРТ більшості таких пацієнтів, що важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4+-лімфоцитів).

Серед 127 обстежених у 96 (75,6 %) виявлені різні концентрації криоглобулінів у сироватці крові. При цьому у 4 (4,2 %) з них виявили криоглобуліни 1-го типу (усі хворі перебували в I або II клінічній стадії ВІЛ-інфекції), у 59 (61,4 %) – 2-го і у решти 33 (34,4 %) – 3-го (табл. 29).

Важливо відзначити, що тривалість ВІЛ-інфекції (від анамнестичних вказівок про можливість інфікування або від перших клінічних проявів гострої гарячкової фази хвороби) в усіх групах була різною. При цьому найбільш тривалий анамнез хвороби характерний для пацієнтів з КГЕ 1-го типу ($7,3 \pm 0,8$) року порівняно з ($3,1 \pm 0,6$) року у хворих без супутньої КГЕ ($p < 0,05$), 2-го типу – ($5,5 \pm 0,6$) року ($p < 0,05$) і ($5,7 \pm 0,4$) року – за умови супутньої КГЕ 3-го типу ($p < 0,05$).

Вражає той факт, що половина пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і супутньою КГЕ 3-го типу (17 із 33 хворих, 51,5 %) потрапила під нагляд інфекціоністів цілком випадково. Частина з них (57,6 %) потерпала від симптомів васкулітів, синдрому Рейно, артропатій, 10 осіб (38,5 %) вважали себе цілком здоровими.

Таблиця 29

Розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та типу кріоглобулінемії

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих з КГЕ	Тип КГЕ		
		1-й	2-й	3-й
I (n=35)	21	2 (9,5)	14 (66,7)	5 (23,8)
II (n=60)	54	2 (3,7)	36 (66,7)	16 (29,6)
III (n=22)	18	0 (0,0)	8 (44,4)	10 (55,6)
IV (n=10)	3	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Всього (n=127)	96	4 (4,2)	59 (61,4)	33 (34,4)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з КГЕ.

Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже в половини пацієнтів виявляються кріоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен кріопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії кріоглобуліни 2-го типу є у більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а кріоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії кріоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих. Однак з розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) кріоглобулінемічна кріопатія діагностується значно рідше: тільки в 1 пацієнта знайшли кріоглобуліни 2-го і у 2 – кріоглобуліни 3-го типу.

Аналізуючи отримані дані, варто звернути увагу й на те, що тільки в одиничних хворих у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції встановлено 1-й тип КГ. Відносна кількість хворих з 2-м типом кріопатії зменшується в міру прогресування ВІЛ-інфекції – від 66,7 % при I і II її клінічних стадіях до 44,4 та 33,3 % при III і IV клінічній стадії відповідно. Натомість процентний склад пацієнтів з 3-м типом КГ у пізніших клінічних стадіях імунodefіциту зростає: від 23,8 до 66,7 %.

Відзначена закономірність значною мірою підтверджується розподілом пацієнтів залежно від рівня CD4+-лімфоцитів і типу кріоглобулінемії (табл. 30).

Таблиця 30

Розподіл пацієнтів залежно від рівня CD4⁺-лімфоцитів і типу кріоглобулінемії

Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів в 1 мм ³ крові	Кількість хворих з відповідним рівнем CD4 ⁺ -лімфоцитів	Кількість хворих з КГЕ	Тип КГЕ		
			1-й	2-й	3-й
>500	42	24 (57,1±7,6)	2 (4,8±3,3)	15 (35,7±7,4)	7 (16,7±5,8)
200-499	53	53 (100,0±0,0)	2 (3,7±2,6)	35 (66,0±6,5)	16 (29,6±6,3)
<200	32	19 (59,4±8,7)	0 (0,0±0,0)	9 (28,1±7,9)	10 (31,3±8,2)
Всього	127	96 (75,6±3,8)	4 (3,1±1,5)	59 (46,5±4,4)	33 (26,0±3,9)

Примітка. У дужках вказано М%±m% до кількості осіб з відповідною кількістю CD4⁺-лімфоцитів.

Варто звернути увагу, що в усіх хворих з рівнем CD4⁺-лімфоцитів 200-500 клітин в 1 мм³ крові виявлено КГЕ – переважно 2-го (66,0±6,5 %) і рідше 3-го типу (29,6±6,3 %). Натомість при падінні числа клітин CD4⁺, що вказує на прогресування ВІЛ-інфекції, частота реєстрації КГ знижується зі (100,0±0,0) до (59,4±8,7) % (p<0,001).

Встановили середньої сили пряму кореляцію (r=0,58) між рівнем CD4⁺-лімфоцитів у діапазоні „500 – 200 в 1 мм³ крові” і частотою виявлення КГ, а також середньої сили обернену кореляцію (r=-0,53) між кількістю CD4⁺-лімфоцитів <200 в 1 мм³ крові і частотою виявлення КГ.

Виявили ще й середньої сили пряму кореляцію (r=0,54) між показниками маркерів ендотеліальної дисфункції і частотою виявлення кріоглобулінемії.

У зв'язку з ефективністю АРТ першого ряду, на що вказували клінічні (покращення клінічного стану, відсутність опортуністичних інфекцій) та імунологічні критерії (кількість CD4+ лімфоцитів у динаміці зростала), перехід на схему лікування другого ряду не здійснювали. Через 3 місяці АРТ повторно встановлювали наявність КГЕ у хворих.

Виявилося, що за супутньої кріоглобулінемії 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити кількість CD4+-лімфоцитів: критично низьке число цих клітин (<200 в 1 мм³ крові) залишилося у (38,9±11,6) % пацієнтів, що було достовірно рідше, ніж до лікування (94,4±5,4) % (p<0,001, табл. 31). Натомість група хворих з кількістю CD4+-лімфоцитів 200-499 в 1 мм³ крові збільшилася з (5,6±5,4) до (50,0±11,8) % (p<0,01). У 2 осіб ефективність лікування можна було оцінити як відмінну, оскільки кількість зазначених лімфоцитів перевищувала 500 клітин в 1 мм³ крові. Доповнення АРТ дипіридамолом не забезпечило суттєвих переваг стосовно кількості CD4+-лімфоцитів (табл. 31).

Вивчення КГЕ у хворих на ВІЛ-інфекцію під впливом різних методів лікування показало, що тільки симптоматична терапія, як і слід було очікувати, не мала жодного впливу на феномен КГЕ (табл. 32). Доповнення симптоматичної терапії дипіридамолом в 1 пацієнта з 2-м типом кріоглобулінів через 3 місяці дало змогу досягти зникнення феномену кріопреципітації.

Разом з цим, під впливом АРТ кількість хворих з КГЕ зменшилася з 8 (72,7±13,4 %) до 5 (45,5±15,0 %) пацієнтів (p>0,05) (табл. 32). Важливо відзначити, що кріопреципітація перестала виявлятися тільки при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції із супутньою КГЕ 2-го типу. При цьому стандартна АРТ першого ряду не тільки частково усуває кріоглобулінемію, але й підвищує рівень CD4-лімфоцитів й, очевидно, зменшує реплікацію вірусу.

Таблиця 31

Динаміка рівня CD4⁺-лімфоцитів під впливом АРТ першого ряду

Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів в 1 мм ³ крові	Кількість хворих з відповідним рівнем CD4 ⁺ -лімфоцитів	
	до лікування	через 3 міс.
АРТ		
>500	0 (0,0±0,0)	2 (11,1±7,4)
200-499	1 (5,6±5,4)	9 (50,0±11,8)*
<200	17 (94,4±5,4)	7 (38,9±11,5)*
Всього	18	18
АРТ + дипіридамолом		
>500	0 (0,0±0,0)	2 (12,5±8,3)
200-499	1 (6,3±6,1)	8 (50,0±12,5)*
<200	15 (93,7±6,1)	6 (37,5±12,1)*
Всього	16	16

Примітки: у дужках вказано М%±m% до загальної кількості осіб, які отримували те ж лікування;

* – різниця достовірна порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,01-0,001).

Доповнення АРТ антиагрегантом дипіридамолом дозволило уникнути феномену криопреципітації в 4 осіб: до лікування КГЕ виявлялася в (70,0±14,5) % пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а через 3 місяці АРТ з дипіридамолом – тільки у (30,0±14,5) % (p<0,05). При цьому криоглобуліни зникли ще в 1 пацієнта у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Важливо, що, як і раніше, у хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування апробованого лікування виявилось не ефективним та супроводжувалося частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Таблиця 32

Динаміка кількості (абс. число) хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування

Тип КГЕ	До лікування		Після 3-місячного лікування	
	1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції)	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції)	1-а підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції)	2-а підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції)
Тільки симптоматична терапія (n=57)				
1-й	2	0	2	0
2-й	26	2	26	2
3-й	10	5	10	5
Всього хворих	47	10	47	10
у т.ч. з КГЕ	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)
Симптоматична терапія + дипіридабол (n=36)				
1-й	1	0	1	0
2-й	14	5	13	5
3-й	7	3	7	3
Всього хворих	27	9	27	9
у т.ч. з КГЕ	22 (81,5±7,5)	8 (88,9±10,5)	21 (77,8±8,0)	8 (88,9±10,5)
Тільки АРТ (n=18)				
1-й	1	0	1	0
2-й	5	1	2	1
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	11	7	11	7
у т.ч. з КГЕ	8 (72,7±13,4)	3 (42,9±18,7)	5 (45,5±15,0)	3 (42,9±18,7)
АРТ + дипіридабол (n=16)				
1-й	0	0	0	0
2-й	5	1	1	0
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	10	6	10	6
у т.ч. з КГЕ	7 (70,0±14,5)	3 (50,0±20,4)	3 (30,0±14,5)*	2 (33,3±19,2)

Примітки: у дужках вказано М%±m% до загальної кількості осіб у підгрупі;

* – різниця достовірна порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05).

Отримані результати свідчать про те, що феномен кріоглобулінемії, який є результатом дії ВІЛ на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає її особливості.

Стандартна АРТ першого ряду й, особливо, її поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту дипіридамолу дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом кріопреципітації.

З метою ілюстрації отриманих результатів наводимо витяги з медичних карт стаціонарних хворих.

1. Хвора Р., 30 років, була скерована в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, зниження апетиту, оперізувальні висипання на правій половині грудної клітки, затерпання рук і посиніння кистей на холоді. Загальний стан пацієнтки відносно задовільний.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2008 р. Стверджує, що в минулому кололася «ширкою», однак нині наркотики не вживає.

При огляді: вгодованість звичайна. Шкіра бліда, суха, ознаки себореюного дерматиту, оніхомікоз ступнів. На правій половині грудної клітки оперізувальні везикулярні висипання за ходом міжреберного нерва – оперізувальний герпес. Збільшені підщелепні, шийні, пахвинні лімфатичні вузли до 1 см, неболючі при пальпації, еластичні, м'які.

З боку серцево-судинної системи: пульс 72 за 1 хв, тони серця гучні. Артеріальний тиск 120 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне.

Живіт м'який, не болючий при пальпації.

Нижній край печінки пальпується на рівні реберної дуги, селезінка не пальпується.

Випорожнення часті, рідкі, до 3 разів на добу протягом місяця.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, II клінічна стадія. Правобічний оперізувальний герпес.

Загальний аналіз крові: ер. – $3,8 \times 10^{12}$ л⁻¹, гем. – 102 г/л, КП – 1,0; лейкоц. – $4,9 \times 10^9$ л⁻¹, еоз. – 1 %, п. – 5 %, с. – 68 %, л. – 16 %, м. – 10 %; ШОЕ – 12 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 18 мкмоль/л, АлАТ – 0,55 ммоль/(л×год), АсАТ – 0,48 ммоль/(л×год).

Імунологічне дослідження: лімфоцити – $0,33 \times 10^9$ л-1: 0 лімфоцити 45,2 %, Т загальні – 41,6 %, Т неповні – 19,9 %, Т «активні» – 13,0 %, хелпери – 24,2 %, супресори – 13,3 %, D-клітини – 0,7 %, В-клітини – 4,0 %. IgA – 0,58 г/л, IgM – 2,7 г/л, IgG – 4,1 г/л, ЦІК – 110 од., лізоцим – 3,2 мг/л. Кількість CD4+-лімфоцитів, встановлена проточним цитофлюориметром, становила 430 клітин в 1 мм³ крові.

При дослідженні коагулограми: подовження протромбінового часу. При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: тромбомодулін – 13,7 нг/мл, Е-селектин – 136,4 нг/мл, ФВ – 210 %. Виявлено КГЕ 3-го типу.

Хвора приймала загальнозміцнюючу терапію і дипіридазол по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 міс.

У результаті лікування герпетичні висипання загоїлися, однак суттєво загальний стан не змінився. Повторне лабораторне обстеження через 3 місяці засвідчило практично незмінний рівень маркерів ендотеліальної дисфункції, а також кріоглобулінів 3-го типу.

2. *Хвора С., 34 роки*, звернулася в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, в'ялість, втомлюваність, схуднення на 4 кг за місяць, підвищення температури тіла до 37,5 °С, рідкі випорожнення більше 2 разів на добу протягом двох місяців, зниження пам'яті, похолодання і затерпання кінцівок. Через нездужання змушена проводити у ліжку до 50 % денного часу.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2005 р. водночас з колишнім чоловіком пацієнтки – активним ін'єкційним наркоманом.

При об'єктивному обстеженні: вгодованість знижена, синці під очима. Шкіра бліда, суха – себореїчний дерматит, температура тіла 37,5 °С. На обох кистях – холодова кропивниця. Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини (молочниця). Оніхомікз ступнів. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні лімфатичні вузли, нечутливі при пальпації, щільні.

Серцево-судинна система: пульс 80 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт здутий, розлита помірна болючість при пальпації.

Печінка та селезінка не збільшені.

Випорожнення рідкі, 2-4 рази на добу протягом останніх 2 місяців.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія.

Загальний аналіз крові: ер. – $3,85 \times 10^{12}$ л⁻¹, гем. – 118 г/л, КП – 1,0; лейкоц. – $3,9 \times 10^9$ л⁻¹, еоз. – 2 %, п. – 8 %, с. – 65 %, л. – 17 %, м. – 8 %; ШОЕ – 19 мм/год. Імунологічне дослідження: лімфоцити – $0,30 \times 10^9$ л⁻¹: 0 лімфоцити – 44,9 %, Т загальні – 39,3 %, Т неповні – 19,5 %, Т «активні» – 12,2 %, хелпери – 23,4 %, супресори – 13,4 %, D-клітини – 0,8 %, В-клітини – 4,2 %. IgA – 0,66 г/л, IgM – 3,5 г/л, IgG – 4,9 г/л, ЦІК – 126 од., лізоцим – 2,3 мг/л. Кількість CD4⁺-лімфоцитів, встановлена проточним цитофлуориметром, становила 260 клітин в 1 мм³ крові.

При дослідженні коагулограми: подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації. При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: тромбомодулін – 18,6 нг/мл, E-селектин – 168,9 нг/мл, ФВ – 213 %. Виявлено КГЕ 2-го типу.

Хворій були призначені антиретровірусні препарати першого ряду. Через 3 місяці такої терапії загальний стан суттєво покращився: відновився апетит, випорожнення в нормувалися, пацієнтка поправилася на 3 кг. Щоправда продовжує скаржитися на швидку втомлюваність, похолодання і затерпання кінцівок, запаморочення. Утримується холодова кропив'янка.

При об'єктивному обстеженні: лімфаденопатія утримується, однак температура тіла впродовж доби не піднімається вище 36,9 °С. Пульс 72 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 120 і 70 мм рт. ст. При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, не болючий; печінка та селезінка пальпаторно і перкуторно не збільшені.

Значення усіх маркерів ендотеліальної дисфункції знизилися: тромбомодулін – до 14,2 нг/мл, E-селектин – 150,6 нг/мл, ФВ – до 198,5 %. Продовжують виявлятися КГЕ 2-го типу.

Продовжує попереднє лікування.

3. Хворий П., 29 років, звернувся в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на значну загальну слабкість, швидку втомлюваність, прогресуюче змарніння, поганий апетит, періодичний пронос, посиніння кистей рук при їх найменшому охолодженні, похолодання і затерпання кінцівок, апатію.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 1999 р. У минулому активний ін'єкційний наркоман.

При об'єктивному обстеженні: вгодованість знижена, очі запалі, синці під очима, акроціаноз, поширений оніхомікоз. Шкіра кистей рук синюшна, «мармурова», на обох стегнах і гомілках – холодова кропивниця. Температура тіла 36,6 °С. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні, надключичні, пахвинні, пахові лімфатичні вузли, чутливі при пальпації, щільні.

Серцево-судинна система: пульс 80 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт м'який, не болючий при пальпації.

Печінка при пальпації виступає на 2 см з-під краю реберної дуги чутлива. Селезінка не пальпується.

Випорожнення рідкі, 4-5 разів на добу протягом 3 місяців.

Клінічний діагноз – ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія.

Загальний аналіз крові: ер. – $3,6 \times 10^{12}$ л⁻¹, гем. – 92 г/л, КП – 0,8; лейкоц. – $4,8 \times 10^9$ л⁻¹, еоз. – 1 %, п. – 3 %, с. – 70 %, л. – 15 %, м. – 11 %; ШОЕ – 8 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін 23 – мкмоль/л, АЛАТ – 0,84 ммоль/(л×год), АсАТ – 0,78 ммоль/(л×год).

Імунологічне дослідження: лімфоцити – $0,27 \times 10^9$ л⁻¹: 0 лімфоцити – 46,4 %, Т загальні – 40,2 %, Т неповні – 19,8 %, Т «активні» – 12,6 %, хелпери – 22,8 %, супресори – 12,9 %, D-клітини – 0,8 %, В-клітини – 4,3 %. IgA – 0,60 г/л, IgM – 3,2 г/л, IgG – 4,3 г/л, ЦІК – 115 од., лізоцим – 2,9 мг/л. Кількість CD4⁺-лімфоцитів, встановлена проточним цитофлуориметром, становила 240 клітин в 1 мм³ крові.

При дослідженні коагулограми: значне подовження протромбінового часу, часу рекальцифікації. При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції:

тромбомодулін – 18,9 нг/мл, Е-селектин – 193,5 нг/мл, ФВ – 222,7 %. Виявлено КГЕ 2-го типу.

Хворому була призначена АРТ першого ряду та дипіридамо́л по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 міс.

Через 3 місяці такої терапії загальний стан значно покращився: відновився апетит, щезла холодова кропивниця, затерпання кінцівок майже не турбує, пронос вгамувався. У результаті покращання апетиту та нормалізації випорожнень маса тіла за 3 місяці наросла на 3 кг. У хворого відновився інтерес до життя, виявився ерудованим у класичній літературі співбесідником.

Об'єктивний статус засвідчує нормальну температуру тіла, утримування генералізованої лімфаденопатії, зникнення акроціанозу, холодової кропивниці.

Пульс 74 за 1 хв, тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст. При аускультатії легень – дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, не болючий; нижній край печінки пальпується на 1 см нижче реберної дуги, еластичний, не болючий. Селезінка не пальпується.

Загальний аналіз крові: ер. – $4,0 \times 10^{12}$ л⁻¹, гем. – 105 г/л, КП – 0,9; лейкоц. – $5,5 \times 10^9$ л⁻¹, еоз. – 0 %, п. – 6 %, с. – 56 %, л. – 21 %, м. – 17 %; ШОЕ – 11 мм/год.

Біохімічний аналіз крові практично не змінився: білірубін – 21 мкмоль/л, АЛАТ – 0,78 ммоль/(л×год), АсАТ – 0,75 ммоль/(л×год).

Імунологічне дослідження засвідчило зростання числа лімфоцитів до $0,81 \times 10^9$ л⁻¹: 0 лімфоцити – 28,2 %, Т загальні – 45,6 %, Т неповні – 18,0 %, Т «активні» – 18,4 %, хелпери – 24,7 %, супресори – 12,5 %, D-клітини – 2,2 %, B-клітини – 7,3 %. IgA – 0,76 г/л, IgM – 3,4 г/л, IgG – 4,2 г/л, ЦІК – 100 од., лізоцим – 3,2 мг/л. Кількість CD4+-лімфоцитів, встановлена методом проточної цитофлуориметрії, зросла до 410 клітин в 1 мм³ крові.

Значення усіх маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво знизилися: тромбомодулін – до 11,2 нг/мл, Е-селектин – 114,8 нг/мл, ФВ – до 202,5 %. Феномен кріопреципітації не виявляється.

3.4. РЕЗЮМЕ

ВІЛ-інфекція охопила усі континенти, постійно населені людьми. За незвичайно короткий час вона стала проблемою номер один для Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я й ООН, відтіснивши на друге місце рак і серцевосудинні захворювання (Д. Барлет, Д. Галант, 2007). Мабуть, жодна хвороба не задавала вченим таких серйозних загадок за такий незначний термін. Війна з вірусом ведеться на планеті з наростаючими зусиллями. Щомісячно у світовій науковій пресі публікуються нові відомості про ВІЛ-інфекцію і її збудника, які часто примушують докорінним чином змінювати точку зору на патогенез цього захворювання. Поки що загадок більше...

Мінливість ВІЛ унікальна, тому є всі підстави очікувати, що виявляться нові варіанти збудника в різних регіонах світу, а це може різко ускладнити діагностику. До особливостей СНІДу належить те, що це, мабуть, перший в історії медицини набутий імунodefіцит, що пов'язаний з конкретним збудником і характеризується епідемічним розповсюдженням. Друга його особливість – майже “прицільне” ураження Т-хелперів. Третя особливість – це перше епідемічне захворювання людини, викликане ретровірусами. Четверта – СНІД за клінічними і лабораторними особливостями не схожий ні на які інші набуті імунodefіцити.

За свою історію ВІЛ-інфекція призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків для багатьох країн, створила загрозу особистій і громадській безпеці (Г.Г. Онищенко, 2006; WHO, 2007). Їй досі не знижуються, а подекуди значно зростають темпи росту ВІЛ-інфекції і смертність від СНІДу. В більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років ХХ століття, відзначається стійке зростання захворюваності.

Таким чином, за критеріями Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, оцінний показник поширеності ВІЛ-інфекції серед дорослого населення України є одним з найвищих в європейському регіоні і становить 1,63 % (А. М. Щербінська та співавт., 2009). Викликають стурбованість високі темпи поширення такої інфекції не тільки у групах ризику, але й серед благополучного населення (М.А. Андрейчин, 2008).

Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що в поєднанні з імунодефіцитом обумовлюють тяжкість перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології (G. Pantaleo, V. Walker, 2001). Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

Клінічна симптоматика обстежених хворих свідчить про типовий перебіг ВІЛ-інфекції/СНІДу на сучасному етапі. I та II клінічні стадії можуть перебігати безсимптомно і характеризуються тільки виробленням антитіл до ВІЛ. Але в більшості обстежених хворих спостерігалася лімфаденопатія, приєднання супутніх інфекцій з нетривалим та легким перебігом. У хворих з III та IV клінічними стадіями основними симптомами були тяжка «немотивована» втрата маси тіла, хронічна діарея, персистуюча гарячка тривалістю понад 1 місяць. Картину захворювання на цих стадіях визначала наявність супутніх захворювань, перебіг яких був тяжким, що призводило до летальних вислідів. Слід зазначити, що на всіх стадіях ВІЛ-інфекції в обстежених хворих виявляли гематологічні порушення: анемію, лейко-, нейтро-, лімфопенію з одночасним підвищенням ШОЕ. Зазначені зміни гематологічного гомеостазу поглиблюються паралельно до прогресування ВІЛ-інфекції, що уможлиблює прогнозування подальшого перебігу недуги.

Відомо, що під впливом ВІЛ різко страждає імунна система, передусім Т-хелперна ланка імунітету. Зазвичай у таких хворих розвивається лейкопенія, а за нашими даними – ще й тенденція до лімфопенії, а також суттєвий дефіцит абсолютної й відносної кількості Т-хелперів. Примітно, що вказані зміни стосуються не тільки хворих, які перебували у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, але й осіб з початковими проявами і, навіть, латентним перебігом ВІЛ-інфекції.

Це не суперечить даним літератури, згідно з якими, хоча в дорослих осіб, недавно заражених ВІЛ, і спостерігається «клінічно латентний» період між зараженням ВІЛ та появою клінічних ознак і симптомів СНІДу, який затягується на декілька років, проте з початку інфекції відбувається активна реплікація ВІЛ та

руйнація імунної системи організму (F.J. Angulo, D.L. Swerdlow, 2005). Початкове ураження імунної системи супроводжується чіткими ознаками руйнації мікроархітектури лімфоїдних фолікулів і даними про широкомасштабне проникнення ВІЛ в лімфоїдні тканини, про що свідчать результати дослідів з гібридизації *in situ* (C.N. Contreas et al., 2008). Усі ці факти й спостереження дають змогу стверджувати, що значна частина вірусів, які активно реплікуються, перебуває в лімфоїдних органах, а не в периферичній крові (G. John et al., 2003; H. Weiler, B.H. Isermann, 2003). Таким чином, клінічна латентність не означає латентності ВІЛ-інфекції (J. Schupbach, 2009). Очевидно, у цьому періоді суттєво страждає й внутрішня вистилка судин, лабораторна оцінка стану якої стала можливою в останні роки.

Як відомо, в основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4⁺-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення їх кількості з клітин-попередників. Добре відомо, що зниження числа CD4⁺-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та інших захворювань, які віднесено до діагностичних критеріїв СНІДу.

Опортуністичні інфекції – пізні ускладнення ВІЛ-інфекції – у більшості випадків розвиваються при числі CD4⁺-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл. Вони є головною причиною клінічних проявів і смерті при ВІЛ-інфекції. Серед опортуністичних захворювань значний відсоток складають герпетичні інфекції (M. A. Nokta et al., 2002).

Відомо, що ВІЛ не інфікує В-лімфоцити, однак функція цих клітин при ВІЛ-інфекції помітно страждає через пряму дію вірусного білка gp120, порушення балансу цитокінів, зниження стимуляції В-лімфоцитів Т-хелперами (N. Chirmule et al., 2002). Як наслідок, на пізніх стадіях хвороби в частини хворих, за даними деяких авторів, виникає гіпо- γ -глобулінемія.

Набагато частіше відбувається неспецифічна поліклональна активація В-лімфоцитів, що призводить до гіпер- γ -глобулінемії. Дослідження В-лімфоцитів *in vitro* показали, що при ВІЛ-інфекції підвищується спонтанна секреція

імуноглобулінів і їх проліферація, але при цьому знижується секреція та проліферація специфічних імуноглобулінів у відповідь на відомі антигени і специфічні для В-лімфоцитів мітогени. До гіпер- γ -глобулінемії також призводять підвищені рівні ІЛ-10 та ІЛ-15 (L. Kacan et al., 2007; M. De Medina et al., 2008).

Тому, незважаючи на переважно підвищений рівень γ -глобулінів, у ВІЛ-інфікованих є функціональна гіпо- γ -глобулінемія, оскільки в них знижений синтез специфічних антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді. Знижено гуморальну відповідь як на Т-залежні, так і на Т-незалежні антигени (С. Rodriguez et al., 2006). За даними окремих дослідників, при прогресуванні імунодефіциту відбувається також зниження числа В-лімфоцитів (переважно з фенотипом CD23/CD62L – В-лімфоцитів, що відповідають на антиген).

Проаналізовано розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4⁺-лімфоцитів. У більшості (80,0 %) осіб з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції кількість CD4⁺-лімфоцитів перевищувала 500 в 1 мм³ крові, що свідчить про неглибокий ступінь ураження імунної системи. Водночас, у 20,0 % хворих у цій клінічній стадії попри клінічну латенцію ВІЛ-інфекції кількість CD4⁺-лімфоцитів знижувалась до 200 в 1 мм³ крові, що створює передумови для таких нерозпізнаних інфекційних ускладнень, як бактерійні пневмонії, туберкульоз легень, кандидоз ротоглотки, криптоспоридіоз, що міг ліквідуватися самостійно, та ін.

Імунологічні показники засвідчують розвиток імунодефіциту, що проявлялось значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, «активних» Т-клітин і В-ліфоцитів, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. З прогресуванням недуги поглиблення дефіциту Т-хелперів і В-ліфоцитів наростало. Важливим показником розвитку набутого імунодефіциту є імунорегуляторний індекс, який закономірно суттєво знижується до $0,74 \pm 0,13$ при II і до $0,32 \pm 0,11$ при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції.

Сучасна антиретровірусна терапія першого ряду вже через 3 місяці спроможна покращити окремі показники клітинного імунітету, однак базові показники – кількість Т-хелперів та імунорегуляторний індекс – демонструють лише тенденцію

до наближення до значень здорових осіб, усе ж ще достовірно відрізняючись від них.

Як відомо, наростання імунодефіциту в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, супроводжується розвитком вторинних захворювань інфекційної та неінфекційної природи. Серед них особливе місце займають опортуністичні інфекції, до збудників яких належать CMV, HSV $\frac{1}{2}$ та EBV. Крім того, у ВІЛ-позитивних осіб існує високий ризик захворювання на гепатити В й С, оскільки їх збудники мають спільні з ВІЛ шляхи передачі. Останнім часом вірусні гепатити розглядають як одну з основних причин смертності ВІЛ-інфікованих осіб (D.L. Thomas, 2002).

Вплив вірусів гепатитів В і С на перебіг ВІЛ-інфекції до сьогодні залишається не повністю з'ясованим. При вивченні цього питання різними групами дослідників були отримані протилежні результати (A. De Luca et al., 2002). Так, ряд авторів стверджує, що гепатит С не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та на ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (АРТ) (S. Nuti et al., 2008). Однак, в багатьох роботах було показано, що при ко-інфекції ВІЛ/ГС у відповідь на АРТ спостерігається повільне, недостатнє підвищення кількості CD4 $^{+}$ -лімфоцитів, зростає ризик розвитку СНІДу та смертність ВІЛ-інфікованих (M. Winnok et al., 2004). До того ж, HCV може посилювати негативний вплив на печінку препаратів для лікування ВІЛ-інфекції (N. Weis, 2006).

Однак, ще на початку 90-х рр. було показано, що регуляторні білки вірусу гепатиту В здатні посилювати реплікацію ВІЛ шляхом зв'язування зі специфічними ділянками геному ВІЛ в ділянці LTR (R. Luctio, R. J. Schneider, 2002). Тобто, проблема поширення гепатитів В і С серед осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, та вплив їх на перебіг хвороби і ефективність АРТ потребує подальшого вивчення.

Нами було встановлено, що всі пацієнти мали антитіла класу IgG до тих чи інших збудників ко-інфекцій вірусного генезу.

Аналіз спектру ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб показав широке розповсюдження у них парентеральних вірусних гепатитів та хронічних інфекцій HSV $\frac{1}{2}$, CMV та EBV.

Для встановлення наявності або відсутності активної реплікації збудників вірусних гепатитів у плазмі анти-HCV- та анти-HBV-позитивних осіб методом ПЛР виявляли нуклеїнові кислоти HCV та HBV. Встановили, що в зразках плазми 87,8 % пацієнтів наявна РНК HCV. Результати ПЛР підтверджують високий показник частоти активації збудника гепатиту С, отриманий на основі ІФА.

Питання щодо впливу ГВ на перебіг ВІЛ-інфекції також залишається недостатньо вивченим. Збільшення реплікативної активності ВІЛ при ко-інфекції HBV багатьом дослідникам видається сумнівним, у той час як зв'язок гепатиту В зі зростанням ступеня гепатотоксичності за умови АРТ вважається більш імовірним (А. De Luca et al., 2009; М. Brinker et al., 2008).

Ми не виявили ДНК HBV у зразках плазми HBsAg-позитивних та/чи анти-HBc-позитивних осіб. Це може бути пов'язано з тим, що в більшості хворих у схему АРТ включено препарат «Ламівудин» (ЗТС), який входить у схему I лінії терапії ВІЛ-інфекції, а також застосовується для терапії гепатиту В. Тобто, на основі отриманих результатів, можна стверджувати, що вищезазначена схема АРТ досить ефективно пригнічує реплікацію HBV. Водночас розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації HCV. До подібного висновку приходять й інші дослідники (Н. О. Бабій, А. М. Щербінська, 2007).

Інші вірусні ко-інфекції також здатні суттєво впливати на перебіг ВІЛ-інфекції. Так, клінічні форми інфекцій, спричинені вірусами групи герпесу, які найчастіше виявляються у хворих на ВІЛ-інфекцію у III клінічній стадії, мають у таких пацієнтів більш агресивний характер з частими рецидивами і генералізованими проявами, що ускладнює перебіг основного захворювання. Інфекції герпетичної природи є одним з основних факторів, які визначають зниження показників клітинної ланки імунітету і зростання рівня смертності ВІЛ-інфікованих осіб (Р. D. Griffiths, 2006).

Отримані результати свідчать про значний відсоток інфікування CMV та EBV хворих на ВІЛ-інфекцію та підтверджують великий ризик розвитку маніфестних форм цих інфекцій на стадії СНІДу. Доведено, що більшість хворих інфікується

цими герпесвірусами на ранніх етапах свого життя і в них переважає латентна інфекція.

Дуже схожу частоту інфікування CMV і EBV хворих на ВІЛ-інфекцію виявили й інші дослідники. Так, Живиця Д.Г. (2009) відзначив великий відсоток інфікування CMV та EBV (93 та 98 % відповідно) таких осіб, причому було встановлено, що в більшості пацієнтів ці інфекції мали латентний перебіг. Ці дані також узгоджуються з результатами, отриманими нами.

Отже, визначення абсолютних показників титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій не може використовуватися для підтвердження діагнозу СНІД-індикаторних уражень у ВІЛ-інфікованих і свідчить лише про інфікування тими чи іншими збудниками конкретного пацієнта. На фоні імунодефіциту не спостерігається динаміки титрів антитіл у хворих з розгорнутою картиною опортуністичних захворювань, оскільки знижений синтез специфічних антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді, що підтверджує наявність функціональної гіпогамма-глобулінемії у ВІЛ-інфікованих.

Проаналізувавши вплив вірусних ко-інфекцій на рівень CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, не встановили залежності зазначеного імунологічного показника від наявності ко-інфекцій вірусного генезу. Це може свідчити про ефективність антиретровірусної терапії, яка застосовувалась у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Слід зауважити, що ми враховували ко-інфекції вірусного генезу під час активної реплікації їх збудників, крім гепатиту В, для якого не було зареєстровано випадків активації серед пацієнтів групи дослідження.

Встановлено, що, поряд із закономірними змінами імунограми, при цій недозі різючих змін зазнають показники ендотеліальної дисфункції: суттєво перевищує показники здорових осіб рівень тромбомодуліну та Е-селектину. Суттєво зростала й концентрація ФВ. Примітно, що в разі глибшого імунодефіциту (III й IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу) вказані маркери досягають критично високих значень.

Відомо, що ендотеліальні клітини (ЕК) утворюють внутрішню вистилку судин організму, утворюючи фізичний бар'єр між тканинами та кров'ю. Ендотеліальна система розглядається як самостійний активний орган, що забезпечує гомеостаз

судинної стінки і є важливим бар'єром на шляху поширення та розвитку інфекції (S. N. McGill et al., 2008). Інфікування організму в багатьох випадках супроводжується системним інфікуванням тканин, а при попаданні патогену в кровоплин він контактує з ендотеліальним шаром стінки кровоносних судин. У цих випадках відбуваються численні порушення функцій ендотелію, що призводять до тромбозу, васкуліту, атеросклерозу, гіпертензії (О. Н. Щегловитова, 2005).

Ендотеліальні клітини бувають різних фенотипів як у судинах різних органів, так і в межах одного органа (Р. М. Хаитов и соавт., 2005). Крім морфологічної гетерогенності ендотелію в судинах різних органів, існує і деяка різниця в наборі біологічно активних речовин, які утворюються в ЕК. Водночас, є докази, що функціональна гетерогенність ендотелію не є фіксованою, а залежить від сигналів із навколишніх тканин (М. Е. Gerritsen, 2007).

Отже, ендотеліальний бар'єр є динамічною, змінною системою, яка місцево реагує на різноманітні подразники як з боку крові, так і з боку сусідніх клітин і тканин і, таким чином, бере активну участь в патофізіологічних змінах даної ділянки судинної системи (D. V. Cines et al., 2008).

Підвищений рівень тромбомодуліну, Е-селектину та ФВ в обстежених пацієнтів, очевидно, є наслідком порушення структури гемокапілярів і/або підвищення експресії та виділення цих факторів з клітин ендотелію як мікроциркуляторного русла тканин організму. Отже, отримані дані підтверджують гіпотезу про розвиток ендотеліальної дисфункції при ВІЛ-інфекції/СНІДі.

Адже відомо, що ендотеліальна дисфункція може бути обумовлена ВІЛ-інфекцією, імунною реакцією на вірус або ефектами протівірусної терапії (М. Takatori, 2009). ВІЛ-інфекція може викликати функціональні порушення ендотелію, схожі із субклінічним запаленням при атеросклерозі. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким або середнім серцево-судинним ризиком і рівнями ліпідів у межах нормальних значень, проте, була виявлена ендотеліальна дисфункція, якої не було у здорових осіб контрольної групи.

Механізмів пошкодження ендотелію при ВІЛ-інфекції може бути декілька. Так, у світовій літературі є дані про безпосереднє інфікування ендотелію ВІЛ (Р. Casoub,

et al., 2009; F. Dammacco, D. Sansonno, 2007), хоча пряма цитопатична дія вірусу на ендотеліоцити ще потребує підтвердження. Більш доведеною є схема ВІЛ-індукованого ураження ендотеліальних клітин через каскад запальних реакцій, що також є важливою ланкою в патогенезі ВІЛ-інфекції. Білки ВІЛ започатковують виділення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8 (ІЛ-8), і спричиняють апоптоз ендотелію (A. Balasubramanian et al., 2005). Наші дослідження підтверджують ці дані, так як гіперекспресія тромбомодуліну, Е-селектину та ФВ є одним з компонентів запальної відповіді судинної стінки. Зокрема, тромбомодулін, крім своєї безпосередньої функції регулювання процесів згортання крові та фібринолізу, має протизапальну та цитопротекторну дію, сприяючи підтриманню цілісності ендотелію. При зменшенні експресії тромбомодуліну, що може траплятись внаслідок пригнічення його утворення під дією цитокінів або через нейтрофіл-залежне протеолітичне відділення розчинного тромбомодуліну від ендотеліальної мембрани, створюються умови, сприятливі для розвитку запального процесу. З іншого боку, порушення структури ендотеліального моношару стимулює екскрецію ФВ, який у свою чергу сприяє не тільки адгезії тромбоцитів до оголеного субендотелію, але й адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, теж сприяючи розвитку запалення (Y. H. Lip, A. Blann, 2007).

Відомо, що вірус імунодефіциту людини при попаданні в організм інфікує імунокомпетентні клітини, проникає в кров'яне русло і розповсюджується по організму. У міру розвитку інфекційного процесу в крові виявляють зміни рівня факторів, що відображають персистентну активацію ендотелію судин або їх пошкодження і впливають на функціонування системи коагуляції-антикоагуляції в кров'яному руслі. У крові ВІЛ-інфікованих осіб дослідники встановили збільшення вмісту фактора VIII фон Віллебранда, за допомогою якого здійснюється адгезія тромбоцитів на мембрані ендотеліальних клітин, що веде до тромбоутворення. При цьому кількість ФВ корелює зі зменшенням числа CD4⁺-Т-лімфоцитів, рівнем β2-мікроглобуліну і вірусним навантаженням, тобто чинниками, що відображають патогенез захворювання. Стан гіперкоагуляції крові у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язаний також зі збільшенням вмісту в крові інгібітора активатора плазміногену,

сприяючого тромбоутворенню, і зменшенням рівня антикоагулянтного S-білка. У патогенезі захворювання значне зниження числа CD4+-лімфоцитів у крові супроводжувалося збільшенням вмісту розчинного тромбомодуліну, тобто відбувалося відщеплення від поверхні ЕК тромбомодуліну, наявність якого забезпечує антитромбогенні функції внутрішньої поверхні судин (M. Seigneur et al., 2007). Дисбаланс в системі коагуляції був особливо виражений при клінічних проявах захворювання: найбільш високі рівні в крові як ФВ і тромбомодуліну, так і тканинного активатора плазміногену – антитромбогенного чинника – відзначались у хворих на СНІД і ці показники корелювали зі збільшенням вірусного навантаження. Збільшення вмісту в крові маркерів активації і пошкодження ЕК, представлених вище, мабуть, пов'язано з кисневим вибухом, оскільки антиоксидантна терапія хворих на СНІД приводила як до поліпшення клінічного перебігу захворювання, так і до зменшення цих показників (J. Constans et al., 2008).

Разом з тромбоутворенням у судинному руслі у невеликої частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою і рідкісною тромботичною мікроангіопатією дисфункція ендотелію виявлялася також локальною проліферацією мікросудинних ендотеліальних клітин за відсутності запального процесу (J. Laurence et al., 2009). При цьому сироватка крові таких хворих містила фактори, які при її використанні *in vitro* через активацію Fas-ліганда викликали апоптоз ендотеліальних клітин.

Серед можливих причин ендотеліальної дисфункції називають також циркулюючі імунні комплекси, такі як кріоглобуліни. Безпосередньо пошкодження завдають фрагменти ВІЛ, ревматоїдний фактор та IgG, які формуються *in situ* з компонентів циркулюючих у крові кріоглобулінів (V. Agnello, 2007). Виявлена позитивна кореляція між рівнем маркерів пошкодження ендотелію та частотою виявлення кріоглобулінемії свідчить на користь цієї гіпотези.

Думка про важливу патогенетичну роль персистуючої активації ендотелію у прогресуванні ВІЛ-інфекції підтверджена також у дослідженнях впливу підвищеної експресії таких біологічно активних речовин, як ІЛ-8 і трансформуючий фактор

росту β (TGF β), які мають стимулювальний вплив на процеси неоангіогенезу (G. Kaplanski et al., 2007).

Відомо, що резервуаром вірусу імунодефіциту, крім клітин крові, можуть бути ще й клітини ендотелію кровоносних і лімфатичних судин, епітеліальні клітини шкіри і споріднених тканин, гліальні клітини нервової системи і нервові клітини.

На сьогодні зібрано багато доказів на користь здатності ВІЛ інфікувати ендотелій кровоносних судин в організмі людини і культуру ЕК людини *in vitro* (P. L. Shields et al., 2009). Використання різних молекулярно-біологічних методів дало можливість виявити вірусоспецифічну ДНК, антигени ВІЛ в ендотелії судин біоптатів мозку і ендо-міокарда, посткапілярних венул лімфатичних вузлів, підслизової оболонки цервікального каналу жінок (R.-J. Pomerantz, S. M. De la Monte, 2008). Стало можливим *in vitro* інфікувати ВІЛ первинні культури ЕК, отримані із судин жирової тканини, печінкових синусів, капілярів мозку, вен пупкового канатика (HUVEC), строми кісткового мозку. При цьому в одних випадках інфікування завершувалося пермісивною інфекцією, в інших – інфекція була абортивною і виявлялася при ПЛР-аналізі ДНК транскриптів вірусу або при співкультивуванні інфікованих ЕК з чутливою до вірусу клітинною культурою (G. Taraboletti et al., 2009). «Вхідними воротами» для ВІЛ є велике число різних рецепторів, що експресуються клітинами, чутливими до вірусу. На ЕК печінкових синусів – це специфічний для Т-хелперів рецептор CD4+; галактозилцерамід є рецептором на ЕК пупкової вени, хемокіновий рецептор CXCR4 – на ЕК коронарних, клубових артерій, пупкових вен, хондроїтинсульфатпротеоглікани – на ЕК мікросудин мозку. Лектинові рецептори для ВІЛу, що експресуються на поверхні дендритних клітин, були також виявлені на поверхні ЕК синусів печінки, лімфатичних вузлів і відростків плаценти (E. Devic et al., 2009).

Отже, патогенез ВІЛ-інфекції пов'язаний з множинними ефектами вірусу, що впливає на функції ендотелію кровоносних судин. Відтак, логічно припустити існування взаємозв'язку між станом імунної системи, передусім її клітинної ланки, з одного боку, та станом ендотелію судин – з другого.

Втрата ендотелієм здатності до виконання своїх нормальних функцій може бути наслідком дії ряду патологічних чинників і проявляється у неадекватному утворенні в ендотеліоцитах біологічно активних речовин (Р. М. Mannucci, 2008).

Встановлено, що певний відбиток на рівень досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції накладають супутні недуги – туберкульоз легень, герпетична інфекція у фазі реактивації, уrogenітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, тромбоцитопенічна пурпура, алергічний дерматит. Однак найбільш вагоме значення належить хронічному гепатиту С, що супроводжує ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Можна припустити, що закономірності, характерні для впливу ВІЛ і HCV на рівень імунологічних показників і маркерів ендотеліальної дисфункції, притаманні й для поєданого інфікування обома вірусами. Так, на відміну від моно-ВІЛ-інфекції/СНІДу, у хворих із супутнім хронічним гепатитом С відзначили тенденцію до значнішого зменшення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і Т-хелперів. Однак рівень тромбомодуліну, Е-селектину й ФВ при зазначеній мікст-інфекції зростає статистично достовірно.

Дані літератури свідчать про те, що рівень тромбомодуліну корелює із ступенем пошкодження печінки, його зниження відбувається протягом процесу регенерації, за змінами його експресії можна судити про стан мікроциркуляції та загоєння паренхімального пошкодження (М. Takatori et al., 2009). З другого боку, експресія Е-селектину збільшується на ендотеліальних клітинах печінкових синусоїдів у хворих з хронічним гепатитом С та корелює зі ступенем гістологічних змін у печінці. Й нарешті на всіх стадіях хронічного гепатиту С наявна й експресія ФВ на клітинах печінкових синусоїдів.

Таким чином, стає зрозумілим, що кожен з вірусів (ВІЛ і HCV) неминуче призводить до ендотеліальної дисфункції, маркери якої засвідчують суттєво вищий її ступінь при мікст-інфікуванні, порівняно з моно-ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

У літературі вже є чимало відомостей про роль HCV у розвитку ендотеліальної дисфункції. Згідно з цими даними, HCV з місця первинного інфікування потрапляє в кров'яне русло і перед тим, як потрапити до органів-мішеней, він проходить через

ендотелій мікросудин, як структурно-функціональну основу гістогематичних бар'єрів. Ендотелій є місцем утворення і мішенню для ряду біологічно активних речовин, які стимулюють адгезію та екстравазацію активованих лімфоцитів, що мігрують з периферичної крові до HCV-інфікованих гепатоцитів та інших уражених клітин та опосередковують процеси запалення й фіброзування у печінці.

З іншого боку, печінка є місцем захоплення, апоптозу та фагоцитозу активованих Т-лімфоцитів, дія яких є однією з головних ланок імуніопосередкованого пошкодження гепатоцитів при HCV-інфекції. Дані останніх досліджень свідчать, що цей процес значною мірою регулюється саме ендотелієм печінкових синусоїдів (A. Karrar et al., 2007).

Водночас, порушення ендотеліальної системи залишалось недостатньо висвітленим у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Отримані нами дані перевершують з дослідженнями і P.L. Shields та співавт. (1999) і B. Rehermann (2000), згідно з якими, на ендотелії експресуються ліганди до хемокінових рецепторів Т-лімфоцитів різних субпопуляцій, завдяки чому забезпечується рекрутинг активованих HCV-специфічних Т-клітин в печінку. Зв'язування циркулюючих Т-клітин з ендотелієм полегшується завдяки секреції ним адгезивних молекул, низькою швидкістю кровоплину та розгалуженою структурою внутрішньопечінкового судинного русла. Важливим компонентом розвитку запального процесу в печінці є інфільтрація тканини активованими Т-лімфоцитами. Перед цим лімфоцити повинні зв'язатись із місцевим ендотелієм та екстравазувати. До того ж відомо, що при хронічному запальному процесі в печінці, обумовленому HCV-інфекцією відбувається сильна експресія Е-селектину, ICAM-1 та VCAM-1 на ендотеліальних клітинах печінкових синусоїдів.

Отримані нові дані про порушення функції ендотелію при ВІЛ-інфекції/СНІДі повніше висвітлюють її патогенез і диктують необхідність клінічної апробації ефективності ендотеліопротекторів у комплексній терапії. З другого боку, ЕД у ВІЛ-інфікованих осіб завжди вторинна. Тож логічно припустити, що показники дисфункції ендотелію можуть бути своєрідними «маркерами» прогресування імунідефіциту. З цією метою ми дослідили зв'язок кількості Т-хелперів з

показниками ендотеліальної дисфункції і встановили, що в міру прогресування імунодефіциту концентрація тромбомодуліну, Е-селектину та ФВ в сироватці крові достовірно зростає. І навпаки, під впливом адекватної антиретровірусної терапії в міру регресу імунодефіциту достовірно знижуються усі досліджувані показники ЕД. Таким чином, на нашу думку, немає достатньо вагомих підстав додатково використовувати ендотеліопротектори у комплексній терапії хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Натомість, зважаючи на клінічні прояви, які свідчать про Рейно-подібні розлади – порушення мікроциркуляції у кінцівках (похолодання та затерпання кистей і ступнів) та лабораторні ознаки гіперкоагуляції у багатьох ВІЛ-інфікованих, ми апробували ефективність застосування у таких хворих антиагреганту дипіридамолу (курантилу). Дипіридамол має антиагрегаційну, а також помірну судинорозширювальну дію. Гальмує адгезію та агрегацію тромбоцитів, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує загальний периферичний опір судин, нормалізує венозний відтік, знижує частоту виникнення тромбозу глибоких вен. Механізм дії дипіридамолу зумовлений пригніченням фосфодіестерази та підвищенням рівня цАМФ у тромбоцитах, стимуляцією вивільнення простагліцину ендотеліальними клітинами та пригніченням утворення тромбоксану А₂ у тромбоцитах, конкурентним пригніченням аденозіндезамінази, що приводить до накопичення аденозину, стимулює аденілатциклазу; сприяє вазодилатуючому ефекту.

Дипіридамол пацієнти приймали по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 місяців. Доцільність одноразового прийому 2-добової дози препарату визначалася даними досліджень, які свідчать про наявність рефрактерного періоду інтерфероніндукуючого ефекту дипіридамолу. Цей період становить 36-40 год після прийому чергової дози. Протягом зазначеного часу інтерферонова система пацієнта практично нечутлива до повторної стимуляції тим самим засобом.

Через 3 місяці тільки симптоматичної терапії жоден із досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво не змінився, що вказує на відсутність впливу зазначеного лікування на стан ендотелію.

Разом з цим, включення до такої терапії антиагреганту дипіридамолу забезпечувало часткове зниження рівнів тромбомодуліну, Е-селектину та ФВ.

Тримісячне лікування антиретровірусними препаратами першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавіренз) також забезпечувало лише тенденцію до зниження досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції.

Натомість поєднання АРП разом з дипіридамолом забезпечило суттєве зниження всіх вищевказаних маркерів.

Певний відбиток на рівень досліджуваних показників накладають супутні недуги – туберкульоз легень, герпетична інфекція у фазі реактивації, урогенітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, тромбоцитопенічна пурпура, алергічний дерматит. Однак найбільш вагоме значення належить хронічним гепатитам В і С (як окремо, так і в комбінації), що супроводжують ВІЛ-інфекцію/СНІД. Так, у хворих із супутнім ХГВ й, особливо, ХГС у межах груп обстежуваних пацієнтів відзначається тенденція до значнішого зменшення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і Т-хелперів.

Подібним чином під впливом вірусів гепатитів В і С зростає рівень тромбомодуліну, Е-селектину й ФВ, причому порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію/СНІД, в яких супутньої патології не виявляли, ці зміни були статистично достовірними. Зазначена різниця була вагомішою у хворих із супутнім ХГС, ніж ХГВ, а також в осіб, які перебували в термінальній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Важливо, що інші супутні недуги (туберкульоз легень, герпетична інфекція у фазі реактивації, урогенітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, тромбоцитопенічна пурпура, алергічний дерматит) значно меншою мірою модифікують ступінь дисфункції ендотелію.

У ВІЛ-інфікованих хворих можливий розвиток різноманітних клінічних проявів і лабораторних феноменів, що трапляються при системних ревматичних захворюваннях. Описана наявність клітинно-специфічних антитіл, термолабільних білків – кріоглобулінів (КГ) (частіше – при супутньому гепатиті С), підвищення концентрації кислотолабільного інтерферону- α .

Тож припускають, що КГ належить важливе патогенетичне значення у прогресуванні ВІЛ-інфекції (М. Alpa et al., 2009). Розрізняють 3 основні типи КГ: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і поліклонових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні 2 типи часто називають змішаними. КГ 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злоякісних пухлин і лімфопроліферативних хворобах, а більшість випадків КГЕ 2-го і 3-го типів (змішаної) пояснюють впливом вірусів – переважно лімфотропних і гепатотропних. Частими причинами формування термолабільних білків вважають віруси імунодефіциту людини, гепатитів (передусім С), герпесів, цитомегалії, Епштейна-Барр тощо. Вважається, що поява в організмі КГ є результатом антигенної стимуляції при безпосередньому чи опосередкованому впливові інфекційних збудників. Крім того, ці білки можуть з'являтися в організмі на вторинному етапі імунної відповіді як реакція на інфікування чи на запальний процес, що перебігає в організмі.

Досліджено особливості кріопатій різних типів у різні клінічні періоди ВІЛ-інфекції, а також перебіг кріоглобулінемії при антиретровірусній терапії. Виявили, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються кріоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип).

З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен кріопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії кріоглобуліни 2-го типу є в абсолютній більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а кріоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії кріоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих.

Отримані дані узгоджуються з літературними відомостями, згідно з якими, у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД кріоглобуліни складаються з поліклональних IgM, IgG або IgA (IgM має активність ревматоїдного фактора). Такий склад холодкових імуноглобулінів характерний для кріоглобулінемії 2-го і 3-го типу.

Синдром кріоглобулінемії, що характеризується поліморфізмом симптоматики, має багато спільного із клінічними проявами ВІЛ-інфекції. Зокрема, це стосується наявності тривалого субфебрилітету, метеорологічної залежності, поганого

сприйняття холоду, міалгій та артралгій, лімфаденопатії, вегето-судинних кризів та ін..

У хворих на ВІЛ-інфекцію із кріоглобулінами в крові значно частіше спостерігалися акроціаноз, погане сприйняття холоду, лімфаденопатія та міалгії, тобто симптоми, що є частими проявами кріоглобулінемії.

Логічно припустити, що кріопатії можуть впливати на перебіг ВІЛ-інфекції передусім через здатність кріоглобулінів зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Так, кріопреципітати 2-го типу в силу своєї стабільності у периферичних судинах не розчиняються при наступному підвищенні температури. Вони частково зв'язують ВІЛ, і, виводячи його на «периферію», ймовірно дещо зменшують його реплікативну активність. У IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, очевидно, з настанням декомпенсації багатьох органів і систем організму частота реєстрації КГЕ знижується майже удвічі. Таким чином, в основі КГЕ 2-го типу можна розпізнати пристосувальну, захисну реакцію, намагання «вивести» вірус з місць реплікації і заблокувати його у практично нерозчинних кріопреципітатах.

З огляду на це можна пояснити виявлений факт значно рідшого виявлення кріоглобулінемічної кріопатії (тільки в одиничних хворих) на стадії синдрому виснаження в результаті ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія). Є припущення, що в термінальній стадії ВІЛ-інфекції через розвиток системної декомпенсації органів і систем втрачається і пристосувальний механізм кріоглобулінемії.

Виявлена ще й середньої сили пряма кореляція між показниками маркерів ендотеліальної дисфункції і частотою виявлення КГЕ. Цей факт дозволяє припустити участь кріоглобулінів у процесах активації та ушкодження ендотелію, про що йшлося вище.

Отже, кріоглобулінемія є частим ускладненням ВІЛ-інфекції, що необхідно враховувати в алгоритмі лікування таких хворих.

Виявили, що у результаті тримісячної АРТ кількість хворих з КГЕ зменшилася. При цьому за супутньої кріоглобулінемії 2-го типу стандартна АРТ першого ряду не тільки підвищує рівень CD4+-лімфоцитів й, очевидно, зменшує реплікацію вірусу, але й усуває кріоглобулінемію у половини пролікованих. Поєднання стандартної

АРТ першого ряду з додатковим застосуванням антиагреганту дипіридамолу дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом кріопреципітації.

Однак у хворих на СНІД з кріоглобулінемією 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів (зидовудин+ламівудин+ефавіренз) і дипіридамолу менш ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Відомо, що кріопреципітати 3-го типу є більш термолабільними, порівняно з 2-м. У нерозчинному вигляді вони не здатні стійко заблокувати віріони, а лише захищають їх від впливу імунної системи та етіотропних засобів. У випадку підвищення температури кріопреципітати 3-го типу частково розчиняються. При цьому звільняється значна частина віріонів, а нерозчинені компоненти кріопреципітату повертаються у системний кровоплин і блокують судини мікроциркуляторного русла, зумовлюючи стійкі реологічні і мікроциркуляторні розлади, чим, очевидно, провокують розвиток васкулітів, синдрому Рейно чи артропатій.

Отже, феномен кріоглобулінемії, який є результатом дії ВІЛ на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає її особливості.

Таким чином, значний вплив на перебіг ВІЛ-інфекції мають дисфункція ендотелію та супутня кріоглобулінемія, що необхідно враховувати при діагностиці недуги і лікуванні таких хворих. Зокрема поєднання стандартної АРТ за схемою першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавіренз) з додатковим застосуванням антиагреганту дипіридамолу дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом кріопреципітації.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ