

В.С. Копча

ОСОБЛИВОСТІ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦІЇ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ШИГЕЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

При обстеженні 48 хворих на гострий шигельоз Флекснера 2а, який перебігав на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу, встановлено, що більш інформативним показником формування реконвалесцентного носійства шигел (субклінічного перебігу дизентерії) є виявлення ДНК збудника за допомогою ПЛР не у випорожненнях, а в зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки. Доведено, що шигельоз у ВІЛ-інфікованих осіб у I-II клінічних стадіях перебігає не тяжче, ніж у хворих без імунодефіциту, однак ВІЛ-інфекція/СНІД навіть при безсимптомній формі сприяє тривалому субклінічному перебігу шигельозу.

Загально визнано, що шигельоз – інфекція, яка самолімітується і, як правило, закінчується повним видужанням. Проте особливості перебігу цього захворювання у ВІЛ-інфікованих осіб вивчені недостатньо, зокрема не відома швидкість і повнота звільнення організму від патогенних ентеробактерій.

Відомо, що під впливом ВІЛ виснажується субпопуляція клітин CD4, пригнічується їх реакція на антигени та порушуються інші функції. Адже в основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення з клітин-попередників. Щодня з інфікованих клітин вивільняється 10^9 - 10^{10} вірусних часток і така ж кількість нових клітин підлягає ураженню ВІЛ та гине. Однак протягом тривалого часу клінічних проявів цієї недуги немає [1-3].

Так, I клінічна стадія ВІЛ/СНІДу (асимптомний перебіг або персистуюча генералізована лімфаденопатія) характеризується відсутністю будь-яких клінічних проявів захворювання. У крові таких хворих вдається виявити антитіла до антигенів ВІЛ. Рівень РНК ВІЛ у крові досить довго залишається низьким, маскуючи дуже швидкі темпи реплікації вірусу та його руйнування у лімфоїдній тканині.

Синдром ПГЛ (персистуюча генералізована лімфаденопатія) є типовим проявом ВІЛ-інфекції на ранніх і середніх стадіях захворювання, однак не має прогностичного значення. Доведено, що у ВІЛ-інфікованих хворих з ПГЛ прогресія до стадії СНІДу (за визначенням CDC) відбувається так само, як і в хворих без ПГЛ-синдрому. Адже як у період клінічної латенції, так і при ПГЛ вірус ніколи не перебуває в дійсно латентному стані. У цей період відзначається поступове зниження рівня CD4-лімфоцитів, у середньому зі швидкістю 0,05-0,07 Г/л на рік.

Симптоматичний перебіг недуги (II клінічна стадія – втрата ваги менше 10 % від початкової; мінімальні ураження шкіри та слизових оболонок; часті рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів) супроводжується нормальним рівнем повсякденної активності пацієнта, але кількість клітин CD4 різко зменшується через їх загибель, спричинену ВІЛ. Зниження кількості числа CD4 пов'язано зі зростанням вірусного навантаження у крові. Концентрації РНК ВІЛ у плазмі крові спочатку вибухоподібно зростають у гострому періоді інфекції, а потім знижуються до певного стабільного показника в результаті сероконверсії та розвитку імунної відповіді [1, 4, 5].

Відтак закономірне питання: а як позначається ВІЛ-інфікування (передусім безсимптомна ВІЛ-інфекція і ПГЛ) на перебігу інших захворювань, зокрема шигельозу?

Мета роботи – оцінити особливості реконвалесценції після гострого шигельозу у ВІЛ-інфікованих осіб.

Матеріали і методи

Обстежено 48 хворих на гострий шигельоз Флекснера 2а, що перебігав на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу. Шигельоз в усіх пацієнтів був підтверджений за допомогою ПЛР, що виявляла наявність ДНК шигел у випорожненнях і окремо в зішкребках зі слизової оболонки прямої кишки, отримуваних за допомогою щітки «ORI BRUSH Orifice Medical AB Lot 653». У гострому періоді

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

недуги лише в 29 осіб (60,4 %) шигели вдалося виділити шляхом бактеріологічного дослідження випорожнень.

Діагноз ВІЛ-інфекції підтверджували традиційно, на підставі позитивних ІФА-тестів. 31 пацієнтка перебувала в І клінічній стадії ВІЛ/СНІДу (асимптомний перебіг або персистуюча генералізована лімфаденопатія) за класифікацією ВОЗ (2002), 16 – у ІІ (мінімальні шкірно-слизові прояви), 1 – у ІV (саркома Капоші).

Групу порівняння склали 53 хворі на гострий шигельоз Флекснера 2а, в яких ВІЛ-інфекції виявлено не було. Діагноз дизентерії в усіх був підтверджений за допомогою ПЛР, а у 34 (64,2 %) з них – бактеріологічно. Усі пацієнтки – жінки віком 19-52 роки, які відбували покарання у виправній колонії і захворіли під час одного з харчових спалахів шигельозу Флекснера у цьому закладі. Вони отримували 5-денну терапію фуразолідомом по 0,1 г 4 рази на добу. Антиретровірусне лікування хворим не проводили.

Результати досліджень та їх обговорення

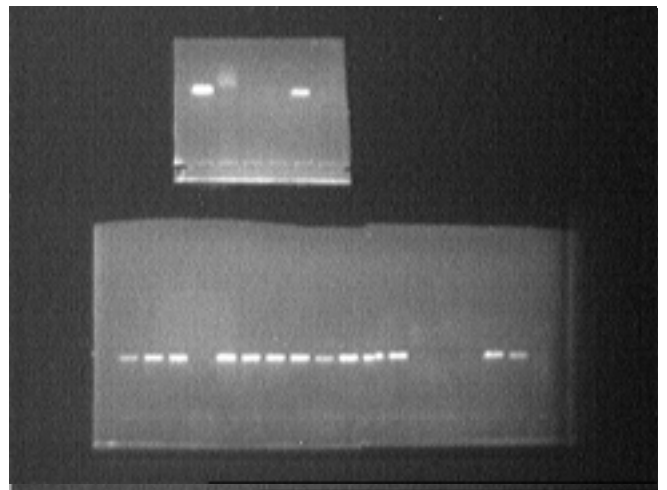
У 6 (12,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб (1 з них мала саркому Капоші, в інших був безсимптомний перебіг імунodefіциту) встановлено тяжкий ступінь шигельозу, у 24 (50,0 %) – середньої тяжкості, в інших 18 (37,5 %) – легкий. У групі порівняння відзначений приблизно такий же розподіл за ступенем тяжкості шигельозу, що становив відповідно 11,3, 49,1 і 39,6 %.

У хворих обох груп протягом 5-14 днів (залежно від тяжкості недуги) зникли клінічні ознаки шигельозу. В усіх ВІЛ-інфікованих (незалежно від ступеня тяжкості хвороби) протягом 2 тиж. після нормалізації випорожнень і зникнення інших клінічних ознак захворювання класичне бактеріологічне дослідження випорожнень шигел не виявило. Однак ПЛР (мал. 1), проведена у цей період, свідчила про наявність ДНК згаданого збудника у калі, а також у слизовій оболонці прямої кишки 40 (83,3 %) реконвалесцентів, що вказувало на формування реконвалесцентного шигеленосійства.

У 2 (3,8 %) осіб з групи порівняння шигелу Флекснера було виділено шляхом бактеріологічного дослідження випорожнень, у 5 (9,4 %) її ДНК знайдено в калі, а у 7 (13,2 %) – в зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки (мал. 2). Примітно, що усі носії шигел з групи порівняння перенесли дизентерію середньої тяжкості.

За допомогою бактеріологічного дослідження випорожнень у 4 (8,3 %) ВІЛ-інфікованих реконвалесцентів (3 – у І і 1 – у ІV клінічній стадії ВІЛ/СНІДу) через 2 міс. після клінічного одужання повторно

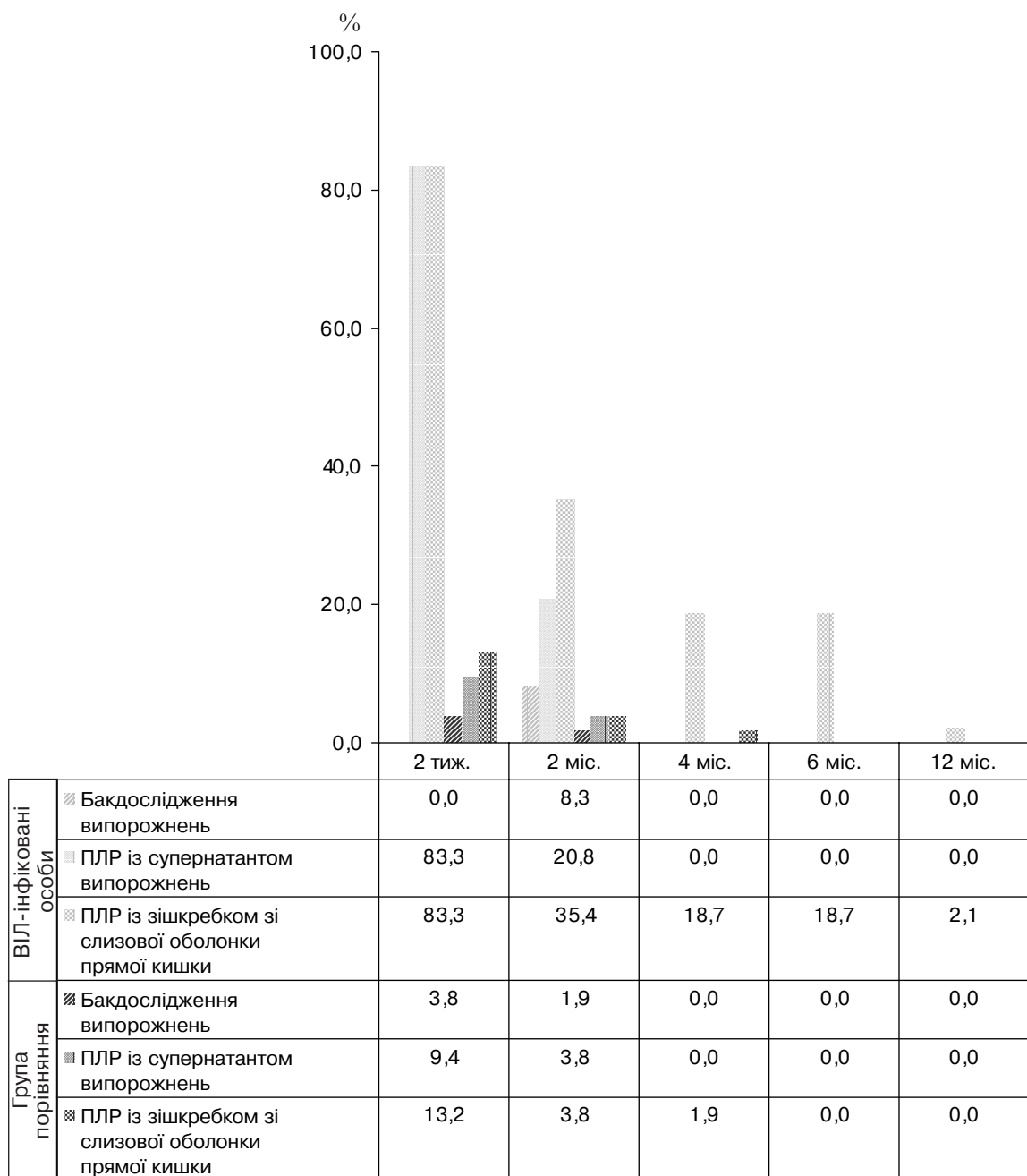
були виділені шигели. ПЛР, проведена із супернатантом фекалій цих осіб, показала, що ДНК шигел містилася у випорожненнях 10 (20,8 %) реконвалесцентів (7 – у І, 2 – у ІІ та 1 – у ІV клінічній стадії ВІЛ/СНІДу). Однак у зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки 17 (35,4 %) ВІЛ-інфікованих ДНК шигел продовжувала виявлятися протягом 2 міс. після повного зникнення клінічних ознак недуги (12 – у І, 4 – у ІІ та 1 – у ІV клінічній стадії ВІЛ/СНІДу). У цей же період в 1 особи (1,9 %) поза ВІЛ-інфікуванням збудника шигельозу виявили за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій. ПЛР також засвідчувала наявність ДНК цього збудника як у калі, так і в слизовій оболонці – у кожному випадку по 2 (3,8 %) реконвалесценти.



Мал. 1. Оцінка результатів ПЛР при шигельозі. Світіння контролю (вгорі) та позитивних проб (знизу) – наявність у субстраті ДНК шигел.

Обстеження в пізніший період (4 і 6 міс.) дало можливість установити, що в 9 (18,7 %) з них сформувалося затяжне або хронічне носійство. 7 з цих носіїв перебували у І, 2 – у ІІ клінічній стадії ВІЛ/СНІДу. Навіть через 12 міс. в 1 пацієнтки (2,1 %) з ІІ клінічною стадією ВІЛ/СНІДу ПЛР із зішкребком зі слизової оболонки прямої кишки засвідчила наявність ДНК шигел (мал. 2). Важливо, що у випорожненнях жодної з цих жінок ні шигел (негативне бактеріологічне дослідження), ані їх ДНК (обстеження за допомогою ПЛР) не було. Очевидно, це може бути доказом інвазивної здатності й можливості тривалого паразитування шигел усередині слизової оболонки. Ступінь тяжкості хвороби не мав помітного впливу на формування носійства, оскільки згадані реконвалесценти перенесли шигельоз різного ступеня тяжкості (2 – легкого, 6 – середнього, 1 – тяжкого ступеня).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частота виявлення шигел та їх ДНК у різні періоди реконвалесценції після перенесеного гострого шигельозу (у %).

Необхідно відзначити, що досягти повної санації кишечника від шигел при відсутності ВІЛ-інфекції вдалося у всіх реконвалесцентів. Щоправда, в 1 особи ДНК шигел містилися у слизовій оболонці прямої кишки упродовж 4 міс.

Але чи може знаходження генетичного матеріалу шигел в ендотелії прямої кишки свідчити про персистування самих бактерій? На нашу думку, тривалі внутрішньоклітинне зберігання тільки ДНК

шигел чи їх уламків унеможлиблюється швидким фізіологічним відновленням ендотелію товстої кишки. Цей факт дав змогу А.В. Цинзерлінгу (1993) навіть заперечувати внутрішньоендотеліальне паразитування цих бактерій [6]. Таким чином, виявлення ДНК шигел у зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки ВІЛ-інфікованих осіб протягом декількох місяців після стихання гострих проявів хвороби можливе тільки за умови постійного внутрішньоклітинного

репродукування самих збудників і свідчить про тривалий субклінічний перебіг шигельозу.

Наші результати перегукуються з численними дослідженнями інших авторів, які показали, що хоча в дорослих осіб, недавно заражених ВІЛом, і спостерігається «клінічно латентний» період між зараженням ВІЛ та появою клінічних ознак і симптомів СНІДу, який затягується на декілька років, проте з початку інфекції є дані про активну реплікацію ВІЛу та руйнацію імунної системи організму. Початкові прояви ураження імунної системи включають морфологічно чіткі ознаки руйнації мікроархітектури лімфоїдних фолікулів і дані про широкомасштабну інвазію ВІЛу в лімфоїдні тканини, про що свідчать результати дослідів з гібридизації *in situ*. Усі ці факти й спостереження дають змогу стверджувати, що значна частина вірусів, які активно реплікуються (вірусне навантаження), перебуває в лімфоїдних органах, а не в периферичній крові [5, 7]. Таким чином, клінічна латентність не означає латентності ВІЛ-інфекції. Очевидно, в цьому періоді суттєво страждає й місцевий імунітет, зокрема слизової оболонки товстої кишки, а також здатність організму до очищення від збудника шигельозу – інфекції, що, як правило, елімінується самостійно. З іншого боку, відомо, що й дизентерія спричиняє розлади імунної системи, зокрема дефіцит Т- і В-лімфоцитів [8].

У зв'язку з можливістю формування затяжних форм захворювань проблема раціонального поєднання етіотропної терапії з імуномодулювальною стає все більш актуальною.

Висновки

1. Шигельоз у ВІЛ-інфікованих осіб у I-II клінічній стадії перебігає не тяжче, ніж у хворих без імунодефіциту.
2. ВІЛ-інфекція/СНІД навіть при безсимптомній формі сприяє тривалому субклінічному перебігу шигельозу.
3. Більш інформативним показником формування тривалого носійства шигел (субклінічного перебігу дизентерії) є виявлення ДНК збудника за допомогою ПЛР не у випорожненнях, а в зішкрібку зі слизової оболонки прямої кишки.

Література

1. Коэн П.Т. Клиническая картина ВИЧ-инфекции: обзор // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 23-24. – С. 21-22.
2. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. 2-е изд. – С-Пб.: Питер, 2003. – 368 с.
3. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / Антоняк С.Л., Щербінська А.М. – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. “Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД”. – Київ, 2004. – 112 с.
4. Керівні принципи ВООЗ (<http://www.who.int/hiv/topics/arv/ISBN9241545674.pdf>)
5. Zakazenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej / Pod red. W. Haloty. – Szczecin: SWA Ottonianum, 1999. – 171 s.
6. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции: Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Руководство. – С-Пб: СОТИС, 1993. – 363 с.
7. John G., Bartlett M.D., Joel E., Gallant M.D. Medical management of HIV infection // Johns Hopkins University School of Medicine. – 2003. – P. 1.
8. Земсков А.М. Региональный иммунологический профиль при патологических процессах // Иммунологические нарушения в организме и их коррекция: Программно-целевое исследование. – М., 2003. – С. 24-26.

PECULIARITIES OF RECONVALESCENCE AFTER ACUTE SHIGELLOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

V.S. Kopycha

SUMMARY. Basing on the results of investigation of 48 patients with acute shigellosis Flexneri 2a against a background of HIV-infection/AIDS it was established that recognition of pathogene DNA in scrapes from rectum mucosa is more informative index of reconvalescent carrying of shigellas (subclinical flow of dysentery) than in feces. It was proved that shigellosis among HIV-infected patients in the I-II clinical stages doesn't have more severe flow than in patients without immunodeficiency, but HIV-infection/AIDS, even at asymptomatic form, promotes protracted subclinical flow of dysentery.