

Л. А. Ковалевська, О. Ф. Костішин

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОЄДНАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ І ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Одеський державний медичний університет,
411-й Центральний військовий клінічний госпіталь
Південного оперативного командування, Одеса

Розповсюдження ВІЛ-інфекції внесло радикальні зміни в епідеміологію туберкульозу в світі. На думку К. Styblo і D. Enarson [3]: «ВІЛ-інфекція є найсерйознішим за останні сторіччя з чинників ризику розвитку туберкульозу у осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ)». За даними ВООЗ (1993 р.), у всьому світі носіями ВІЛ-інфекції до 1992 р. стало не менше 13 млн дорослих і 1 млн дітей. Близько 85 % з них проживали в країнах, що розвиваються, а їх вік у переважній більшості випадків був від 15 до 49 років [10]. Підраховано, що від початку епідемії ВІЛ-інфекції і до середини 1993 р. більше 5 млн чоловік було інфіковано як МБТ, так і ВІЛ. За прогнозами Вермеєро співавт. [14], якщо ВІЛ-інфекція уразить 13 % дорослого населення в країнах, що розвиваються, то кількість випадків туберкульозу в них подвоїться [10]. Проявом такої залежності став частий розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Встановлено, що в усіх країнах світу туберкульоз виявляється найчастішою інфекцією, реєстрованою у хворих на СНІД. В країнах Латинської Америки туберкульоз виявляють приблизно у 20–30 % хворих на СНІД, а в країнах Африки він вражає більше третини таких хворих [10]. Туберкульоз розвивається приблизно у 21 % наркоманів у США [1]. В країнах Африки ВІЛ-інфіковані становлять від 15 до 70 % усіх вперше виявлених хворих на туберкульоз [6; 7]. Активні форми туберкульозу зареєстровані приблизно у 20–24 %

хворих на СНІД у деяких країнах Африки, понад 25 % — у країнах Латинської Америки (Мексика, Аргентина) [11].

Серед населення в світі, в цілому, домінує інфекція збудником ВІЛ 1-го типу (ВІЛ-1), але серед хворих на туберкульоз нерідко виявляють ВІЛ 2-го типу або обидва типи вірусу одночасно. В Нью-Йорку 40 % хворих на туберкульоз інфіковані також і ВІЛ [3; 8]. Подібна тенденція була найбільш виражена серед представників негроїдної раси, особливо у жінок [11], латиноамериканців і білих чоловіків, які хворіють на туберкульоз. Прогресуюче зростання кількості хворих із поєднаною інфекцією має місце в більшості країн Європи, зокрема, і в ближньому зарубіжжі [14]. Проблема поєднання туберкульозу і ВІЛ-інфекції тісно переплітається з проблемою лікарської стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів. За даними останніх досліджень в Італії, первинна лікарська стійкість до одного з протитуберкульозних препаратів спостерігається приблизно у 14,8 %, а полірезистентність (або МОК) — приблизно у 36 % вперше захворілих і приблизно у 33,3 % хворих із рецидивами туберкульозу (переважає стійкість до ізоніазиду, рифампіцину й етамбутолу [2]). Розвиток лікарської стійкості у ВІЛ-інфікованих нерідко пов'язують із порушеннями протитуберкульозного імунітету [12]. В значному відсотку випадків полірезистентність є результатом внутрішньолікарняної інфекції, коли хворі, госпіталізовані з при-

воду симптомів імунодефіциту, заражаються вже стійкими формами збудника від інших хворих на СНІД, які раніше лікувалися з приводу туберкульозу [1]. Даний шлях розповсюдження інфекції простежується в багатьох госпіталях і підтверджений методами молекулярної епідеміології [2].

Клінічні, морфологічні прояви туберкульозу у хворих на СНІД

СНІД у своєму розвитку проходить 2 стадії: 1) ВІЛ-інфікування; 2) власне СНІД — залежно від стану імунологічного захисту організму і ступеня порушення клітинного імунітету. ВІЛ-інфікованість — це безсимптомне вірусноносійство (більше половини випадків), коли при обстеженні виявляють ВІЛ (+) реакцію, але люди в цей час у 92 % випадків вважають себе здоровими, ведуть активний спосіб життя, не скаржаться на здоров'я. При їх обстеженні часто (близько 74 %) виявляється збільшення лімфатичних вузлів. ВІЛ-інфекція не тільки провокує розвиток туберкульозу, але і спричинює різко виражений негативний вплив на його симптоматику і перебіг. Клініко-рентгенологічні прояви туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і у хворих на СНІД значною мірою залежать від ступеня пригнічення імунітету. При цьому кількість CD4-клітин розглядається як маркер імунокомпетентності макроорганізму [2]. В нормі кількість таких клітин варіює від (500 до 2000)·10⁶/л. Туберкульоз легенів домінує у ВІЛ-інфікова-



них при відносно більш високому рівні CD4-клітин, але у міру зниження їх кількості у крові (до $200 \cdot 10^6/\text{л}$) разом із легеневиими ураженнями (або замість них) все частіше починають виявлятися позалегевеневі локалізації туберкульозу. Міліарний туберкульоз і менінгіт переважно розвиваються при кількості CD4 близько $100 \cdot 10^6/\text{л}$ і нижче [9; 11; 18]. Наведені дані, засновані переважно на матеріалах розтинів, відображають загальну тенденцію і не можуть розглядатися як чітка кореляція між клінічними, морфологічними проявами туберкульозу і ступенем імунодепресії у ВІЛ-інфікованих хворих, а лише орієнтують, при якому рівні імунодепресії доводиться зустрічатися з певними клінічними і морфологічними проявами туберкульозу. Приблизно в половині всіх випадків туберкульоз випереджає інші прояви СНІДу в середньому на 2 роки [11]. Виражене погіршення харчування, зменшення об'єму внутрішньо- і позаклітинної рідини, що відображають схильність до гіперметаболізму, розглядаються як характерна особливість хворих із поєднаною інфекцією [12].

Туберкульозні зміни у ВІЛ-позитивних хворих відрізняються частішим розвитком аденопатії внутрішньогрудинних і парааортальних лімфовузлів, міліарних горбкових висипань у легенях, наявністю інтерстиційних змін і утворенням плеврального випоту, при цьому рідше вражаються верхні відділи легенів, не так часто формуються порожнини розпаду і ателектази [1; 11; 12]. Нерідко у ВІЛ-інфікованих хворих замість міліарних висипань на рентгенограмах легенів виявлялися дифузні інфільтративні затемнення [14]. Показово, що ексудативний плеврит у ВІЛ-інфікованих хворих розвивався частіше, ніж у ВІЛ-негативних [5]. Позитивні реакції на ВІЛ відмічаються приблизно у 30 % хворих на туберкульозний плеврит, бага-

то в кого з них виявлялися і характерні зміни в нижніх відділах легенів [8]. Особливість СНІДу у хворих на туберкульоз легенів полягає в незвичайно злоякісному, клінічно тяжкому перебігу хвороби з блискавичним прогресуванням процесу в легенях, із схильністю до некротичних реакцій, розпаду тканини без утворення гранульом, із частим розвитком позалегевених форм туберкульозу [12], із тенденцією до генералізації та летальним результатом (через 4–6 міс, рідше 9–12 міс). При цьому протитуберкульозне лікування, як правило, не ефективне. Дисемінований туберкульоз, що вражає більше одного органа, виявляється у 87 % із них, майже завжди вражаються легені, селезінка, печінка, багато груп глибоких лімфатичних вузлів і кістковий мозок. Дуже характерним є розвиток менінгіту для ВІЛ-позитивних хворих. Крім того, спостерігається розвиток кандидозу, дерматитів і нейрофізіологічних відхилень у хворих із поєднаною інфекцією [15]. Поширеність уражень, схильність до дисемінації з множинними позалегевеними локалізаціями розглядаються як головні відмінні особливості туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих. У хворих на СНІД на пізніх стадіях найчастішим легеневиим ускладненням (80–85 %) є пневмоцистна пневмонія [14], а приєднання ще і туберкульозу спричинює ускладнення клінічної картини і злоякісне прогресування процесу в легенях із швидким летальним результатом [5]. Слід зазначити, що, за даними W. Rankow і співавт. [16], на пізніх стадіях СНІДу зміни в легенях мають атипичний характер, прогноз несприятливий [8]. Характерні ознаки пневмоцистної пневмонії в термінальній стадії СНІДу на фоні туберкульозу легенів: тривало зберігається підвищена до $39\text{--}40^\circ\text{C}$ температура на фоні активного протитуберкульозного лікування;

спостерігається значне схуднення до 10 кг за 2–3 міс; рідка, світла рясна (до 400 мл) пінява мокрота, що легко виділяється з легенів при кашлі; висока ШОЕ, лейкоцитоз до $20\text{--}10^9/\text{л}$. Рентгенологічна картина: в легенях на фоні верхньочасткової локалізації туберкульозу виявляються розсіяні інфільтрати, переважно в серединно-нижніх відділах легенів, які за короткий час (до 3 міс) перетворюються на множинні порожнини (з картиною «зруйнованих легенів»), що містять при секційному дослідженні незвичайний, жовто-зелений наліт. У мокроті МБТ однаково часто виявляють у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних хворих. Дуже характерним вважається значно частіший розвиток туберкульозної бактеріємії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6; 7; 11; 12]. Бактеріємія відмічалася при посівах крові у 71,4 % хворих на СНІД. Посіви крові та матеріали з кісткового мозку дозволили знайти МБТ у ВІЛ-інфікованих хворих без явних симптомів локального туберкульозу при обстеженні з приводу лихоманки неясного генезу.

Хіміотерапія

Останні інструкції Центру контролю захворюваності в США [10] передбачають проведення ВІЛ-інфікованим хворим на туберкульоз 6- або 9-місячних курсів інтенсивної терапії, що виявилися настільки ж ефективними, як і призначення протитуберкульозних препаратів протягом 12 міс. Достатньо показово, що зникнення МБТ з мокроти, за даними бактеріоскопії мазків мокроти, наставало в однакові терміни як у ВІЛ-позитивних, так і у ВІЛ-негативних хворих МБТ [9]. Рифабутин переносився хворими з поєднаною інфекцією значно краще, ніж рифампіцин. Найтяжчі побічні реакції у даної категорії хворих, аж до синдрому Стівенса — Джонсона з летальним результатом, відзначені при призначенні режимів, які включа-



ють лікування тіацетазоном [21]. Особливим аспектом лікування хворих на туберкульоз і СНІД є необхідність в одночасному призначенні антиретровірусних препаратів хворим з формами ВІЛ-інфекції, що далеко зайшли [12; 13]. Перспективними є імунологічні показники, що дозволяють прогнозувати швидкість прогресування ВІЛ-інфекції та можливість виникнення СНІДу [17]. До них належать:

- зниження рівня CD4-лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл;

- підвищення рівня альфамікроглобуліну більше ніж до 3 г/л у поєднанні з наявністю P24-антигену в сироватці крові;

- підвищення рівня неоптерину в крові та сечі;

- виявлення розчинного рецептора до інтерлейкіну-2 [18].

На жаль, більша частина перерахованих методів недоступна звичайним лабораторіям, бо для цього потрібні дорогі імпортовані реактиви та тест-системи [21]. В нашій країні широко використовуються дані серологічних досліджень [3]. К. Суворова і співавт. [1] встановили, що антитіла до ВІЛ з'являються у 90–95 % заражених протягом 3 міс після факту зараження, у 5–9 % — після 6 міс і у 0,5–1 % — у більш пізні терміни (після одного року). Найбільш ранній термін виявлення антитіл — через 2 тиж від моменту зараження. В термінальній фазі СНІДу кількість антитіл значно знижується, аж до їх зникнення (!) [16], тобто, як правило, спостерігається ВІЛ(-) реакція, що було підтверджено клінічними спостереженнями [13; 14]. Отже, метод визначення ВІЛ(+) реакції доцільно застосовувати для виявлення ВІЛ на ранніх стадіях інфекції. На пізніх стадіях СНІДу ці дослідження малоінформативні [15]. Всесвітня організація охорони здоров'я визначила групи ризику виникнення СНІДу, серед яких перші місця належать гомосексуалістам, наркоманам, і у 1993 р. переглянула критерії постановки діагнозу СНІДу при тяжких

формах пневмоцистної пневмонії (в плані відмежування останньої від фіброзно-кавернозного туберкульозу легенів) [4].

Лікування СНІДу, ВІЛ-інфекції та туберкульозу

Для лікування СНІДу і ВІЛ-інфекції у 1997 р. у практику був упроваджений перспективний метод, що називається «трі-терапія» [21], який образно визначається як «шлях до надії». За даними CAESAR, «трі-терапія», тобто комбінація з трьох препаратів: кріксивану, ретровіру і епівіру — є найефективнішим методом лікування СНІДу і ВІЛ-інфекції. Кріксиван (інлінавір) — сильний інгібітор протеази, який пригнічує ВІЛ, його поява у 1995 р. стала «проривом у медицині», оскільки у принципі міняє стратегію лікування СНІДу; спричинює зниження концентрації вірусу (ВІЛ) у крові та значне відновлення імунної системи за допомогою максимального пригнічення реплікації (відтворювання вірусу) [21]. За даними CAESAR, А. Г. Рахмановою [20], оптимальна схема лікування СНІДу з застосуванням «трі-терапії» така. Кріксиван призначають по 800 мг кожні 8 год, усього 2,4 г/добу, починаючи лікування при кількості лімфоцитів CD4 менше 300 клітин у 1 мм³, переносимість препарату добра. Кріксиван застосовують як основу комбінованої терапії в поєднанні з ретровіром (синонім — азидотимідин, зидовудин) і епівіром (синонім — ЗТС, ламівудин) — антиретровірусними засобами — інгібіторами зворотної транскриптази, які, проникаючи в інфіковану ВІЛ-клітину, блокують синтез провірусної ДНК, заміщаючи натуральні нуклеозиди під час її синтезу [21]. При розвитку стійкості ВІЛ до азидотимідину його можна замінити диданозином (ДД1), зальцитабіном (ДДС) або ставудином (ДЧТ) [20]. У результаті використання «трі-терапії» (кріксиван, ретровір, епівір) при СНІДі виявлено зниження смертності на 30–40 %,

стійке зниження концентрації ВІЛ-1 у крові («вірусне навантаження») покращувало імунну функцію зі збільшенням кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів у межах 100–500 клітин у 1 мл і зменшувало вірогідність прогресування хвороби. Вартість «трі-терапії» — висока (більше 1000 доларів щомісячно), але вона продовжує життя хворих і різко знижує потенційну небезпеку для оточуючих [14].

Лікування СНІДу ведуть одночасно з терапією туберкульозу легенів. Більшість дослідників вважає, що лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, у принципі, нічим не відрізняється від звичних режимів і проводиться за загальними правилами [11; 12]. Призначають класичне поєднання трьох препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід) звичними дозами [15]. При поширених процесах рекомендується і 4-й препарат — етамбутол. Терміни лікування — 6–9 міс, при неможливості призначити ізоніазид або рифампіцин терміни продовжуються до 12–18 міс. Призначення преднізолону в окремих випадках не протипоказане. За даними вітчизняних авторів [20; 21], при лікуванні туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД туберкулостатичні препарати повинні застосовуватися в кількості не менше 4–5 і доза препаратів повинна бути в 2 рази вищою, ніж у хворих без ВІЛ-інфекції [11]. Схема лікування включає два етапи. На 1-му — стаціонарне лікування із застосуванням 4 препаратів (ізоніазид 0,6–0,9 г, рифампіцин 450–600 мг, піразинамід 0,25 г 2–3 рази на день, етамбутол 800–1200 мг на день) протягом 4–6 міс; на 2-му етапі — амбулаторне лікування 2 препаратами (ізоніазид і рифампіцин або ізоніазид і етамбутол) ще 4–6 міс [20].

N. Vetter [20], E. Markt і співавт. [19] вказують на те, що у ВІЛ-інфікованих інтенсивна протитуберкульозна терапія звичайно давала добрий ефект, що підтверджують і інші автори



[10; 14; 19]. Проте традиційна терапія туберкульозу легенів у хворих у термінальній стадії СНІДу виявляється неефективною [15], оскільки хворі вмирають від інших інфекційних ускладнень СНІДу (частіше від пневмоцистної пневмонії).

Таким чином, із вищевикладеного випливає, що, вступаючи в ХХІ сторіччя, ми обтяжені проблемами епідемії СНІДу — «чуми ХХІ століття», туберкульозу і наркоманії молоді; вказані проблеми взаємопов'язані та взаємозумовлені, тому для їх розв'язання необхідна взаємодія суспільства в трьох напрямках: медичному, соціальному та юридичному.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П., Горбачева Э. С., Груздев В. М. Вероятность развития туберкулеза после инфекции // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 2. — С. 16-17.
2. Бектимиров Т. А. Гены микобактерий, индуцируемые во время хронического туберкулеза у мышей // Вопр. вирусологии. — 1990. — Т. 35, № 3. — С. 180-183.
3. Вильдерман А. М., Чебанова О. К. Роль массивности инфекции // Тер. архив. — 1991. — Т. 63, № 11. — С. 139-144.
4. ВОЗ. Серия «СПИД» (11). Глобальная стратегия борьбы со СПИДом. — Женева, 1994. — С. 18-19.
5. Волкова К. И. Краткосрочные режимы лечения рифампицином у лиц, инфицированных ВИЧ // Клин. медицина. — 1992. — № 3. — С. 64-66.
6. Волкова К. И., Кокосов А. Н. Возможность развития лекарственной устойчивости во время лечения туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ // Пульмонология. — 1997. — № 4. — С. 86-91.
7. Волкова К. И., Кокосов А. Н. Рекомендации по лечению латентной туберкулезной инфекции // Там же. — 1998. — № 3. — С. 6-13.
8. Волкова К. И., Кокосов А. Н. Использование рифампицина с пипразинамидом при лечении туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных // Клин. медицина. — 1998. — № 12. — С. 21-22.
9. Галло Р. К. «Полноценность» штамма МБТ // В мире науки. — 1987. — № 3. — С. 27-37.
10. Громыко А. И. Множественная лекарственная устойчивость у лиц с высоким риском развития туберкулеза // Профилактика ВИЧ-инфекции у наркоманов: Семинар Евробюро ВОЗ. — СПб., 1997. — С. 7-19.
11. Ерохин В. В., Елычанская М. П. Аллергия к туберкулину у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пробл. туберкулеза. — 1987. — № 5. — С. 63-70.
12. Ерохин В. В. Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания // Там же. — 1989. — № 7. — С. 76-78.
13. Ковалева С. И., Туганова В. Е. Степень опасности источника инфекции // Там же. — 1991. — № 6. — С. 73-74.
14. Козлов А. П. Роль иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 3-10.
15. Козлов А. П. Диагноз туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц; кожный туберкулезный тест // Там же. — № 2. — С. 7-8
16. Эффективность использования изониазида для лечения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных / А. В. Кравченко, О. Г. Юрин, Л. П. Алексеева и др. // Тер. архив. — 1996. — Т. 68, № 4. — С. 69-71.
17. Борьба с наркоманией, проблемы и перспективы / Под ред. Е. Г. Мартыничка. — Кишинев, 1990. — 115 с.
18. Наркевич М. И. Сравнение эффективности двух режимов профилактической терапии у ВИЧ-инфицированных лиц // СПИД, секс, здоровье. — 1997. — № 2 (22). — С. 31.
19. Наркевич М. И. Предупреждение ВИЧ и других инфекционных заболеваний среди наркоманов: Российско-американское совещание: Тез. докл. — СПб., 1997. — С. 7.
20. Наркевич М. И., Фролова О. П., Кочетков Н. К. Препараты, используемые для лечения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 76-79.
21. Островский В. А., Малин А. А. Интермиттирующая терапия, ее эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезной инфекцией // Там же. — С. 61-67.

УДК 616.248-053.2-07

О. К. Колоскова, Л. О. Безруков, О. В. Олійник

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ НАПАДУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Маркерами прогнозу першого нападу бронхіальної астми, за загальним визначенням [2; 8; 9], вважаються показники зовнішнього дихання, але визначити їх у дітей раннього ві-

ку не є можливим, що утруднює встановлення прогнозу нападу та самого захворювання в дітей даної вікової групи. Досить важливу роль у прогнозі нападу бронхіальної астми багато авторів відводять спадковій схильності до алер-

гічних захворювань [10–13]. Неприятливий перебіг нападу бронхіальної астми пов'язують також із наявністю у хворої дитини інших проявів алергії (алергічного риніту, atopічного дерматиту, екземи тощо) [3; 4; 14]. Несвоєчасне прогнозуван-

