

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2009, № 4

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ
И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**К 40-летию педиатрического факультета ВГМУ
и 20-летию Краевого клинического центра
по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями**



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

УДК 616-002.5:[616.981.3:578.828.6]-085.281.8-036.7

С.А. Сотниченко¹, Л.Ф. Скляр², Е.В. Маркелова²¹ Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД (690016 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50),² Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ***Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, цитокины.*

Изучали клинические и иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом, у 40 больных на разных стадиях заболевания с учетом антиретровирусной терапии. Группой сравнения служили 50 пациентов, страдавших ВИЧ-инфекцией без туберкулеза. Состояние иммунной системы оценивали по общему числу Т-лимфоцитов и их субпопуляций, содержанию фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и их растворимых рецепторов в сыворотке крови. Полученные результаты свидетельствуют об иммунодефиците Т-клеточного типа на всех стадиях ВИЧ-инфекции. Гиперцитокинемия коррелировала с тяжестью персистирующей инфекции. Разнонаправленная динамика уровня растворимых рецепторов цитокинов при ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом и без него, в условиях антиретровирусной терапии позволяет разработать дополнительные критерии к ее назначению и оценке эффективности.

В настоящее время туберкулез является одной из ведущих причин смерти людей, зараженных ВИЧ [2, 7]. Россия в 2000 г. вошла в число стран с наиболее высокой заболеваемостью туберкулезом [1, 7]. Развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных является одной из наиболее актуальных проблем последнего десятилетия. В России важность этих двух инфекций возросла за последние 4–5 лет, что связано как с ростом заболеваемости туберкулезом, так и со стремительным увеличением масштабов пандемии ВИЧ-инфекции [2, 4]. Указанные обстоятельства существенно повышают здесь вероятность возникновения сочетанной патологии, являющейся одной из наиболее актуальных проблем последнего десятилетия. Огромную роль в лечении ВИЧ-инфекции играет антиретровирусная терапия (АРВТ), благодаря которой увеличилась продолжительность жизни больных и улучшилось ее качество [7, 8]. В последние годы появились работы, посвященные особенностям туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [3–5, 7, 8]. Однако остаются неизученными клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом, в зависимости от ее стадии, времени диагностики туберкулеза и лечения.

Цель исследования — анализ эффективности АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, на разных стадиях заболевания с учетом клинико-иммунологических параметров.

Материал и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 90 пациентов, получавших АРВТ: 40 больных с ВИЧ-ассоциированным туберку-

лезом (1-я группа) в возрасте от 19 до 53 лет (в среднем $27,3 \pm 3,3$ года, 85% мужчин) и 50 больных с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (2-я группа) от 20 до 55 лет (в среднем $26,3 \pm 4,8$ лет, 80% мужчин). В контрольную группу вошли 50 практически здоровых лиц того же возраста и пола. У всех больных, включенных в 1-ю группу, туберкулез выявлен на фоне ВИЧ-инфекции, показания для назначения АРВТ появились во время противотуберкулезного лечения. Давность инфицирования ВИЧ, определяемая периодом времени с момента появления фактора риска, составляла от 5 до 7 лет. У 10% больных определить время инфицирования не представлялось возможным. В 85,6% случаев инфицирование происходило парентеральным путем. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании эпидемиологических и клинических данных и подтверждался серологическим исследованием с помощью иммуноферментного анализа, иммунного блотинга с использованием тест-систем New Lov Blot («Био-Рад») в соответствии с классификацией В.И. Покровского [2] по стадиям заболевания (табл. 1). Состояние иммунной системы изучали по общему числу Т-лимфоцитов и их субпопуляций в соответствии с кластерами дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD) CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺. Идентификацию выполняли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител фирмы IO test (США). Также определяли содержание фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкина-6 (IL-6) и их растворимых рецепторов — SRp55 TNF α (I типа), SRp75 TNF α (II типа), SR IL-6 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R&D Diagnostics Inc. (США). Для этого периферическую кровь (5 мл) забирали шприцем из локтевой вены, центрифугировали при 3000 об./мин на холоде в течение 10 мин. Сыворотку разливали по 0,5 мл в эпиндорфы, замораживали и хранили до использования при -76°C . Исследования крови проводили до

Таблица 1
Стадии ВИЧ-инфекции на момент назначения АРВТ

Стадия	Кол-во пациентов			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
IVБ	11	12,2	18	20,0
IVВ	29	32,2	32	35,6
<i>Всего:</i>	40	44,4	50	55,6

лечения ВИЧ-инфекции и в динамике через три месяца от ее начала.

Диагноз туберкулеза устанавливался на основании комплексного клинико-рентгенологического, бактериоскопического и бактериологического исследования. Преобладали инфильтративные (17 пациентов) и диссеминированные (13 пациентов) формы. Очаговый туберкулез обнаружен у 10 больных. Большинство наблюдений диссеминированного туберкулеза (9), а также 2 случая инфильтративного туберкулеза легких приходились на позднюю, IVB, стадию ВИЧ-инфекции. Все пациенты получали специфическую противотуберкулезную терапию в соответствии со стандартными режимами, утвержденными приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

В большинстве случаев (65%) применялись 4–5 препаратов, в число которых входили рифампицин, стрептомицин, изониазид, этамбутол, пипразинамид, канамицин, фтивазид, ципрофлоксацин. 20% больных получали 3 противотуберкулезных препарата. Как правило, курс интенсивной химиотерапии составлял 2–3 месяца с продолжением химиотерапии двумя-тремя препаратами до 4–12 мес. Больным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом АРВТ проводилась на фоне противотуберкулезного лечения в соответствии с существующими рекомендациями [2]. АРВТ назначалась по совокупности клинико-иммунологических показаний (уровень CD4⁺-лимфоцитов ниже 350 кл./мкл и наличие вторичных заболеваний) и включала в себя препараты первой линии по рекомендуемым схемам. При этом у большинства больных (65,1%) уровень вирусной нагрузки составлял более 60 000 копий/мл.

Основной целью АРВТ являлась максимальная и длительная супрессия репликации ВИЧ, восстановление и сохранение функции иммунной системы и вследствие этого отсутствие прогрессирования заболевания и продление жизни. АРВТ включала в себя препараты первой линии: 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, или фосфазид и ламивудин, или диданозин) и один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ифавиренц или невирапин) или из группы ингибиторов протеазы (лопинавир/ритонавир, или нелфинавир, или атазанавир) [2]. При назначении учитывали сведения о взаимодействии антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов с ингибиторами протеаз (индинавир, нелфинавир, лопинавир/ритонавир) и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (невирапин), которые могли привести к усилению токсичности противотуберкулезных и неэффективности противовирусных препаратов. Выбор терапевтической тактики также зависел от глубины поражения иммунной системы. При количестве CD4⁺-клеток менее 200 в мкл в пер-

вую очередь начинали лечение туберкулеза. В терапевтическую схему включали рифабутин или стрептомицин, а не рифампицин. АРВТ подключали сразу после того, как переносимость противотуберкулезных средств становилась удовлетворительной. При количестве CD4⁺-клеток от 200 до 350 в мкл у больных туберкулезом начинали с лечения туберкулеза, а АРВТ подключали через 2 мес. При количестве CD4⁺-клеток более 350 в мкл при легочных формах начинали лечение туберкулеза и проводили мониторинг числа CD4⁺-лимфоцитов, АРВТ начинали на основании общих показаний.

Результаты исследования обрабатывались с использованием программы «Биостат». Проверку нормальности выборок проводили с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также критериев χ^2 и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении переменных проверку гипотезы о равенстве выборочных средних выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Наиболее распространенными клиническими проявлениями у пациентов в 1-й и 2-й группах до назначения АРВТ были лихорадка (85 и 88% случаев), слабость (90 и 84% случаев), персистирующая генерализованная лимфаденопатия (37,5 и 44% случаев) и нарушения сна (87,5 и 80% случаев). Артралгии беспокоили половину больных как с сочетанной, так и с моноинфекцией. Поражения респираторного тракта имели преимущественное распространение среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, и проявлялись продуктивным кашлем в 77,5% случаев (против 38% у пациентов 2-й группы) и одышкой в 67,5% случаев (против 24% у пациентов 2-й группы). Физикальные изменения в легких в виде ослабления дыхания и хрипов обнаружены в 77,5 и 32% случаев соответственно.

На фоне АРВТ у большинства больных обеих групп к третьему месяцу значительно улучшилось самочувствие, реже отмечались астеновегетативный и бронхолегочный синдромы, произошло снижение потери веса и числа грибковых и вирусных поражений кожи и слизистых оболочек (рис.). У 25 пациентов 1-й группы (62,5%) новые оппортунистические заболевания не регистрировались. В течении туберкулезного процесса наблюдалось клиническое и рентгенологическое улучшение. Только в 3 случаях (7,5%) динамики не зарегистрировано – клинико-рентгенологическая картина туберкулеза не изменилась, регистрировались рецидивы кандидоза ротоглотки, гнойные инфекции кожи (не исключено, что эти процессы были связаны с внутривенным

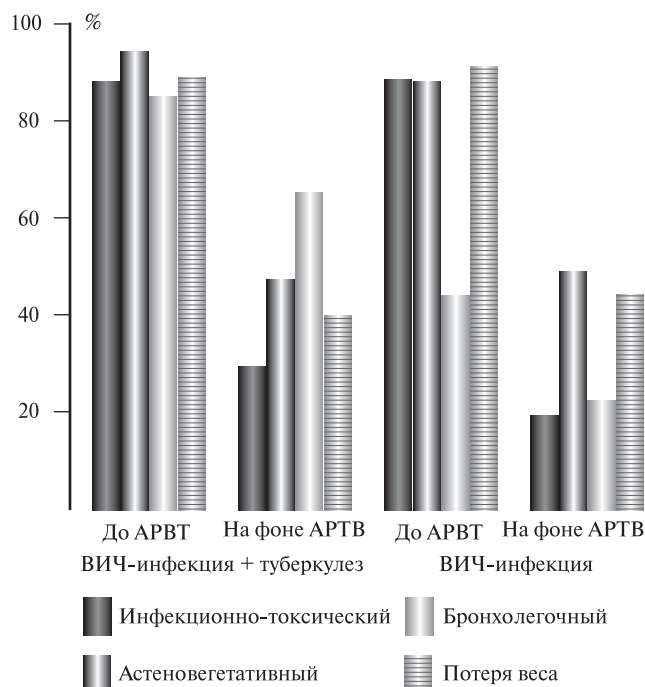


Рис. Основные клинические синдромы ВИЧ-инфекции на фоне (через 3 мес.) АРВТ.

употреблением наркотических препаратов). Ухудшение течения туберкулезного процесса отмечено у 12 человек (30%) – развились более тяжелые формы – диссеминация, фиброзно-кавернозные и внелегочные поражения (туберкулезный менингит, лимфаденит, перитонит). Из последней подгруппы умерли 7 пациентов: в течение 1 мес. от начала лечения – 2, от 1 до 3 мес. – 2 и через 3 мес. – 3. Причинами смерти при сочетанной патологии явились внелегочные туберкулезные поражения, СПИД, туберкулез легких. Из 2-й группы только у 5 пациентов (10%) регистрировались рецидивы кандидоза ротоглотки, мочевыводящих путей. 4 больных (8%) умерли на протяжении от 1 до 3 мес. (сепсис, бактериальный менингоэнцефалит, распространенный кандидоз, кахексия).

Побочные эффекты АРВТ (анорексия, тошнота, повышение активности ферментов цитолиза печени и тимоловой пробы) не противоречили положениям инструкции применения. При этом наибольшие проявления диспептических расстройств наблюдались у пациентов с сочетанной патологией, что составляло 57,5% случаев против 32% у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза. Это, вероятно, связано с более выраженной лекарственной нагрузкой при лечении сочетанной инфекции. Проводилась симптоматическая терапия, направленная на купирование побочных явлений с использованием гепатопротекторов (эссенциале, карсил, гептрал и т.д.), что позволило не менять схемы АРВТ.

На фоне АРВТ у больных 1-й группы через 3 месяца от ее начала наблюдалось статистически значимое увеличение средних показателей общего количества лейкоцитов и лимфоцитов (табл. 2). Абсолютное количество CD4⁺-клеток увеличилось на фоне лечения в 3 раза, уровень цитотоксических лимфоцитов вырос в 1,7 раза. Иммунорегуляторный индекс имел тенденцию к увеличению (0,47±0,1 против 0,33±0,09, p>0,05). При этом содержание CD4⁺-лимфоцитов (ниже 0,2×10⁹/л) до лечения зарегистрировано у 72,5% больных. На фоне АРВТ у 92,5% больных этот показатель поднялся выше 0,3×10⁹/л. До лечения у 71,7% больных уровень вирусной нагрузки был 2,7×10⁵±1,9×10³ коп./мл (с максимумом до 3,2×10⁵ коп./мл). Через 3–6 мес. АРВТ в 90% случаев вирусная нагрузка была менее 500 коп./мл, а в остальных она находилась в пределах 1000–2000 коп./мл.

Аналогичные результаты получены во 2-й группе. До назначения терапии у 41% больных наблюдалось снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов ниже 0,2×10⁹/л. На фоне АРВТ в 82,5% наблюдений этот показатель поднялся выше 0,3×10⁹/л. Зафиксировано также статистически значимое увеличение коэффициента CD4⁺/CD8⁺ (0,60±0,06 против 0,42±0,05, p<0,05). У 57,8% больных вирусная нагрузка до терапии была

Таблица 2

Показатели иммунитета и вирусной нагрузки у больных, получавших АРВТ в динамике

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до АРВТ	на фоне АРВТ ²	до АРВТ	на фоне АРВТ ²
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,31±0,42	3,32±0,21	2,55±0,33	3,93±0,12
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,91±0,11	1,93±0,18	0,94±0,12	1,63±0,13
Лимфоциты, %	27,90±3,67	42,11±1,5	23,21±2,51	32,13±1,51
CD4 ⁺ -клетки, 10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,45±0,04	0,17±0,06	0,54±0,06
CD4 ⁺ -клетки, %	12,30±1,88	24,20±3,55	18,11±2,31	28,1±2,11
CD8 ⁺ -клетки, 10 ⁹ /л	0,77±0,02	1,16±0,03	0,64±0,07	0,88±0,07
CD8 ⁺ -клетки, %	57,10±4,88	58,12±5,89 ³	48,96±3,66	52,31±3,21 ³
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,33±0,09	0,47±0,12	0,42±0,05	0,60±0,06
ВН ¹ , копий/мл	269900±8900	1300±600	257120±71011	550±40

¹ Вирусная нагрузка

² Через 3 месяца.

³ Статистически значимых различий с показателем до АРВТ не обнаружено.

Таблица 3

Иммунные показатели у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ

Показатель	Контроль	Срок	1-я группа, стадия заболевания		2-я группа, стадия заболевания	
			IVB	IVB	IVB	IVB
TNF α , пг/мл	0,95 \pm 0,32	До лечения	39,62 \pm 15,03	49,70 \pm 17,25	44,32 \pm 16,15	50,40 \pm 4,28
		Через 3 мес.	60,83 \pm 5,34	74,97 \pm 5,00	56,20 \pm 3,28	62,61 \pm 14,36
		Pw ¹	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
SRp55 TNF α , пг/мл	390,11 \pm 38,04	До лечения	640,82 \pm 30,00	794,90 \pm 20,30	794,50 \pm 42,40	700,00 \pm 40,52
		Через 3 мес.	1345,60 \pm 387,20	2419,40 \pm 90,33	1025,50 \pm 150,80	1708,20 \pm 107,50
		Pw ¹	<0,03	<0,02	<0,05	<0,02
SRp75 TNF α , пг/мл	2673,36 \pm 58,00	До лечения	10084,32 \pm 966,40	11963,72 \pm 586,00	6700,90 \pm 986,50	9743,20 \pm 264,30
		Через 3 мес.	11426,44 \pm 438,30	13446,41 \pm 347,21	5121,30 \pm 436,00	7422,50 \pm 342,40
		Pw ¹	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
IL-6, пг/мл	1,99 \pm 0,53	До лечения	29,31 \pm 7,60	35,18 \pm 9,16	9,37 \pm 2,80	30,41 \pm 8,61
		Через 3 мес.	25,11 \pm 9,71	29,57 \pm 18,40 ²	4,58 \pm 5,02	14,61 \pm 7,93
		Pw ¹	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
SR IL-6, пг/мл	3120,00 \pm 18,00	До лечения	4682,70 \pm 308,40	4572,31 \pm 381,20	2336,70 \pm 128,10	2606,21 \pm 152,50
		Через 3 мес.	2238,70 \pm 484,80 ²	1011,60 \pm 180,70	1301,40 \pm 426,20	1488,70 \pm 489,40
		Pw ¹	<0,05	<0,02	<0,02	<0,05
CD4 ⁺ , %	38,50 \pm 0,90	До лечения	22,60 \pm 1,70	26,70 \pm 2,50	21,70 \pm 1,70	14,90 \pm 2,80
		Через 3 мес.	30,00 \pm 3,10	33,56 \pm 2,20	28,00 \pm 1,10	23,56 \pm 2,50
		Pw ¹	<0,02	<0,05	<0,02	<0,05

¹ Статистическая достоверность различий на фоне терапии (критерий Вилкоксона).

² Статистически значимых различий с контролем не обнаружено.

2,5 \times 10⁵ \pm 4,1 \times 10³ (с максимумом до 5,5 \times 10⁵ коп./мл). На фоне АРВТ через 3–6 мес. у всех больных она стала менее 500 коп./мл.

Корреляционный анализ между уровнем CD4⁺-лимфоцитов и величиной вирусной нагрузки в 1-й и 2-й группах до АРВТ показал наличие сильной обратной зависимости у больных с IVB стадией ВИЧ-инфекции ($r=-0,72$ и $r=-0,62$ соответственно). Можно предположить, что у больных с сочетанной инфекцией уменьшение количества CD4⁺-клеток, играющих ключевую роль в противотуберкулезном иммунитете, и их функциональная неполноценность сопровождаются усиленным размножением в легких микобактерий и диссеминацией туберкулеза. Наряду с этим микобактерии и их продукты активируют размножение ВИЧ.

На фоне АРВТ через 3 мес. наблюдалась тенденция к увеличению содержания CD4⁺-клеток у всех пациентов на стадиях IVB и IVB (табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Несмотря на оптимизм, обусловленный повышением абсолютных количеств CD4⁺-лимфоцитов в результате АРВТ, очевиден факт, что увеличение их количества еще не доказывает нормализацию ВИЧ-специфического иммунного ответа, утраченного на ранних сроках инфицирования [9]. Кроме того, ослабление антигенспецифического ответа у ВИЧ-инфицированных часто сопровождается потерей способности лимфоцитов к пролиферации и синтезу цитокинов в ответ на неспецифическую стимуляцию (митогены, аллоантигены и пр.), что является фактором, вызы-

вающим развитие СПИД-ассоциированного комплекса и оппортунистических инфекций [11]. При изучении динамики цитокинов через 3 мес. АРВТ было установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза существенной динамики показателей уровня TNF α не зафиксировано, тогда как у больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, уровень этого цитокина имел тенденцию к увеличению, но статистически значимо был отличен от показателей до лечения только в IVB стадии. Это, вероятно, обеспечивало увеличение функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов в противовирусном и антибактериальном иммунитете, в то время как у пациентов с IVB стадией ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, различий в показателях TNF α до и после лечения не установлено.

Известно, что присутствие TNF α – обязательное условие образования гранулемы. Этот цитокин продуцируется CD4⁺-лимфоцитами и моноцитами. Увеличение продукции TNF α установлено в разных моделях гранулематозного воспаления, в т.ч. при туберкулезе. TNF α стимулирует синтез эндотелиальными клетками мощного хемокина MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), обладающего хемотаксической активностью и способствующего миграции моноцитов к месту гранулематозного воспаления [6, 10].

Действие TNF α на клетки опосредуется специфическими рецепторами. Как уже отмечалось, в настоящее время идентифицированы два типа его

рецепторов [12]. Рецепторы TNF α I типа с молекулярной массой 55 кД экспрессируются почти всеми типами клеток и опосредуют главным образом воспалительные и цитотоксические эффекты цитокина. Рецепторы TNF α II типа с молекулярной массой 75 кД экспрессируются преимущественно клетками крови, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвуют в реализации пролиферативных процессов. Как свидетельствуют наши исследования, несмотря на значительное повышение уровня этих рецепторов по сравнению с нормой во всех группах больных, уровень SRp75 TNF α снижался через 3 мес. у больных ВИЧ-инфекцией в IVB стадии, тогда как у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом не изменялся. Уровень рецептора SRp55 TNF α в группе больных с ВИЧ-инфекцией IVB, ассоциированной с туберкулезом, на фоне лечения в 3,5 раза превысил значения до лечения (2419,40 \pm 90,33 против 794,90 \pm 20,30 пг/мл), в то время как у пациентов с аналогичной стадией ВИЧ-инфекции без туберкулеза – в 2,5 раза (1708,20 \pm 107,50 против 700,00 \pm 40,52 пг/мл), что свидетельствует о выраженном шеддинге TNF α в условиях АРВТ и может вести к изменению его цитотоксических и проапоптотических эффектов. Циркулирующий SRp55 TNF α может играть важную роль в качестве эндогенного модулятора активности TNF α при ВИЧ-инфекции, а также индуктора синтеза соответствующих провоспалительных медиаторов лимфоцитарного (интерлейкин-2, γ -интерферон) и макрофагального (интерлейкины 1, 6, 8 и др.) происхождения. Вероятно, редкие формы туберкулезного процесса на фоне ВИЧ-инфекции, характеризующиеся фиброзом и капсуляцией туберкулем, связаны с иммунодефицитом и утратой способности организма формировать туберкулезную гранулему со специфической клеточной трансформацией и соединительно-тканевыми изменениями, тем самым способствуя диссеминации и генерализации туберкулеза. Содержание IL-6 у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на фоне АРВТ имело недостоверную тенденцию к снижению во всех стадиях заболевания, в то время как во 2-й группе этот показатель снижался почти в 2 раза. Параллельно уровень SR IL-6 в 1-й группе по мере лечения снижался и в большей степени – в IVB стадии ВИЧ-инфекции. У пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза также наблюдалось снижение этого показателя через 3 мес. АРВТ.

Таким образом, увеличение содержания CD4⁺-клеток в большей степени при IVB стадии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на фоне АРВТ способствует своевременному и успешному лечению. При этом снижение количества и повреждение CD4⁺-клеток у больных с сочетанной инфекцией приводит к диссеминации туберкулеза. Разнонаправленная динамика уровня растворимых рецепторов цитокинов в условиях АРВТ позволяет разработать дополнительные критерии как показаний к назначению, так и к оценке ее эффективности.

Литература

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. СПб.: Питер, 2003. 368 с.
2. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 128 с.
3. Макашева Е.В., Морозова Е.В., Иванова Н.И. и др. Результаты иммунологического контроля ВИЧ-положительных пациентов. Иммунологические маркеры, исследуемые для характеристики и прогноза течения ВИЧ-инфекции в Кемеровском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями // Иммунология. 2007. Т. 28, № 3. С. 132–134.
4. Растворов А.А., Шарапова И.М., Скороходова Н.О., Гусарова А.Ю. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез в Запорожской области // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. 2007. № 1. С. 72–76.
5. Сахарова И.Я., Алешина Г.М., Вишневикий Б.И. Показатели иммунитета и жизнеспособность микобактерий туберкулеза при инфильтративном туберкулезе легких // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3–5. С. 333–334.
6. Смольникова М.В., Прокофьев В.Ф., Сизякина Л.П. Аллельные варианты генов IL-4, IL-10 и TNF α при ВИЧ-инфекции // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 1. С. 29–32.
7. Сячина Е.А., Плотникова Ю.К., Передельская Г.И. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Журнал инфекционной патологии. 2003. Т. 10, № 4. С. 102–103.
8. Хонина Л.Б., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 2000. № 1. С. 30–32.
9. Borrow P., Evans C., Oldstone M. Virus-induced immunosuppression: immune system-mediated destruction of virus-infected dendritic cells results in generalized immune suppression // S. Virol. 2005. Vol. 65, No. 2. P. 1059–1070.
10. De Martino M., Rossi M.E. Different meaning of CD38 molecule expression on CD4 cells of children perinatally infected with HIV type 1 infection surviving longer than five years // Pediatr. Res. 2006. Vol. 43. P. 752–758.
11. Ferbas J. Perspectives on the role of CD8⁺ cell suppressor factors and cytotoxic T lymphocytes during HIV infection // AIDS Res. Hum. Retrovir. 2007. Vol. 14, suppl. 2. P. 153–160.
12. Saile Mih B., Ramadori F. J. Apoptosis // Mediana Viral Join. 2003. Vol. 69, No. 1. P. 50–58.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

EFFICIENCY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

S.A. Sotnichenko¹, L.F. Sklyar², E.V. Markelova²

¹ Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS (50 Borisenko St. Vladivostok 690016 Russia), ² Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The paper provides researches of clinical and immunological features of HIV-infection associated with tuberculosis diagnosed in 40 patients at various stages of this disease with allowance for antiretroviral therapy. The control group was inclusive of 50 patients having HIV-infection without tuberculosis. The immune system state was evaluated in accordance with total number of T-lymphocytes and their subsets, content of tumour-a necrosis factor, interleukin-6 and their soluble receptors in blood serum. The findings give evidence of T-cell immune deficiency at all stages of HIV-infection. Hypercytokinemia was in correlation with the severity of persistent infection. Multidirectional dynamics in the level of cytokine soluble receptors in the presence of HIV-infection both associated with tuberculosis and without it in the conditions of antiretroviral therapy allow developing additional criteria for its prescription and efficiency evaluation.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, cytokines.

УДК 616.981.3:578.828.6]-085.281.8-053.2

В.Н. Лучанинова¹, В.Н. Рассказова², Г.Н. Бондарь¹, В.П. Иващенко², В.И. Колесников¹, М.Е. Рассказова¹, Л.М. Шиндина²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2);

² Детская городская клиническая больница № 3 (690063 г. Владивосток, ул. Приморская, 6)

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕАЛИЗОВАННЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ВИЧ-КОНТАКТОМ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: перинатальная ВИЧ-инфекция, клиника, морфология, лечение.

Наблюдали 96 детей в возрасте от 1 месяца до 7 лет с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Перинатальная ВИЧ-инфекция диагностирована 18 детям (18,8%) после достижения возраста 18 месяцев. Значимыми факторами, определяющими прогноз развития и тяжесть течения ВИЧ-инфекции у детей, оказались отягощенный перинатальный анамнез (наркомания, алкоголизм, вирусный гепатит), эффективность пренатальной профилактики, раннее назначение антиретровирусного лечения, рецидивирующие тяжелые респираторные инфекции и выраженные проявления дерматита. Эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии по стандартным и альтернативным схемам составила более 80%. Структура причин смерти у детей с ВИЧ-инфекцией на собственном материале совпадает с общероссийской статистикой.

По данным экспертов ВОЗ, в мире из 30,2 млн людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), 3,8 млн составляют дети [1, 3, 5, 6]. В России от матерей, инфицированных ВИЧ, родилось 11422 ребенка, что составляет 3,7% от общего количества заболевших [3, 4]. Рост числа заболевших, отсутствие эффективных средств лечения и специфической профилактики, а также социальные последствия заболевания позволяют отнести эту проблему к числу наиболее актуальных.

Цель исследования: выявить закономерности, определяющие прогноз и тяжесть течения ВИЧ-инфекции у детей, на основе изучения анамнестических, клинических, иммунологических и патоморфологических особенностей развития болезни.

Материал и методы. Под нашим наблюдением с октября 2002 г. в краевом отделении для детей от ВИЧ-инфицированных матерей ДГКБ № 3 Владивостока находилось 96 детей в возрасте от 1 месяца до 7 лет с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Диагноз «Перинатальная ВИЧ-инфекция» установлен 18 детям (18,8%) после достижения возраста 18 месяцев. Верификация диагноза проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами диагностики ВИЧ-инфекции у детей: определение антител класса иммуноглобулина G к ВИЧ-иммуноглобулинам методом иммунного блоттинга, ВИЧ ДНК – методом полимеразной цепной реакции, РНК ВИЧ в плазме («вирусная нагрузка»), количество Т-лимфоцитов в динамике. Иммунодиагностика осуществлялась посредством метода про-

точной цитометрии. Всем пациентам проводились клинический и биохимический анализы крови. Из 18 больных у 8 установлена 1-я иммунологическая категория (нет иммуносупрессии), у 7 – 2-я иммунологическая категория и у 3 – 3-я иммунологическая категория (согласно классификации клинических категорий: Атланта, 1994). Иммунологические категории определялись на основе количества и процентного содержания Т-лимфоцитов CD4⁺ (CD – Cluster of Differentiation). Согласно классификации клинических категорий, категория А диагностирована у 6, категория В – у 5 и категория С – у 4 больных. В категории N (без клинических проявлений) находились 3 ребенка.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. В исследуемой группе родители всех детей имели отягощенный социальный анамнез (наркомания, алкоголизм, вирусный гепатит). Важно отметить, что у 14 из 18 матерей детей с реализованным ВИЧ-контактом определялись вирусные гепатиты С, В, В+С – в сравнении с нереализованным контактом в 1,8 раза чаще (рис. 1). У 16 из 18 этих женщин встречались заболевания, передающиеся половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз). Все дети рождались незрелыми с признаками внутриутробной гипотрофии, анемии и неврологическими нарушениями.

Динамическое наблюдение показало, что у 100% детей, независимо от клинико-иммунологической категории заболевания, отмечалась гепатоспленомегалия, в 46% случаев – генерализованная полилимфоаденопатия, в 64 и 32% случаев – задержка физического и нервно-психического развития соответственно. У 70% детей выявлены повышенные титры антител к хламидиям, цитомегаловирусу и вирусу герпеса, у 65% – к вирусу Эпштейна–Барр, у 82% – к вирусам гепатита В и С.

В клинической картине преобладали респираторный и инфекционный синдромы с локализованными гнойными очагами, а также синдром трофических расстройств, герпетическое поражение кожи и ВИЧ-ассоциированный дерматит. В структуре острой бронхолегочной патологии лидировали пневмонии (63%). При этом титры собственной условно-патогенной флоры увеличивались в 2 раза. Пневмонии имели торпидное течение, сопровождаясь гнойными отитами (14%), гнойными конъюнктивитами (66%), тубоотитами (92%) хламидийной, стафилококковой и стрептококковой этиологии. Острые респираторные заболевания

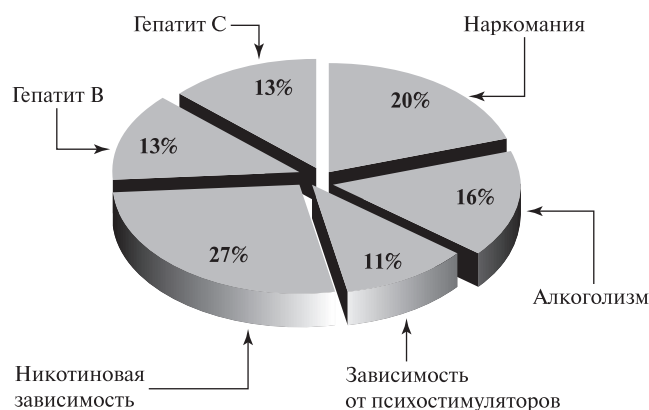


Рис. 1. Антенатальные факторы риска развития ВИЧ-инфекции у детей ВИЧ-инфицированных матерей.

протекали с бронхообструктивным синдромом, длительным приступообразным кашлем, выраженными симптомами интоксикации и скудной аускультативной картиной. Течение кожного синдрома отличалось распространенным тяжелым гнойным процессом протейной, грибковой, стафилококковой и стрептококковой этиологии. Синдром трофических расстройств у большей части детей сопровождался белково-энергетической недостаточностью 2–3-й степени (рис. 2).

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используются три класса противоретровирусных препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы вирусной протеазы. Специфическая высокоактивная антиретровирусная терапия назначалась в соответствии с известными методическими рекомендациями [2]. В лечении применялись следующие схемы (в возрастных дозах из расчета на килограмм массы тела):

- 1) два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов (зидовудин и диданозин) и один из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (невирапин);
- 2) два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин и ламивудин) и один препарат из группы ингибиторов протеазы (нельфинавир).

В катмнезе через шесть месяцев антиретровирусной терапии отмечено увеличение $CD4^+$ -лимфоцитов на 43% в группе детей со второй иммунной категорией и на 23% — у ребенка с тяжелой (третьей) иммунной категорией. Также было зарегистрировано снижение числа копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы более чем в 1 млн раз, уменьшение размеров печени и селезенки у 82,8% детей и нормализация биохимических показателей в 36,4% случаев. Частота респираторных заболеваний снизилась в 3,2 раза. Полученные данные позволяют высоко оценить эффективность антиретровирусной терапии и рекомендовать ее дальнейшее применение у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

На сегодняшний день 4 ребенка не получают лечения в связи с отсутствием клинико-иммунологических показаний, 8 больных получают стандартную

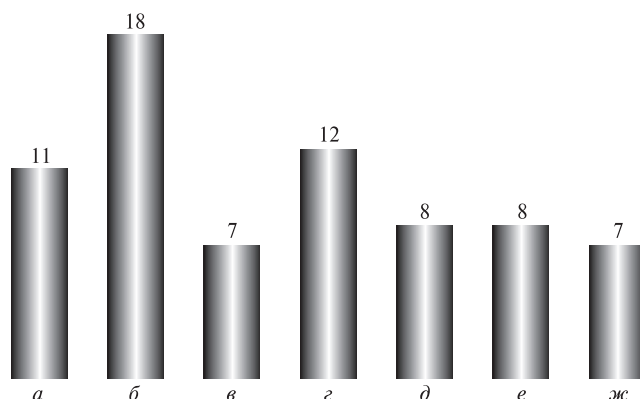


Рис. 2. Основные клинические симптомы у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, абс.

а — рецидивирующие инфекции дыхательных путей; б — полилимфоадения; в — дерматит; г — гепатоспленомегалия; д — сидеропенический синдром; е — белково-энергетическая недостаточность 2–3 ст., ж — отит.

схему терапии по протоколу № 1 и 4 — альтернативную по протоколу № 2, один ребенок умер. Клиническое и иммунологическое улучшение отмечено у 7 человек, в 1 случае эффекта от лечения не получено. В последнем наблюдении двукратно менялась схема лечения, но в связи с резистентностью к препаратам, высокой иммуносупрессией (уровень $CD4^+$ — 4%) и выраженными побочными эффектами антиретровирусная терапия была отменена.

При патолого-анатомическом исследовании аутопсийного материала 9 детей (1 ребенок из нашего отделения), умерших в терминальной стадии ВИЧ-инфекции в возрасте от 1 месяца до 17 лет, обнаружены как истощение, так и гиперплазия лимфоидной ткани, акцидентальная трансформация тимуса II–IV фазы, очаги экстрамедуллярного эритромиелома с эозинофилией, гипермиелопоэз красного костного мозга с аномалией гранулоцитов типа Пельгера–Хьюета. Во всех наблюдениях полиорганная недостаточность морфологически была документирована общим истощением, паренхиматозной дистрофией внутренних органов, множественными расстройствами микроциркуляции. В трети наблюдений обнаружены дистрофические изменения в надпочечниках и миокардиодистрофия, в почках — гидрорический и очаговый некротический нефроз. В 5 случаях выявлено повреждение печени в виде хронического вирусного гепатита В и С, портального фиброза и эритромиелобластоза. Кроме того, отмечались неспецифический энцефалит, серозно-десквамативный энтероколит. В качестве причин смерти определены пневмоцистная пневмония с кандидомикозом слизистых оболочек и пневмомикозом, как сопутствующая или фоновая патология — артрогрипоз и гидроцефалия (рис. 3).

Заключение

Таким образом, значимыми факторами, определяющими прогноз развития и тяжесть течения ВИЧ-инфекции у детей, являются отягощенный перинатальный анамнез (наркомания, алкоголизм, вирусный

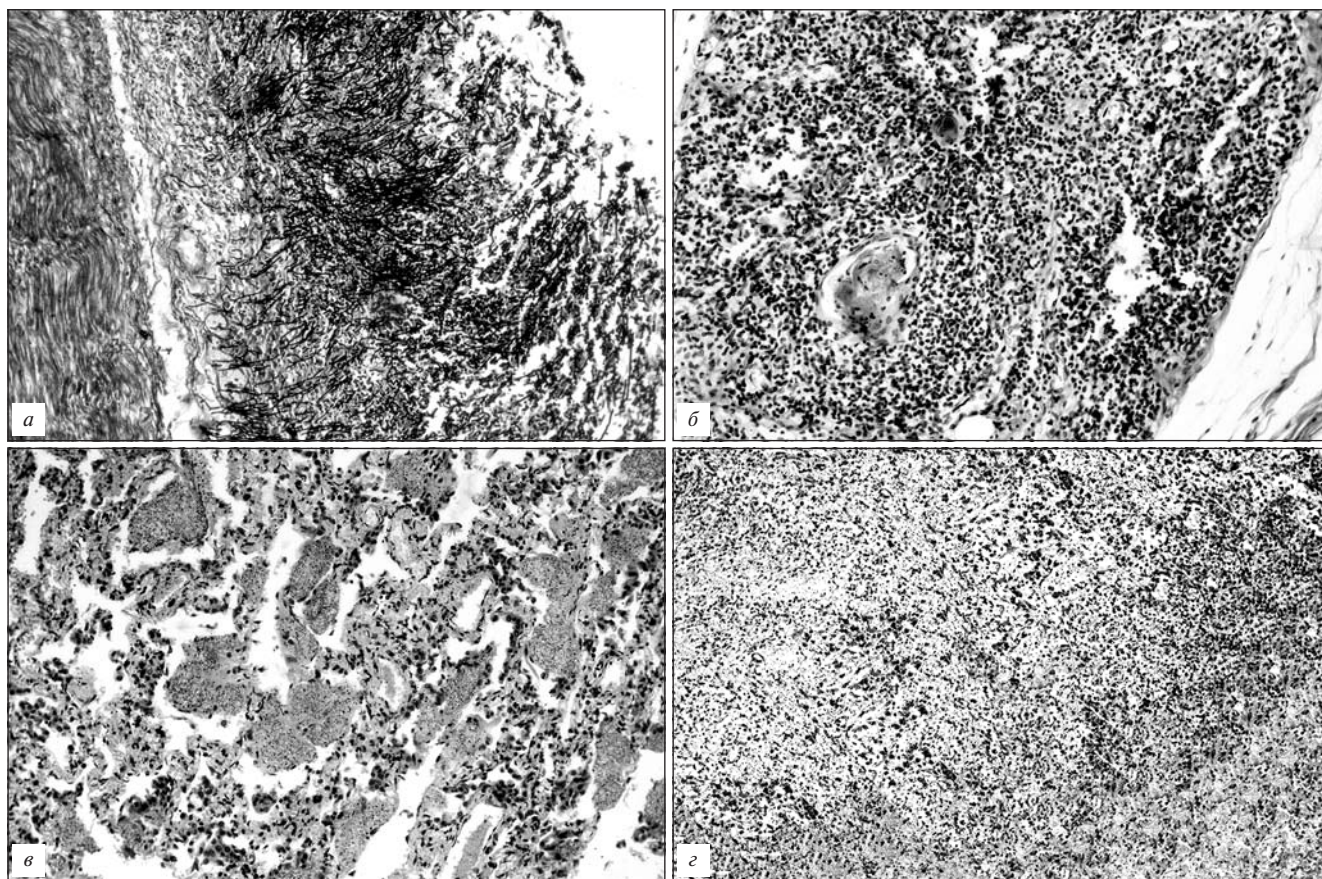


Рис. 3. Морфология ВИЧ-инфекции у детей.

a – кандидомикоз пищевода; *б* – акцидентальная трансформация тимуса, IV фаза; *в* – пневмоцистная пневмония; *г* – истощение лимфоидной ткани селезенки. Окр. по Граму–Вейгерту (*a*) и гематоксилином и эозином (*б*); *a* – $\times 200$, *б–г* – $\times 100$.

гепатит В и С), рецидивирующие тяжелые респираторные инфекции и выраженные проявления дерматита. Выявлен большой процент осложнений при течении любой соматической и инфекционной патологии. Эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии стандартными и альтернативными схемами составляет более 80%. Структура причин смерти у детей с ВИЧ-инфекцией совпадает с общероссийской статистикой. Перед врачами стоят новые задачи: адекватная диагностика ВИЧ-инфекции, разработка эффективных способов пренатальной профилактики, раннее назначение антиретровирусной терапии.

Литература

1. ВИЧ/СПИД и дети (для медицинских и социальных работников) / под ред. А.Г. Рахмановой. СПб.: АБТ, 2007. 352 с.
2. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией: рекомендации для педиатров амбулаторно-поликлинической сети медицинских, социальных и образовательных учреждений, врачей общей практики. М., 2006. 82 с.
3. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: Медицина, 2000. 488 с.
4. СПИД-статистика. СПИД, секс, здоровье. 2003. Т. 48, № 4. С. 30–31.
5. Хенфнер К. СПИД: медико-биологические и социальные аспекты болезни / пер. с нем. М.: Педагогика-Пресс, 1992. 96 с.

6. Dunn D.T., Simonds R.J., Bulterys M. et al. Interventions to prevent vertical transmission of HIV-1: effect on viral detection rate in early infant samples // AIDS. 2000. Vol. 14, No. 10. P. 1421–1428.

Поступила в редакцию 12.05.2009.

CLINICOPATHOLOGIC PROFILE OF HIV-INFECTED INFANTS HAVING A REALISED PERINATAL HIV-CONTACT AND EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY

V.N. Luchaninova¹, V.N. Rasskazova², G.N. Bondar¹, V.P. Ivashchenko², V.I. Kolesnikov¹, M.E. Rasskazova¹, L.M. Shindina²

¹Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia), ²Children's Municipal Clinical Hospital No. 3 (6 Primorskaya St. Vladivostok 690063 Russia)
 Summary – The authors have observed 96 patients aged 1 month to 7 years who have perinatal contact with HIV-infection. Upon the attainment of the age of 18 months, 18 infants (18.8%) were diagnosed as having perinatal HIV-infection. Among significant factors defining the prognosis of progression and severity of infants' HIV-infection are burdened perinatal history (abuse of narcotics, abuse of alcohol, viral hepatitis), efficiency of prenatal prophylaxis, early antiretroviral treatment, recurrent severe respiratory infections and apparent dermatitis implications. Efficiency of highly active antiretroviral therapy in terms of standard and alternative regimens exceeded 80%. Structure of causes of HIV-infected infants' deaths based upon proprietary data gets in line with Russian statistics.

Key words: perinatal HIV-infection, clinical picture, morphology, treatment.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 23–25.

Литература

1. Анципури Н.Е., Ганковская Л.В., Шуйкина Э.Е. и др. Генерация активных форм кислорода макрофагами мышей: влияние генотипа, иммуноцитокринов и инфицирования // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1994. № 2. С. 84–89.
2. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В. и др. Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000. № 2. С. 49–54.
3. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // *Russian Journal of Immunology*. 1999. Т. 4, прил. 1. С. 46–52.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуноцитокрины в локальной иммунорекоррекции // *Intern. J. Immunorehabilitation*. 1997. № 6. С. 57–60.
5. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1999. № 3. С. 36–43.

Поступила в редакцию 08.02.2008.

JUSTIFICATION FOR IMMUNOTROPIC THERAPY DURING CONGENITAL PNEUMONIA DIAGNOSED IN NEWBORN CHILDREN

S.N. Beniova¹, M.S. Polyakova², M.G. Shegeda¹, N.P. Blokhina¹, A.G. Korolev³, E.S. Abdullaeva¹

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av.

Vladivostok 690950), ² Municipal Clinical Maternity Hospital

(32 Cheremukhovaya St. Vladivostok 690000), ³ Children's

Municipal Clinical Hospital (27 Ostryakov Av. Vladivostok 690002)

Summary – The paper describes results of studies of system of cytokines and a1-acid glycoprotein carried out for 60 new-born children suffered from congenital pneumonia, within the first 3 days of their lives. It has been revealed that imbalance of immunologic mechanisms of new-born children having congenital pneumonia is accompanied by decrease in neutrophil inflammatory responses, manifests in low level of interleukin-8 and ineffectiveness of protective and adaptive cell functions. Applying of *Viferon-1* as a part of complex therapy allowed the survival rate for new-born children having severe manifestations of disease to increase as well as the intensive care to be optimised, the periods of treatment to shorten and the detected immunologic imbalance to be resolved in due time.

Key words: new-born children, pneumonia, cytokines, *Viferon*.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 28–31.

УДК 616.36-002.9+616.411-006]-053.2-073.48-089

И.Н. Боролис, В.В. Шапкин

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

ОЧАГОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ключевые слова: кальцинаты печени, кисты печени и селезенки, абсцесс печени, опухоли печени и селезенки.

На материале хирургической клиники проанализировано 41 наблюдение очагового поражения печени и селезенки у детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет. Чаще всего регистрировались кальцинаты и кисты (паразитарные и непаразитарные). Делается вывод, что описанная патология распространена гораздо шире, чем предполагалось ранее. Авторы предлагают всех детей с диагнозом «очаговое поражение печени (селезенки)» госпитализировать в хирургическое отделение для обследования и решения вопроса о тактике лечения.

В последнее время в Приморье у детей чаще стали регистрироваться очаговые изменения паренхимы печени и селезенки, что обусловлено улучшением диагностики, а также увеличением числа мигрантов из Средней и Юго-Восточной Азии, Кавказа и Закавказья. Под «очаговым поражением» мы подразумеваем довольно обширную группу заболеваний, проявляющихся локальными нарушениями морфологической структуры органа: гранулематозное воспаление, абсцессы, опухоли, паразитарные и непаразитарные кисты и кальцинаты различной этиологии [1–5].

Материал и методы. С 2003 по 2008 г. в ДГКБ Владивостока по поводу очаговых поражений печени и селезенки находился 41 ребенок (30 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Нозологии распределились следующим образом: кальцинаты печени (18 случаев), врожденные (6 случаев) и посттравматические (3 случая) кисты селезенки, паразитарные

(4 случая) и непаразитарные (4 случая) кисты печени, абсцесс печени (1 случай), опухоли печени и селезенки (5 случаев). Диагноз устанавливался после ультразвукового исследования. Для определения причин возникновения кальцинатов выполняли иммуноферментный серологический анализ крови для выявления антител к различным инфекционным антигенам.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. Наиболее многочисленная группа наблюдений была представлена кальцинатами печени. Поводом для обследования в 13 случаях послужили боли в животе и правом подреберье (в т.ч. у 3 детей с подозрением на острый аппендицит и 2 – с подозрением на дискинезию желчевыводящих путей). Остальным 5 пациентам сонография брюшной полости проводилась в связи с другими заболеваниями, и кальцинаты печени явились случайной находкой: двое детей обследовались по поводу идиопатического мегаколона, один ребенок – по поводу мультикистоза почки, один – по поводу тромбоцитопатии, и еще одному ребенку ультразвуковое исследование выполняли для оценки состояния печени в связи с длительным приемом противосудорожных препаратов. Серологически в 2 случаях выявлены антитела к цитомегаловирусу, в 2 – к лямблиям и в 2 – к токсокарам. У 1 ребенка кальцинаты печени сочетались с субтотальным эхинококковым поражением правой доли органа, и при иммуноферментном анализе были найдены антитела к эхинококку. В 11 наблюдениях этиологию заболевания выяснить не удалось (в 7 случаях в связи с отказом

родителей от обследования). При выявлении возбудителя дети получали соответствующую терапию. Год спустя повторно обследованы 6 пациентов: у 2 тени уменьшились, у 2 кальцинаты не обнаружены и у 2 динамики не отмечалось.

Вторую по численности группу составили пациенты с врожденными кистами селезенки. У 4 из них отмечались периодические боли в левом подреберье, у 1 — боли в эпигастрии, и у 1 заболевание протекало бессимптомно. Поводом для обследования в 3 случаях послужили боли в животе, в 1 случае — дефицит массы тела, и еще в 2 наблюдениях киста была выявлена случайно. Прооперированы 4 ребенка: резекция полюса селезенки с кистой (3) и резекция 4/5 органа с оставлением нижнего полюса (1 наблюдение при кисте больших размеров). Еще в 1 случае выполнена пункция кисты, и родители 1 ребенка отказались от лечения. Рецидивов заболевания не отмечено.

У всех 4 детей с эхинококковыми кистами печени ведущим являлся болевой синдром, послуживший поводом для обращения к врачу. Во всех случаях отмечались неспецифические симптомы: субфебрилитет, слабость, снижение аппетита, ухудшение самочувствия. Проведено комбинированное лечение — хирургическое в сочетании с антипаразитарной химиотерапией. Выполнялась эхинококкэктомия с обработкой остаточной полости 2% раствором формалина. Рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Поводом для обследования детей с непаразитарными кистами в 1 случае послужила травма и в 2 случаях — гепатомегалия, выявленная во время профосмотра. Еще у 1 ребенка киста печени была диагностирована случайно при ультразвуковом исследовании брюшной полости. Хирургическое удаление кисты проведено в 1 наблюдении. В 1 случае выполнена пункция кисты, 2 детям операции не проводились (кисты располагались глубоко в ткани органа и имели малые размеры). В 2 наблюдениях посттравматических кист селезенки в анамнезе удалось выявить травму — падение с высоты, удар о руль велосипеда. Еще 1 ребенок обследовался в отделении гематологии по поводу дезагрегационной тромбоцитопатии, где и была диагностирована киста селезенки (травму в анамнезе отрицал). Во всех случаях проведены операции: резекция полюса селезенки с кистой (2) и лапароскопическое удаление кисты (1). Во всех наблюдениях диагноз посттравматической кисты был подтвержден морфологически.

Множественные абсцессы печени на нашем материале были следствием пилефлебита и пупочного сепсиса. Ребенку проводилось дренирование абсцессов, антибактериальная терапия. Результатом лечения явилось выздоровление.

В 1 случае операция проведена по поводу солидно-кистозной опухоли поджелудочной железы с прорастанием селезенки. Выполнены удаление опухоли и спленэктомия. Гистологически опухоль была верифицирована как местнодеструктурирующая. 2 детей наблюдали по поводу гемангиом печени, обнаруженных

случайно при сонографии брюшной полости, но отказ родителей от биопсии не позволил подтвердить диагноз. Динамическое наблюдение не выявило склонности гемангиомы к росту. Еще в 2 случаях очаговые образования печени оказались метастазами опухоли яичка и опухоли забрюшинного пространства. У 1 ребенка гранулемы в печени возникли на фоне лимфогранулематоза. Детям было назначено лечение в соответствии с морфологией новообразований.

Таким образом, очаговые поражения печени и селезенки у детей являются более распространенной патологией, чем это ранее предполагалось. Локальные изменения паренхимы печени и селезенки зачастую протекают бессимптомно, и обнаружение их бывает случайным при обследовании по поводу другой патологии органов брюшной полости. Зачастую такие дети наблюдаются и лечатся педиатрами, гастроэнтерологами, инфекционистами, не попадая в поле зрения хирурга, нуждаясь, однако, в хирургическом лечении. При проведении иммуноферментного анализа детям с очаговыми поражениями печени и селезенки зачастую не удается выявить этиологию заболевания, что предполагает необходимость внедрения более активной тактики — биопсии печени и последующим гистохимическим и иммуногистохимическим исследованиями. Мы предлагаем всех детей с диагнозом «очаговое поражение печени (селезенки)» обязательно госпитализировать в плановое хирургическое отделение для обследования и решения вопроса о тактике лечения.

Литература

1. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котловский В.И., Залихин Д.В. Лапароскопическая хирургия при патологии селезенки у детей // *Эндоскоп. хирургия*. 1998. № 4. С. 18–22.
2. Зубарев П.Н., Иванов С.А., Игнатович И.Г. Новые методы хирургического лечения кист печени // *Вестн. хирургии*. 2001. Т. 160, № 6. С. 75–78.
3. Киссин А.Г. Эхинококкоз однокамерный // *Педиатрия*. 2006. № 5. С. 11–15.
4. Малиновский Н.Н., Мовчун А.А., Абдулаев А.Г. и др. Диагностика и хирургическая тактика при доброкачественных объемных образованиях печени // *Хирургия*. 1997. № 2. С. 21–23.
5. Khuroo M.S., Dar M.Y., Yattoo G.N. et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study // *Gastroenterology*. 1993. Vol. 104, No. 5. P. 1452–1459.

Поступила в редакцию 02.04.2009.

FOCAL AFFECTION OF CHILDREN'S LIVERS AND SPLEENS. DIAGNOSTICS AND TREATMENT

I.N. Borolis, V.V. Shapkin

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary — Based upon surgical clinical pictures, the authors have analysed 41 observations of focal affections of livers and spleens diagnosed in children aged 1 month to 17 years old. Most often they registered calcified focuses and cysts (parasitogenic and nonparasitic). The result is that the pathology described is much more widespread than expected before. The authors suggest hospitalising all the children having a diagnosis named “focal affection of liver (spleen)” to department of surgery for examination and deciding what therapeutic approach to use.

Key words: liver calcified focuses, liver and spleen cysts, liver abscess, liver and spleen tumours.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 31–32.

УДК 612.017.1:[616-002.5-07+616.981.3:578.828.6

Е.В. Маркелова¹, С.А. Сотниченко², Л.Ф. Скляр¹

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (690016 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50)

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, цитокины.

Представлены результаты исследования 90 больных с ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом. Изучали зависимость вероятности выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных от исходных уровней иммунологических показателей при разных стадиях заболевания с помощью стратификационного анализа. Был также выполнен логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением предикторов и выявления инфицирования туберкулезом в качестве зависимой переменной. Риск инфицирования туберкулезом в значительной мере зависел от уровня РНК ВИЧ, числа лимфоцитов и длительности профилактического лечения туберкулеза. Предложен алгоритм диагностического поиска раннего выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, в котором рекомендуется ввести мониторинг иммунологических маркеров (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-10 и растворимого рецептора интерлейкина-6) и их выявление в определенных интервалах.

Туберкулез может возникать на любой фазе развития ВИЧ-инфекции, а его клинические проявления четко соответствуют степени нарушения иммунного статуса пациента [7, 8]. На ранних этапах ВИЧ-инфекции, когда иммунный статус нарушен лишь частично, туберкулез проявляется типичной для него картиной: в процесс вовлекаются преимущественно верхние отделы легких, формируются каверны. По мере нарастания иммунодефицита проявления становятся все более атипичными. Появляются признаки, характерные для первичного периода этой инфекции, часто поражаются внутригрудные лимфатические узлы и нижние доли легких, возникают внелегочные и диссеминированные процессы. В случаях выраженного иммунодефицита у лиц, уже больных туберкулезом, может происходить генерализация инфекции с возможностью смертельного исхода. Анализ данных о туберкулезе, сочетанном с ВИЧ-инфекцией, показал, что нередко у этой категории больных развитие диссеминированного процесса расценивали как проявление поздних стадий ВИЧ-инфекции, в связи с чем необоснованно назначали соответствующее этим стадиям лечение и диспансерное наблюдение [1, 2, 10]. Таким образом, по мере прогрессирования иммунодефицита при ВИЧ-инфекции клинико-морфологические симптомы туберкулеза значительно усугубляются. Учитывая вышеизложенное, в целях своевременного выявления туберкулеза целесообразно после установления диагноза ВИЧ-инфекции и до развития выраженного иммунодефицита выделять

больных, входящих в группу высокого риска заболевания туберкулезом, для последующего динамического наблюдения фтизиатром и своевременного назначения химиопрофилактики или лечения туберкулеза. С этой целью используются осмотр, физикальное обследование, рентгенологические (в том числе компьютерная томография) методы, туберкулинодиагностика, серологическое, бактериологическое и гистологическое исследования [5, 9]. Для скрининга применяются флюорография (либо рентгенография) органов грудной клетки и проба Манту. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции диагностическая ценность туберкулиновых проб теряется, а рентгенологического исследования снижается, поэтому обследование на туберкулез подобных пациентов должно носить комплексный характер.

Целью настоящего исследования явилась разработка метода ранней диагностики туберкулеза с учетом частоты встречаемости клинико-лабораторных параметров у ВИЧ-инфицированных больных.

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов:

1-я группа – 40 человек (в т.ч. 34 мужчины) с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в возрасте от 19 до 53 лет (в среднем $27,3 \pm 3,3$ г.);

2-я группа – 50 человек (в т.ч. 40 мужчин) с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза в возрасте от 20 до 55 лет (в среднем $26,3 \pm 4,8$ г.).

Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц (доноры) того же возраста и пола. При этом у всех больных, включенных в 1-ю группу, туберкулез был выявлен на фоне ВИЧ-инфекции. Предполагаемая давность инфицирования ВИЧ, определяемая периодом времени с момента появления фактора риска, составляла от 5 до 7 лет. У 10% больных определить время инфицирования не представлялось возможным. В 85% случаев инфицирование происходило парентеральным путем. В 1-й группе преобладали инфильтративные (17 наблюдений) и диссеминированные (13 наблюдений) формы туберкулеза. Очаговый туберкулез диагностирован у 10 больных. Большинство (9) пациентов с диссеминированным туберкулезом, а также 2 пациента с инфильтративным туберкулезом легких находились в IVB стадии ВИЧ-инфекции.

Изучали содержание цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10 – и их растворимых рецепторов (РР) – РР β 55

Таблица 1

Ранняя диагностика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием анализа множественной логистической регрессии

Показатель	Первоначальная модель		Окончательная модель		P
	отношение шансов	95% доверительный интервал	отношение шансов	95% доверительный интервал	
III стадия ВИЧ-инфекции	0,84	0,35–2,03	0,85	0,35–2,03	0,019
IV стадия ВИЧ-инфекции	3,25	1,32–8,03	3,37	1,40–8,11	
Нагрузка ВИЧ более 10 000 копий/мл	9,36	4,90–17,87	9,82	5,24–18,37	<0,001
Нагрузка ВИЧ 400–9 999 копий/мл	2,46	1,19–5,09	2,52	1,25–5,11	
Нагрузка ВИЧ менее 400 копий/мл	1,13	0,33–3,90	1,14	0,33–3,90	0,017
CD4 ⁺ -клетки более 500 в мкл	1,15	0,61–2,18	1,22	0,65–2,27	
CD4 ⁺ -клетки менее 500 в мкл	1,79	0,88–3,62	1,92	0,98–3,79	0,049
ФНО α	1,70	0,94–3,10	1,61	0,92–2,83	
РР ИЛ-6	0,56	0,29–1,06	0,49	0,26–0,89	0,010
ИЛ-10	0,90	0,46–1,76	0,81	0,42–1,56	
Профилактическое лечение туберкулеза до 3 мес.	6,54	1,32–32,31	8,53	1,93–37,59	0,010
Профилактическое лечение туберкулеза больше 3 мес.	5,30	1,36–20,72	6,08	1,66–22,26	

ФНО α (I тип), РР γ 75 ФНО α (II тип), РР ИЛ-6 – в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R&D Diagnostics Inc. (США). Для этого периферическую кровь (5 мл) забирали шприцем из локтевой вены, центрифугировали при 3000 об./мин на холоде в течение 10 мин. Сыворотку разливали по 0,5 мл в эпиндорфы, замораживали и хранили до использования при -76°C . Расчеты проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Для риска выявления туберкулеза рассчитывался 95% доверительный интервал, а его сравнение проводилось с помощью критерия χ^2 или двустороннего точного критерия Фишера, а для непрерывных переменных – с применением критерия Стьюдента или рангового критерия Уилкоксона. Взаимосвязь уровней системных цитокинов, их растворимых рецепторов и развития туберкулезного процесса оценивалась с помощью стратификационного анализа [4, 6]. Оценивали допустимость предположения о линейной зависимости выявления туберкулеза от стадии заболевания и уровней изучаемых медиаторов с помощью обобщенной линейной модели (пакет «S-плюс»), оцениваемой с помощью сглаживания кубическим сплайном. Был также выполнен логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением предикторов и выявления инфицирования туберкулезом в качестве зависимой переменной. Критический уровень статистической значимости (p) при удалении предикторов принимался равным 0,25 по результатам теста правдоподобия. Начальная модель включала четыре группы неколлинеарных (взаимонезависимых) переменных. В первую вошли составляющие стратегии профилактики туберкулеза: присутствие или отсутствие

профилактической схемы лечения, ее длительность, схемы. Кроме того, были проанализированы схемы антиретровирусной терапии, если она назначалась, срок ее начала и длительность применения, число изменений в лечении (однако они не вошли в окончательную модель из-за коллинеарности). Вторая группа переменных включала стадии ВИЧ-инфекции и последние показатели уровня вирусной РНК и числа лимфоцитов CD4⁺ (CD – Cluster of Differentiation). В третью группу вошли возраст и пол, а в четвертую – показатели цитокинового статуса до и после диагностики туберкулеза. Затем был выполнен пошаговый логистический регрессионный анализ в двух подгруппах: при выявлении туберкулеза и при его отсутствии на разных стадиях ВИЧ-инфекции с учетом иммунологических параметров. Использовался пакет программ STATA [3, 4].

Результаты исследования. Однофакторный анализ показал, что риск инфицирования туберкулезом статистически значимо зависит от уровня РНК ВИЧ, числа лимфоцитов CD4⁺ и длительности профилактического лечения. В целом при уровне вирусной РНК менее 400 копий/мл риск инфицирования туберкулезом составил 0,6% (доверительный интервал – 0,4–0,9%), при уровне 1000–10000 копий/мл – 1,5% (доверительный интервал – 0,8–2,5%), а при уровне более 10 000 копий/мл – 6,8% (доверительный интервал – 4,6–9,6%). Была также обнаружена зависимость между частотой выявления туберкулеза и стадией ВИЧ-инфекции: по мере прогрессирования заболевания достоверно увеличивалась вероятность выявления туберкулеза. На риск инфицирования не влияли возраст, пол и схема антиретровирусной терапии. В окончательной модели пошаговой логистической регрессии сохранялось независимое влияние уровней вирусной РНК, CD4⁺-лимфоцитов и стадии

Таблица 2

Параметры описательной статистики иммунологических показателей, используемых с прогностической целью у пациентов с ВИЧ-инфекцией для выявления бессимптомного туберкулеза

Статистический показатель	Иммунологические показатели, пг/мл		
	ФНО α	ИЛ-10	РР ИЛ-6
Средняя	21,39	18,56	1231,37
Стандартное отклонение	2,07	3,45	464,28
Стандартная ошибка	1,87	2,37	396,87
Медиана	21,28	19,07	1261,02
Мин. (10% перцентиль)	19,72	15,48	770,76
Макс. (90% перцентиль)	23,87	21,86	1800,31

ВИЧ-инфекции на риск инфицирования туберкулезом. Плановое профилактическое лечение туберкулеза в первоначальной модели почти не влияло на риск инфицирования, однако в окончательной модели существенно снижало его при продолжительности более 3 месяцев (табл. 1).

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции нарастают уровни ФНО α , РР II типа ФНО α , ИЛ-6 и снижалась (в IVБ и IVВ стадиях) концентрация РР ИЛ-6. Уровень ИЛ-10 возрастал только в терминальной стадии. У больных туберкулезом при прогрессировании ВИЧ-инфекции до IVВ стадии возрастало содержание ФНО α , его РР II типа, ИЛ-6, ИЛ-10 и РР ИЛ-6. В терминальной стадии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза зарегистрировано относительное снижение уровней РР ФНО α II типа, ИЛ-10 и РР ИЛ-6 по сравнению с больными 2-й группы в аналогичной стадии. Выявленные различия иммунной реактивности дают основания к разработке дополнительных критериев дифференциальной диагностики на разных стадиях ВИЧ-инфекции, ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и прогноза болезни.

Обсуждение полученных данных. Известно, что в клинической диагностике туберкулеза существуют определенные трудности, связанные с его атипичными проявлениями [1, 11]. В связи с этим особенно актуальными являются вопросы ранней диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных. При анализе показателей динамики цитокинов в сыворотке крови факторами неблагоприятного прогноза (выявление туберкулеза в бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции) оказались уровни ФНО α , ИЛ-10 и РР ИЛ-6 ($p=0,049$). С учетом параметров описательной статистики были определены интервалы данных иммунологических показателей, ассоциирующиеся с выявлением туберкулеза в бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции (табл. 2). Указанные интервалы иммунологических маркеров можно рассматривать как прогностические критерии возникновения туберкулеза на бессимптомных стадиях ВИЧ-инфекции. Полученные результаты позволяют предложить алгоритм диагностического поиска туберкулеза у

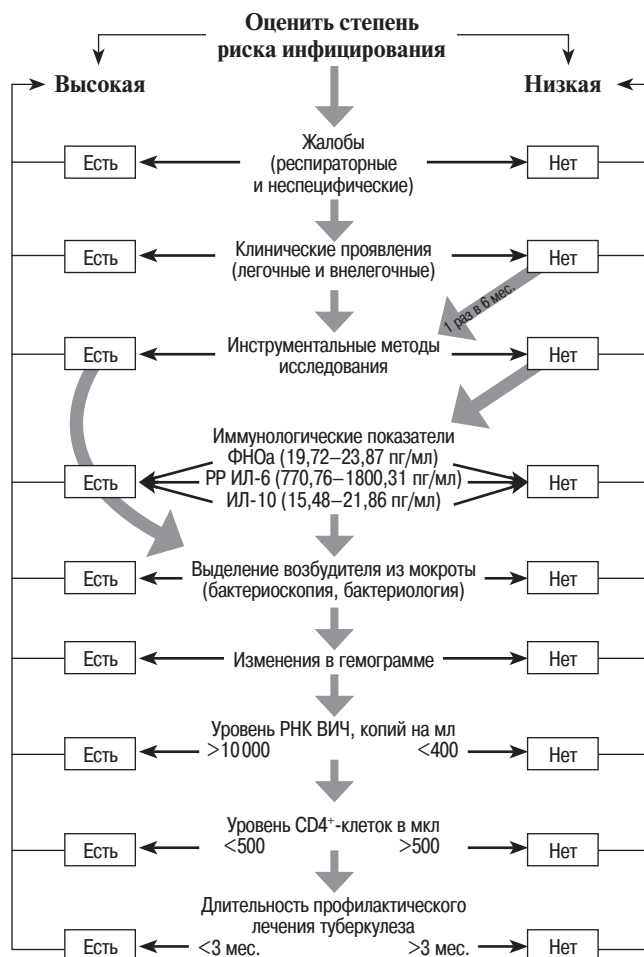


Рис. Алгоритм ранней диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных.

ВИЧ-инфицированных. При отсутствии жалоб, клинических данных и рентгенологических изменений рекомендуется ввести мониторинг вышеуказанных иммунологических маркеров, и их выявление в определенных интервалах укажет на риск возможного инфицирования и необходимость проведения повторных углубленных исследований (рис.).

Литература

1. Карачунский М.А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. 2000. № 1. С. 47–52.
2. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 128 с.
3. Лядов В.Р. Основы теории вероятностей и математической статистики. СПб: Фонд «Инициатива», 1998. 200 с.
4. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 300 с.
5. Фролова О.П., Якубовяк В., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. М., 2004. 104 с.
6. Anon. S-Plus, Guide to Statistics. Vol. 1. Seattle, WA: Data Analysis Products Division, 2000.
7. De Castro Cunha R.M., Kallas E.C., Rodrigues D.S. et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha production by CD4⁺ T and CD8⁺ T lymphocytes in AIDS patients with tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. 2005. No. 140 (3). P. 491–497.

8. Gardam M.A., Keystone E.C., Menzies R. et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management // *Lancet Infect. Dis.* 2003. No. 3. P. 148–155.
9. Gebrekristos H.T., Lurie M.N., Mithethwa N., Karim Q.A. Knowledge and acceptability of HAART among TB patients in Durban, South Africa // *AIDS Care.* 2005. Vol. 17, No. 6. P. 767–772.
10. Girardi E., Raviglione M.C., Antonucci G. et al. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis // *AIDS.* 2000. Vol. 14, Suppl. 3. P. 47–56.
11. Michailidis C., Pozniak A.L., Mandalia S. et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis // *Antivir. Ther.* 2005. Vol. 10, No. 3. P. 417–422.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

SIGNIFICANCE OF CYTOKINE STATUS IN EARLY DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH HIV-INFECTION

E.V. Markelova, S.A. Sotnichenko, L.F. Sklyar

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok

690950 Russia), Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS (50 Borisenko St. Vladivostok 690016 Russia)

Summary – The paper describes results of examination of 90 HIV-positive patients and patients having HIV-infection associated with tuberculosis. The authors have studied dependency of detection probability for tuberculosis diagnosed in HIV-positive patients from initial levels of immunological profile at various stages of disease using stratification analysis. They also have performed logistic regression analysis with backward selection of predictors and detecting of tuberculosis contagion as dependent variable. Tuberculosis risk was dependent to a considerable extent on HIV RNA level, number of lymphocytes and length of tuberculosis preventive treatment. They have suggested a diagnostic search algorithm for early detection of tuberculosis in HIV-positive patients, which implies monitoring of immunological markers (tumour-a necrosis factor, interleukin-10 and soluble receptor of interleukin-6) and their detection in certain intervals.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, cytokines.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 44–47.

УДК 616.981.3:578.828.6]-085.28-053.2(571.63)

С.Н. Караблина, Г.А. Паращенко

Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (690011 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОГО ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Ключевые слова: перинатальный контакт, химиопрофилактика передачи ВИЧ.

Представлен опыт проведения химиопрофилактики вертикального пути передачи ВИЧ в Приморском крае. За 1997–2008 гг. под наблюдением находилось 553 ребенка, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. Диагноз «перинатальная ВИЧ-инфекция» установлен в 61 случае, 341 ребенок снят с диспансерного учета по достижении возраста 18 мес. При трехэтапной химиопрофилактике с назначением антиретровирусных препаратов не позднее 28-й недели беременности риск передачи ВИЧ от матери ребенку значительно ниже, чем при экстренной двухэтапной профилактике.

В последнее десятилетие в связи с ростом числа ВИЧ-инфицированных женщин особую актуальность приобрели вопросы передачи инфекции от матери к ребенку. Ее вероятность составляет, по данным разных авторов, от 30 до 50% [1, 2, 4]. При своевременных мероприятиях по предупреждению передачи ВИЧ риск можно снизить до 1–2%. В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» комплексу мероприятий, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку, уделяется большое внимание.

Материал и методы. За 1997–2008 гг. на диспансерный учет у врача-педиатра ККЦ СПИД поставлено 553 ребенка, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. 545 из них родились в Приморском крае, 8 при-

были из других территорий РФ (рис. 1). Диагноз «перинатальная ВИЧ-инфекция» установлен в 61 случае, 341 ребенок снят с диспансерного учета по достижении возраста 18 мес. и больше при отсутствии клинических и лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции, 107 человек выбыли за пределы Приморского края. 44 ребенка умерли в разные периоды жизни, 8 из них – с диагнозом «перинатальная ВИЧ-инфекция».

Передача ВИЧ от матери ребенку возможна во время беременности, в родах и при грудном вскармливании. В связи с этим химиопрофилактика перинатального заражения включает в себя химиопрофилактику во время беременности, в течение родов и для новорожденного. Наименьший риск вертикальной передачи вируса отмечается при проведении всех трех этапов профилактики с одновременным отказом от вскармливания молоком инфицированной женщины. Невозможность проведения одного из этапов химиопрофилактики не является основанием для отказа от следующего.

До 2004 г. наиболее широко использовалась схема профилактики вертикальной передачи ВИЧ, рекомендованная Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol-076. Матери назначали зидовудин (группа нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы) внутрь во время беременности и внутривенно во время родов, ребенку – зидовудин внутрь с 6–12 часов жизни [3]. С 2004 г. согласно приказу МЗ РФ № 606 от 2003 «Об утверждении инструкции по профилактике

Караблина Светлана Николаевна – врач-педиатр отдела диспансерного наблюдения и медико-социальной реабилитации ККЦ СПИД; тел.: 8 (4232) 63-63-11; e-mail: kcspid@mail.ru.

УДК 616.988:578.825.12]-078.7:[616.981.3:578.828.6

Т.И. Долгих¹, О.И. Назарова²

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория Омской государственной медицинской академии (644043 г. Омск, ул. Ленина, 12), ²Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (644089 г. Омск, ул. 50 лет Профсоюзов, 119а)

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Ключевые слова: цитомегаловирус, иммунодефицит, лабораторные критерии.

Проведен анализ лабораторных тестов, используемых для установления активности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), в группах ВИЧ-инфицированных с половым и парентеральными путями передачи. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков чаще в лейкоцитарной взвеси обнаруживались ДНК или антигены цитомегаловируса, уровень которых коррелировал манифестацией ЦМВИ. Показана низкая эффективность серологических тестов для диагностики и прогнозирования течения этой инфекции. В качестве основных лабораторных критериев предложены серологические маркеры: иммуноглобулин М и, особенно, иммуноглобулин А, нарабатываемые к цитомегаловирусу, а также ДНК и антигены («ранние» белки), детектированные в лейкоцитарной взвеси при реакции иммунофлуоресценции и полимеразной цепной реакции.

В последние годы изменились частота и спектр вторичных заболеваний, возникающих в условиях иммуносупрессии у больных СПИДом [1, 3]. Во второй половине 80-х и начале 90-х годов XX века ВИЧ-инфицированные страдали в основном пневмоцистной пневмонией, распространенной саркомой Капоши и кандидозной инфекцией. В последние годы в России после туберкулеза основным вторичным заболеванием здесь является манифестная цитомегаловирусная инфекция, которая реактивируется в IV–V стадиях ВИЧ-инфекции с постепенным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [2–4].

Учитывая высокую инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) взрослого населения Омской области, представляет особый интерес установление диагностических и прогностических критериев активности цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц на фоне усугубления вторичного иммунодефицита.

Цель настоящей работы – определение лабораторных критериев активности ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материал и методы. В рандомизированное проспективное исследование были включены 287 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 16–59 лет (156 мужчин и 81 женщина), которые находились под диспансерным наблюдением в ОЦ СПИД. Диагноз «ВИЧ-инфекция» был выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов иммуноферментного анализа с подтверждением в им-

мунном блоттинге и сформулирован в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения (1996) и классификацией В.И. Покровского (2001).

ВИЧ-инфицированные были разделены на три группы в зависимости от пути передачи:

- 1-я группа – 151 человек, заразившийся парентеральным путем (за исключением лиц с немедицинским внутривенным потреблением наркотиков);
- 2-я группа – 86 человек, у которых установлен половой путь передачи инфекции;
- 3-я группа – 50 человек, потребителей инъекционных психотропных средств.

Для диагностики ЦМВ-инфекции были использованы следующие методы:

- иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий определять уровень и титр специфических иммуноглобулинов (Ig) G и M на основе использования рекомбинантных антигенов ЦМВ с помощью тест-систем производства НПО «Диагностические системы» (Нижегород);
- реакция иммунофлуоресценции (РИФ), направленная на выявление антигенов – «ранних белков» ЦМВ при помощи набора «ЦМВ МоноСкан» (НПФ «Лабдиагностика», Москва);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения ДНК ЦМВ с применением ПЦР-тест-системы «АмплиСенсЦитомегаловирус» (ООО «Интерлабсервис», Москва).

На последнем этапе работы, для определения лабораторных маркеров активности, сыворотка крови пациентов тестировалась на наличие специфических антител класса IgA (методом иммунофлуоресценции на наборах Cytomegalovirus-IgA компании Euroimmun, Германия). Статистическая обработка данных проведена с использованием параметрических и непараметрических методов. Для выявления межгрупповых различий по количественным лабораторным признакам использовался t-критерий Стьюдента для малых выборок, по качественным клиническим признакам – критерий χ^2 . Для обнаружения связей между клиническими и иммунологическими признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. Серопозитивность к ЦМВ у ВИЧ-инфицированных лиц с парентеральным путем передачи,

Долгих Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующая ЦНИЛ ОГМА; тел.: 8 (3812) 37-03-42.

Таблица

Частота встречаемости маркеров активности ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц

Группа	ИФА (+)		Структура титров антител IgG (ИФА)						IgM (ИФА)		Антиген ЦМВ ¹		ДНК ЦМВ ²	
			1:100–1:400		1:800–1:1600		1:3200 и выше							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	151	100,0	20	13,2±2,7	23	15,2±2,9	108	71,6±3,6	23	15,2±2,9	7	13,4±4,7	4	3,4±1,7
2-я	78	90,6±3,1	8	9,3±3,4	9	10,5±3,6	108	70,8±4,0	12	15,3±4,0	1	3,4±3,3	2	2,5±1,7
3-я	50	100,0	6	12,0±4,5	9	18,0±5,4	35	70,0±6,4	11	22,0±5,8	19	38,0±6,8	23	46,0±7,0

¹ Определен в РИФ для 52, 29 и 50 пациентов из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.² Определен в лейкоцитах крови (ПЦР) для 115, 78 и 50 пациентов из 1, 2 и 3-й групп соответственно.

в том числе и у наркозависимых, составила 100%, а у лиц с половым путем передачи выявлена в 90,6±3,4% случаев (табл.). Среди ВИЧ-инфицированных, в том числе и наркозависимых, преобладали пациенты с высокими титрами специфического IgG, что могло свидетельствовать о нарастании активной циркуляции возбудителя. Существенную помощь при определении активной и первичной ЦМВ-инфекции оказывало выявление специфических IgM, которые встречались с одинаковой частотой в 1-й и 2-й группах (15,2±2,9 и 15,3±4,0% соответственно).

Повышение титров специфического IgG и наличие IgM не коррелировало с клинической симптоматикой, связанной с действием ЦМВ, в 96,5±1,4% случаев в 1-й группе, в 97,4±1,7% случаев во 2-й группе и у всех пациентов 3-й группы. Это подтверждает низкую диагностическую значимость таких лабораторных критериев активной репликации ЦМВ с развитием манифестной инфекции, как синтез ЦМВ-IgM и/или повышение титра специфического IgG. В связи с этим продолжался поиск наиболее оптимальных для мониторинга ЦМВ-инфекции серологических тестов, доступных для широкого практического использования. Предварительные данные, полученные на последнем этапе исследования, позволяли утверждать, что в качестве такого маркера может выступать ЦМВ-IgA. Это доказано наличием прямых корреляционных связей с результатами РИФ и/или ПЦР и развитием клинической симптоматики на фоне ВИЧ-инфекции и усугубления иммунодефицита ($r=0,44$; $r=0,49$; $r=0,56$, $p<0,05$).

Важная роль в оценке активности ЦМВ-инфекции принадлежит «прямым» методам лабораторной диагностики: наличие антигена ЦМВ (в РИФ) и/или детекция ДНК ЦМВ (методом ПЦР) при исследовании лейкоцитарной взвеси крови. Антиген в 1-й группе выявлялся в 3,9 раза чаще, чем во 2-й. У наркозависимых лиц антиген ЦМВ детектировался в 38,0±6,8% случаев, что достоверно выше, чем у ВИЧ-инфицированных 1-й группы (13,4±4,7%), а ДНК ЦМВ определялась в 46,0±7,0% случаев, что в 15,3 раза превышало аналогичный показатель в 1-й группе (3,4±1,7%). На фоне сформировавшегося иммунодефицита манифестация ЦМВ-инфекции у наркозависимых лиц происходила гораздо чаще ($r=0,62$, $p<0,01$).

В наших наблюдениях у пациентов, инфицированных ВИЧ половым путем, антиген-ДНКемия не сопровождалась клинической манифестацией ЦМВ-инфекции. Однако факт обнаружения ДНК ЦМВ в крови являлся неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о вероятности развития манифестной ЦМВ-инфекции.

Антиген-ДНКемия ЦМВ в группе наркопотребителей проявлялась генерализованной ЦМВ-инфекцией в 2 наблюдениях. В одном из них в IV стадии ВИЧ-инфекции отмечались признаки диссеминированной ЦМВ-инфекции: поражение желудочно-кишечного тракта, цитомегаловирусный ретинит, цитомегаловирусная пневмония.

Больная С., 28 лет, находилась под наблюдением с февраля 2000 г., диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в следственном изоляторе. В течение 6 лет употребляла инъекционные наркотики. Резкое ухудшение состояния почувствовала в мае 2003 г.: потеря массы тела на 28 кг (рост 165 см, вес 42 кг), кашель с мокротой, повышение температуры тела до 38,5±С. В течение двух недель эти явления нарастали, появилась тяжесть и боли в правом подреберье, слабость, жидкий стул. При осмотре: больная истощена, на волосистой части головы – алопеция, в легких дыхание жесткое, гепатоспленомегалия, оральная кандидоз. Уровень CD4⁺-лимфоцитов – 90 кл./мкл. На фоне выраженного иммунодефицита уровень специфических IgG-антител к ЦМВ снизился с 1:6400 до 1:400.

Была назначена антиретровирусная терапия. Через 11 месяцев состояние больной ухудшилось. Отмечалась прогрессирующая потеря зрения, изнуряющая диарея. При подозрении на ЦМВ-ретинит в полимеразной цепной реакции было проведено исследование соскоба со слизистой оболочки глаз – результат положительный. В лейкоцитах крови и слюне также была найдена ДНК ЦМВ. В схему терапии введен препарат «Ганцикловир». Терапия оказалась неэффективной, легочная недостаточность продолжала нарастать. На фоне генерализованной ЦМВ-инфекции развивалась цитомегаловирусная пневмония, прогрессировали явления эзофагита и энтероколита. При явлениях общей интоксикации и изнуряющего гемоколита больная скончалась.

Таким образом, цитомегаловирусная инфекция имеет широкую распространенность среди ВИЧ-инфицированных (индекс пораженности 966,2 на 1000). Высокий удельный вес высокотитражных сывороток по отношению к ЦМВ может свидетельствовать

о нарастании активной циркуляции данного вируса, в том числе и у наркозависимых лиц. Оценка эффективности серологических методов диагностики ЦМВ-инфекции подтвердила низкую значимость теста по выявлению IgG. Вместе с тем IgM- и IgA-серопозитивность следует рассматривать как критерии ее реактивации. Для мониторинга течения ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц первое ранговое место по диагностической значимости должны занять «прямые» методы (реакция иммунофлуоресценции и полимеразная цепная реакция), особенно у наркозависимых лиц, среди которых положительные находки при исследовании лейкоцитарной взвеси на нашем материале составили 46%. У ВИЧ-инфицированных пациентов других групп эти анализы следует оценивать в комплексе с результатами серологических тестов на присутствие антител к ЦМВ класса IgM и, особенно, IgA. Также зарегистрирована положительная корреляция между наличием в клетках крови ДНК ЦМВ и генерализацией ЦМВ-инфекции.

Литература

1. Бутыльский А.Н., Кузник Б.И., Розенберг В.Я. Динамика показателей иммунитета у больных в различных стадиях ВИЧ-инфекции // *Мед. иммунология*. 2005. Т. 7, № 2–3. С. 153–154.
2. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. 2004. № 4. С. 42–46.

3. Шахгильдян В.И. Клиническая характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // *Медицинская кафедра*. 2003. № 1. С. 29–36.
4. Шахгильдян В.И., Кравченко А.В., Марченко Н.Р. Лечение манифестной цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. — 1999. № 3. С. 45–50.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

LABORATORY CRITERIA FOR CYTOMEGALOVIRAL ACTIVITY IN HIV-POSITIVE PATIENTS

T.I. Dolgikh¹, O.I. Nazarova²

¹Central Scientific Research Laboratory of Omsk State Medical Academy (12 Lenina St. Omsk 644043 Russia), ²Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS and Infectious Diseases (119a 50 Years of Trade Unions St. Omsk 644089 Russia)
Summary – The paper provides analysis of laboratory tests used to identify activity of *Cytomegalovirus* infection in groups of HIV-positive patients with venereal and percutaneous channels of infection. It has been revealed that in more frequent cases the leukocytic suspension obtained from HIV-positive injecting drug users was indicative of *Cytomegalovirus* DNA or antigens, which levels correlated to *Cytomegalovirus* manifestation. The low efficiency of serologic tests was proved for diagnostics and prediction of the disease progress. The authors suggested using the following serologic markers as basic laboratory criteria: IgM Immunoglobulin M and, especially, IgA Immunoglobulin A originated from *Cytomegalovirus* as well as DNA and antigens (“early” proteins) detected in the leukocytic suspension during immunofluorescence reaction and polymerase chain reaction.

Key words: *Cytomegalovirus*, immune deficiency, laboratory criteria.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 68–70.

УДК 616-082(083):616.1/9-053.5:614.23/.25

А.В. Шишова, Л.А. Жданова

Ивановская государственная медицинская академия (153462 г. Иваново, пр-т Ф. Энгельса, 8)

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Ключевые слова: образовательные учреждения, стандартизация, профилактический осмотр.

Повышению качества профилактической работы с учащимися и снижению их заболеваемости способствует стандартизация работы медицинского персонала образовательных учреждений. Обосновывается необходимость уточнения, конкретизации и экономического обеспечения работы врачей и медицинских сестер, направленной на совершенствование профосмотров и оптимизацию физического и нервно-психического развития, а также социальной адаптации. Уточняется алгоритм действий медработников образовательного учреждения по контролю санитарного состояния и организации учебного процесса, физического воспитания, реабилитации детей с хроническими заболеваниями, иммунопрофилактике, гигиеническому воспитанию учащихся, родителей и педагогов. Это позволит объективно обосновать нагрузку на врача и медицинскую сестру, уточнить критерии качества их работы, а также дифференцированно подходить к оплате труда.

Шишова Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом здорового ребенка и общего ухода за детьми ИвГМА; тел.: 8 (803) 888-67-16; email: shishova@inbox.ru.

Состояние здоровья современных детей имеет неуклонную тенденцию к ухудшению. Негативная динамика особенно выражена в школьном возрасте, что определяет актуальность повышения качества профилактической работы в образовательных учреждениях. В связи с этим встает вопрос о необходимости стандартизации деятельности врача и медицинской сестры образовательного учреждения по охране здоровья учащихся.

В настоящее время в России существует три типа стандартов: протоколы ведения больных, стандарты выполнения медицинских технологий (услуг), стандарты медицинской помощи (скорой, стационарной, амбулаторно-поликлинической и др.) [1]. Однако стандарты работы медицинского персонала образовательных учреждений до настоящего времени не созданы. Эта проблема требует внимания, так как ее решение позволит объективно обосновать нагрузку на врача и на медицинскую сестру, уточнить критерии

УДК 616.5-006.311.04

С.А. Ермолицкая, Л.Г. Зима, Е.Ю. Филиппова, Ю.А. Калашникова

Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД (690011 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50)

САРКОМА КАПОШИ С НЕТИПИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ПЕРВИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ

Ключевые слова: саркома Капоши, диагноз.

Саркома Капоши – многоочаговая злокачественная опухоль сосудистого происхождения с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением в патологический процесс внутренних органов и лимфатических узлов [1]. Причиной саркомы Капоши является вирус герпеса человека VIII типа, а в механизме развития важную роль играет нарушение противоопухолевого иммунитета. Вирусная теория развития саркомы Капоши впервые была выдвинута в 1967 г. [2].

Саркома Капоши в последние 5 лет стала встречаться значительно реже, что совпало с началом применения комбинированной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции, в частности – ингибиторов протеаз. Начиная с первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, саркому Капоши стали рассматривать как одно из основных СПИД-ассоциированных заболеваний. Для нее характерны крупные очаги поражения, расположенные на лице и сильно обезображивающие человека, а также очаги, расположенные на ногах или в области суставов, которые ограничивают физическую активность. При генерализованной форме поражаются легкие, лимфоузлы, печень и желудочно-кишечный тракт. Саркому Капоши следует дифференцировать с разнообразными сосудистыми опухолями, а также с фибросаркомой, лейомиосаркомой, синовиальной саркомой и меланомой [3]. Важными клиническими особенностями СПИД-ассоциированной саркомы Капоши являются первичное поражение лица, слизистых оболочек и верхних конечностей. Излюбленная локализация патологического процесса – кончик носа и твердое небо. Приводим собственное наблюдение.

Больная Б. 25 лет состоит на диспансерном учете в ККЦ СПИД г. Владивостока с 2009 г. ВИЧ-инфекция (ИБ+) диагностирована в 2003 г. С 2003 по 2009 г. отбывала наказание в исправительной колонии. При обращении предъявляла жалобы на боли, отеки нижних конечностей, пигментацию кожи и узловатые элементы на коже туловища, рук, ног, повышение температуры тела до 37–38°C, разжиженный стул до 5 раз в сутки. Болезненные пятна на подошвенной поверхности стоп появились в марте–апреле 2008 г. В течение 1,5 месяца они распространились на верхние конечности, туловище, но к врачам пациентка не обращалась. С августа 2007 г. отмечала снижение веса на 5 кг, периодические ознобы, повышение температуры тела, увеличение периферических лимфатических узлов и болезненность паховых лимфатических узлов. При поступлении в больницу исправительной колонии CD4⁺-лимфоциты – 417 кл./мкл,

вирусная нагрузка – 46945 копий/мл. Назначена антиретровирусная терапия (зидовудин, видекс, калетра) с перерывом на 2 недели из-за обострения хронического вирусного гепатита С.

При поступлении в ККЦ СПИД состояние удовлетворительное. Периферические лимфатические узлы увеличены до 1–1,5 см, эластичные, умеренно болезненные. Стул периодически жидкий, до 2–3 раз в сутки. Стопы пастозны. Локально: процесс распространенный, симметричный с поражением кожи нижних и верхних конечностей, а также кожи туловища. Высыпания представлены папулами диаметром 0,5–1 см и бляшками размером от 1,5 до 6–10 см в поперечнике с четкими границами, округлыми и фесточатыми краями, от вишнево-красного до буро-фиолетового цвета с гладкой поверхностью. На подошвах, где локализовалось основное количество крупных бляшек, кожа с гиперкератозом, гиперемирована, отечна. При сонографии обнаружены признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, увеличение забрюшинных лимфатических узлов.

Выполнена биопсия участка кожи левого предплечья. Выявлена картина, соответствующая начальной стадии ангиоматозной формы саркомы Капоши. После консультации дерматовенеролога и онколога диагностирована ВИЧ-ассоциированная саркома Капоши, IV стадия, генерализованная форма.

В настоящее время больная наблюдается в ККЦ СПИД, продолжается антиретровирусная терапия (калетра, комбивир). На ее фоне новые высыпания не появляются, пятна и бляшки стали менее болезненными. Данный случай демонстрирует нетипичное первичное поражение кожи стоп при саркоме Капоши с распространением процесса на кожу туловища и верхних конечностей.

Литература

1. Белова Е.Г., Кускова Т.К. Герпес-вирусы 6, 7, 8-го типов // *Лечащий врач*. 2006. № 2. С. 76–79.
2. Исаков В.А., Борисов В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: руководство для врачей. СПб.: Лань, 1999, 120 с.
3. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Т. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.; 2000, 90 с.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

KAPOSI'S SARCOMA WITH ATYPICAL LOCALISATION OF PRIMARY LESION

S.A. Ermolitskaya, L.G. Zima, E.Yu. Filippova, Yu.A. Kalashnikova

Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS (50 Borisenko St. Vladivostok 690011 Russia)

Summary – The paper presents clinical observations of Kaposi's sarcoma diagnosed in 25 years old patient having HIV-infection and atypical localisation of primary lesion – skin of feet – with further dissemination on skin of body and upper extremities.

Key words: *Kaposi's sarcoma, diagnosis.*

Ермолицкая Светлана Александровна – заведующая отделом диспансерного наблюдения и медико-социальной реабилитации ККЦ СПИД; тел.: 8 (4232) 63-62-09, 27-42-03.

УДК 616.-002.5-091.8:[616.981.3:578.828.6

Е.А. Коцюрбий, М.З. Горелик, А.Г. Матвеев, А.Ю. Фисенко, В.П. Соловьев

¹ Приморский институт региональной патологии Владивостокского государственного медицинского университета (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4)

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, патологическая анатомия.

Инфекция, вызываемая ВИЧ, к началу XXI века стала одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний и заняла самостоятельное и существенное место в общей заболеваемости и смертности населения [3, 5]. Ассоциация ВИЧ-инфекции с туберкулезной вызывает быстрое развитие и туберкулеза, и СПИДа. Прогрессирующий рост числа подобных больных зарегистрирован в большинстве стран Европы [3]. По данным Приморского краевого патолого-анатомического бюро, до 2005 г. отмечался рост числа умерших с ВИЧ-инфекцией. Так, если в 2000 г. на базе бюро были исследованы 2 тела, то в 2005 г. количество умерших увеличилось в 19 раз. В 2006 г. погибли 28 человек с ВИЧ-инфекцией, в 2007 г. — 46, в 2008 г. — 32. Основной путь заражения парентеральный [4].

В 2000–2005 гг. среди оппортунистических заболеваний преобладали генерализованные бактериальные инфекции и глубокие микозы. В последующие годы увеличился удельный вес туберкулеза. За 2000–2005 гг. доля лиц с ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулеза, составила 26,1%. Начиная с 2005 г. туберкулез занял 1-е место в структуре оппортунистических заболеваний — 43,8%. В 57% случаев здесь диагностировался острый общий милиарный туберкулез с поражением легких, грудных лимфоузлов, печени и селезенки. В 35% наблюдений отмечен милиарный туберкулез с поражением органов дыхания.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция — заболевания, которые взаимно отягощают друг друга. При обеих нозологиях поражается система иммунитета, клетки лимфатической системы, и в первую очередь лимфоузлов. Разница заключается в том, что ВИЧ воздействует непосредственно на Т-хелперы, а микобактерии первоначально разрушают ткань лимфоузла [1, 2]. В условиях, когда иммунитет страдает под влиянием ВИЧ, микобактерии, не встречая препятствий, начинают активно размножаться в лимфатических узлах с последующим развитием в них продуктивных реакций. Отсюда возникают особенности клинического течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, характеризующиеся преимущественно лимфогенным и лимфогематогенным распространением микобактерий. Туберкулезная инфекция начинает характеризоваться выраженной лимфотропностью, развитием экссудативных реакций и

прогрессирующим течением. Снижение количества Т-хелперов изменяет взаимоотношение в системе клеточного иммунитета, имеющего основное значение при туберкулезе: нарушаются дифференциация макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани [1, 6]. Туберкулез в свою очередь неблагоприятно влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции. *In vitro* показано увеличение способности ВИЧ к репликации под действием антигенов микобактерий туберкулеза [7].

Таким образом, в зависимости от периодов развития ВИЧ-инфекции и гистопатологических иммунных реакций при сочетанных формах выделяют 3 этапа развития туберкулеза [2, 3]:

1. Ранний этап — гранулематозный, характеризуется продуктивным воспалением при относительно интактном клеточном иммунитете. Наиболее частая форма — локальный туберкулез легких.
2. Этап гипореактивности — умеренная иммунная супрессия характеризуется исчезновением гигантских клеток, снижением количества эпителиоидных клеток, Т-хелперов и активных макрофагов. Морфологически — расширение зоны казеозного некроза с увеличением в ней количества микобактерий. Клинически — распространенный туберкулез легких и внелегочные поражения.
3. Этап анергии — отсутствие специфической гранулематозной реакции. Вместо типичного отмечаются колликвационный некроз с небольшим количеством микобактерий. Клинически — милиарный и диссеминированный туберкулез с полиорганными поражениями.

Литература

1. Баласаняц Г.С., Греймер М.С. Особенности возбудителя при остро прогрессирующем туберкулезе легких // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. 2003. № 9. С. 29–31.
2. Батыров Ф.А., Климов Г.В., Приказчикова А.В. Патогенез ВИЧ-инфекции и особенности рентгеномиотики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // *Сб. научн. трудов к 100-летию туберк. б-цы № 6. М., 2005. С. 227–229.*
3. Батыров Ф.А., Фролова О.П., Жукова Г.Н. и др. Контингент больных ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном стационаре // *Пробл. туб. и болезней легких*. 2003. № 5. С. 6–8.
4. Завадская Е.В. Актуальные вопросы ВИЧ-СПИД-ассоциированных заболеваний // *Научно-практ. конф. 8–10 июня 2005 г.: тезисы докладов. Владивосток. 2005. С. 269.*
5. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шагильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции // *Арх. патол.* 2003. Т. 65, № 3. С. 24–29.
6. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге. Программа снижения вреда от наркотиков // *Рос. семейный врач*. 2004. Т. 4, № 4. С. 18–21.

Коцюрбий Евгений Анатольевич — канд. мед. наук, начальник Городского патолого-анатомического бюро Владивостока; тел.: 8 (4232) 45-83-22; e-mail: morphgpb@mail.primorye.ru.

7. Hoy J., Mijch A., Sandland M. et al. *Quadruple drug therapy for Mycobacterium avium-intracellulare bacteremia in AIDS patients* // *J.infect.dis.* 1990. Vol. 161. P. 801–805.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

FEATURES OF TUBERCULOSIS PATHOMORPHOLOGY IN HIV INFECTION

E.A. Kotsyurbiy, M.Z. Gorelik, A.G. Matveev, A.Yu. Fisenko, V.P. Soloviev

Primorsky Institute of Regional Pathology, Vladivostok State

Medical University (4 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia)
 Summary – The paper provides analysis of post mortem examinations of HIV-positive patients deceased in the Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS in 2000–2008. It shows tissue reactions during tuberculosis depending upon HIV-infection stage and degree of immunosuppression.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, pathologic anatomy.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 96–97.

УДК 616.981.3:578.828.6]-085.281:312

А.Ф. Попов¹, Л.Г. Зима²

¹Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ²Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (690016 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50)

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НА ФОНЕ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, высокоактивная антиретровирусная терапия, структура летальности.

Среди очевидных достижений последних лет в области противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции и преодоления последствий распространения вируса в России первое место занимает начатое в 2006 г. массовое лечение ВИЧ-инфицированных больных с помощью комбинаций высокоактивных антиретровирусных препаратов. Лечение в масштабах России начало осуществляться в рамках приоритетного национального проекта в области здравоохранения. Это существенно увеличивает затраты на борьбу с ВИЧ-инфекцией, но влияет на изменение таких важных показателей, как смертность от ВИЧ-инфекции/СПИДа [1, 2].

Проанализировано 592 амбулаторные карты ВИЧ-инфицированных, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в 2006–2008 гг. в ККЦ СПИД (г. Владивосток). По разным причинам прервали лечение 192 человека (в 2006–2007 гг. – 127, в 2008 г. – 65), что составило 32,4%. Из них в течение года умерли 116 человек (60,4%). Из 400 больных, получавших ВААРТ, умерло 33 человека (8,2%). 1-е место среди причин летальности на фоне этиотропного лечения занял туберкулез (9 случаев), на 2-м месте оказался цирроз печени в исходе гепатита С (4 случая), на 3-м – генерализованный кандидоз (2 случая). Обращало на себя внимание 2-кратное снижение смертности от туберкулеза у пациентов, получающих ВААРТ в 2008 г. в сравнении с 2007 г., что связано с более ранней диагностикой, длительным приемом антиретровирусных препаратов, правильной тактикой ведения пациентов (первоначальное назначение противотуберкулезных препаратов, затем – антиретровирусная терапия).

Вторичная профилактика локализованных форм кандидоза, адекватная терапия для первичной профилактики грибковых поражений при снижении уровня

T-хелперов ниже 200 кл./мкл, применение антиретровирусных препаратов привели к снижению числа генерализованных форм кандидоза и смертности от данной патологии с 11 случаев в 2007 г. до 2 случаев в 2008 г. Сохранялась на одном уровне смертность от цирроза печени, ассоциированного с гепатитом С (12,1%). Асоциальный образ жизни, употребление алкоголя усугубляли течение заболевания, что делало невозможным проведение противовирусной терапии вирусного гепатита С. Другими причинами летальных исходов явились цитомегаловирусная инфекция, онкологические заболевания, пневмоцистная пневмония, инсульт, инфаркт миокарда, передозировка наркотиков.

Таким образом, ВААРТ приводит к значительному снижению летальности ВИЧ-инфицированных больных в сравнении с пациентами, не получавшими этиотропного лечения.

Литература

1. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2008. № 3. С. 4–7.
2. Сотниченко С.А. Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Приморском крае // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2008. № 6. С. 15–17.

Поступила в редакцию 01.06.2009.

LETHAL ANALYSIS OF HIV-POSITIVE PATIENTS SECONDARY TO HIGHLY-ACTIVE ANTI-RETROVIRAL THERAPY

A.F. Popov¹, L.G. Zima²

¹Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia), ²Regional Clinical Centre of Prevention and Fight against AIDS (50 Borisenko St. Vladivostok 690016 Russia)

Summary – The paper presents analysis of 592 out-patient medical records of those HIV-positive patients who have been exposed to highly-active anti-retroviral therapy from 2006 to 2008. As noted, there was a significant reduction of HIV-positive patients' lethality in comparison with patients without having the causal treatment administered.

Key words: HIV-infection, highly-active anti-retroviral therapy.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 97.

Попов Александр Федорович – д-р мед. наук, профессор кафедр инфекционных болезней ВГМУ; тел.: +7-914-704-56-20; e-mail: doctorpopov@yandex.ru.