

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

русной этиологии у детей и иммунокоррекция кипфероном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Андреева. – Красноярс, 2006. – 24 с.

25. Боковой А.Г. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей: метод. указ. для студентов мед. вузов, ординаторов и врачей / А.Г. Боковой, М.Э. Таратина. – М., 2006. – С. 22-30.

26. Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / [Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 17-20.

27. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / [И.К. Малышенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания и др.] // Нов. медицины и фармации. – 2007. – №13 (219). – С. 20-21.

28. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетьова, Г.М. Чернакова. – СПб. – М., 2004. – 168 с.

29. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: Гэотар Медиа, 2005. – С. 212; 221-227; 275 -277.

30. Зборовская А.А. Эффективность рекомбинантного интерферона в терапии хронической ВЭБ-инфекции у детей с онкопатологией / А.А. Зборовская, О.В. Алейникова, Н.Д. Коломиец // Достижения мед. науки Белоруссии. – 1999. – № 3. – С. 12-14.

31. Епштейн-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування: Метод. реком. / За ред. В.Є. Казмірчук. – К., 2004. – 28 с.

32. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 4-7.

33. Харченко Ю.П. Імунокорекція при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю.П. Харченко, А.М. Михайлова, І.В. Юрчен-

ко // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: матеріали наук.-практ. конф. – Тернопіль, 2005. – С. 95-97.

34. Живиця Л.В. Особливості сучасного перебігу і терапії інфекційного мононуклеозу / Л.В. Живиця, Г.Ф. Пономаренко, О.А. Бурий // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2001. – С. 210-211.

35. Журбіна А.І. Особливості діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу / А.І. Журбіна // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль, 2004. – С. 79-81.

36. Краснова Е.И. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста / Е.И. Краснова, А.В. Васюнин, Н.А. Никифорова // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С. 6-10.

37. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: Гэотар-мед, 2001. – 324 с.

CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION – ACTUAL QUESTIONS

T.V. Pokrovska

SUMMARY. Literature data and personal research are summarized in the article. The actual questions of Epstein-Barr viral infection: etiology, epidemiology, pathogenesis, specific laboratory diagnostics, features of clinic course and recommendations of treating are considered.

Key words: EBV-infection, etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, treating.

Отримано 14.03.2014 р.

© Возна Х.І., Москалюк В.Д., 2014
УДК 616.1-02:[616.98:578.828 ВІЛ-085

Х.І. Возна, В.Д. Москалюк

СТРУКТУРА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Буковинський державний медичний університет

Розглянуто найбільш типові ураження серцево-судинної системи у ВІЛ-інфікованих хворих: периферичні та ендокардити, ішемічна хвороба серця, аритмії, легенева гіпертензія та злоякісні новоутворення. Описано основні патогенетичні механізми розвитку таких ускладнень.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, антиретровірусна терапія, ураження серцево-судинної системи.

Останні досягнення в галузі знань про вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), а також поява ефективно

антиретровірусно терапі сприяють зростанню тривалості життя ВІЛ-інфікованих [1-8]. Проте спостерігаються такі раніше незвичні для цього захворювання прояви, як серцево-судинні ускладнення. Зараз вже очевидно, що залучення серця до патологічного процесу у ВІЛ-позитивних пацієнтів є відносно поширеним і пов'язане з підвищенням рівня захворюваності та смертності [1, 2, 4, 5, 9-12].

Вперше ураження серця при ВІЛ-інфекції/СНІДі було описане в 1983 р., коли виявили саркому Капоші міокарда при розтині [1-3]. З тих пір було кілька повідомлень, що вказували на зв'язок між ВІЛ-інфекцією і захворюваннями серця.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), асоційовані з ВІЛ-інфекцією, є багатофакторними і можуть бути спричинені самим вірусом, опортуністичними інфекціями, новоутвореннями [1-3, 9, 13]. Останні дані показали, що сама ВІЛ-інфекція посилює додаткові проатерогенні механізми, пов'язані з імунною активацією, запаленням, коагуляцією, а також змінами рівнів ліпопроте дів (наприклад, ліпопроте дів високої щільності). Деякі з цих механізмів послаблюються, хоча не повністю, з початком антиретровірусно терапі (АРТ), що пов'язано з пригніченням реплікації ВІЛ. Проте АРТ також може і збільшити ризик розвитку ССЗ [4]. Немає сумнівів, що використання високоактивно антиретровірусно терапі (ВААРТ) для забезпечення адекватного зниження вірусного навантаження має важливе значення для успішного клінічного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але досвід показує, що такі пацієнти мають підвищений ризик дисліпідемії, ішемічно хвороби серця та інфаркту міокарда, особливо якщо режим ВААРТ містить інгібітор протеази [1, 9, 14-16].

Огляд літератури із зазначено проблематики дає можливість зробити висновок про те, що поширеність ураження серця у ВІЛ-інфікованих хворих перебуває в діапазоні між 28 і 73 % [3, 13]. У той же час, інші дослідження, що ґрунтуються на автопсії, показують дещо менший відсоток – від 10 до 53 % [1].

У загальному, клінічні прояви ураження серцево-судинно системи у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на початкових стадіях є незначними. Симптоми, як правило, неспецифічні, найбільш поширеним є задишка, якій або не надають значення, або приписують легенеvim захворюванням та опортуністичним інфекціям [2].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів може вражатися будь-яка зі структур серця, включаючи перикард, міокард та ендокард. Крім того, спостерігається легенева гіпертензія, злоякісні новоутворення та ураження серця внаслідок токсично ді наркотиків та лікарських засобів [1-3, 9, 11, 13].

Захворювання перикарда

У ВІЛ-інфікованих хворих спостерігаються різні клінічні прояви ураження перикарду, включаючи безсимптомний ексудативний перикардит, який виявляють при виконанні рутинно ЕхоКГ, тампонаду серця, і, рідко, констриктивний перикардит [3, 9, 11].

Згідно повідомлень зарубіжних вчених, поширеність ексудативного перикардиту серед хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД складає від 21 до 38 % [1-3, 5, 11], в той час як до початку використання ВААРТ вона складала від 5 до 46 % із щорічною частотою захворюваності на перикардит 11-17 % [1, 5, 12, 15, 17, 18]. До 80 % випадків ВІЛ-асоційованого ексудативного перикардиту характеризується легким клінічним перебігом із незначними гемодинамічними змінами, часто спонтанно регресує. Проте можливий розвиток й великого випоту, що призводить до тампонади серця [1-3, 15], яка, за даними літератури, щорічно реєструється у 9 % ВІЛ-інфікованих хворих [2, 11].

Вважається, що ексудативний перикардит у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може бути маркером тяжкої імунно недостатності, оскільки пов'язаний з низьким рівнем CD4. Виявлення безсимптомного перикардиту може сигналізувати про більш значну імунну дисфункцію, незважаючи на відносно нормальний рівень клітин CD4 [2].

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів причину перикардиту не ідентифікують (ідіопатичний перикардит) [2, 3, 5, 17]. Найбільш діагностованими причинами виступають опортуністичні інфекції та новоутворення [1, 2, 5, 12, 18, 19]. За даними літератури, найчастіше перикардит спричиняють *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi* та *Chlamydia trachomatis*. Мікобактерії туберкульозу також є частою причиною, особливо це є актуальним для України, де спостерігається висока частота дано коморбідно патології. Іншими інфекційними причинами виступають *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, цитомегаловірус та вірус простого герпесу. Злоякісні новоутворення, що спричиняють перикардит, представлені лімфомою, аденокарциномою і саркомою Капоші [1, 5, 17, 19].

Спонтанне одужання при перикардіальному випоті спостерігається в 42 % випадків. Проте, не дивлячись на те, що більшість випотів невеликі та безсимптомні, виживання у таких хворих нижче порівняно з таким у групі без випоту: 36 проти 93 % протягом 6 місяців спостереження [2, 5, 11, 18]. Тому для виявлення випотів рекомендовано проводити ЕКГ та ЕхоКГ-скринінг на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, особ-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

ливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, саркомою Капоші, туберкульозом та легеневою інфекцією.

ВІЛ-інфекція повинна бути включена в диференціальну діагностику перикардитів (особливо ексудативних) неясно етіологі.

Ураження міокарда

Ураження міокарда у ВІЛ-інфікованих хворих може проявлятися у вигляді міокардиту, дилатаційно кардіоміопатії або ізольовано дисфункції лівого чи правого шлуночка. Поширеність захворювання серцевого м'язу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, як повідомляється в літературі, досягає 15 %. Ураження міокарда пов'язують з поганим прогнозом, і у 5 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів воно призводить до симптоматично серцевої недостатності [1, 2, 9, 13, 15].

Міокардити. Міокардит визначається за критеріями Даллас, які вимагають наявності запальної інфільтрації міокарду в поєднанні з некрозом міоцитів або х дегенерацією, що не типово для ішемічних ушкоджень, пов'язаних із захворюваннями коронарної артерії. Однак використання цього чіткого визначення може не підходити в контексті порушеної імунної реакції [1].

За даними іноземних джерел, міокардит у ВІЛ-інфікованих пацієнтів поширений від 6 до 52 % [1, 2, 11]. Крім того, у майже 83 % ВІЛ-інфікованих хворих при ендоміокардіальній біопсії чи патологоанатомічному дослідженні є ознаки міокардиту [2]. ВІЛ може викликати міокардит або безпосередньо, або опосередковано через аутоімунні процеси, або через один із багатьох опортуністів. У більш ніж 80 % випадків міокардиту не виявили жодних конкретних етіологічних факторів. До розвитку міокардиту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залучаються бактерійні, вірусні, грибкові та протозойні організми. До них належать *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* and *microsporidia*, а також *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Staphylococcus aureus*, цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус Епштейна-Барр, Коксакі В3 вірус [1-3, 9, 13]. Інші потенційні механізми ВІЛ-асоційованих захворювань міокарда включають гіпоксію, дефіцит селену, а також залучення серця до неопластичного процесу. Крім того, препарати, що використовуються для лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних інфекцій і раку, можуть призвести до ушкодження міокарда. Так, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (клас антиретровірусних препаратів, що найчастіше призначаються) можуть бути токсичними для мітохондрій

і порушують процеси реплікації мітохондріальної ДНК кардіоміоцитів [2, 5, 9, 11, 13]. Проте в дослідженні, куди входили ВІЛ-інфіковані діти, за 5 років спостереження такого взаємозв'язку не встановили [5, 11].

Дилатаційна кардіоміопатія. Серцева недостатність внаслідок дилатаційно кардіоміопатії (ДКМП) вперше описана в 1986 році у трьох хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [1, 3].

Дилатаційна кардіоміопатія виникла як найбільш клінічно значуще серцеве ускладнення ВІЛ-інфекції у західному світі до настання епохи ВААРТ. За даними G. Barbaro, поширеність ДКМП до призначення антиретровірусної терапії була 15,9 на 1000 випадків [5]. В іншому дослідженні ДКМП реєстрували у 15 % ВІЛ-інфікованих [11]. Згідно з останніми дослідженнями, при проведенні ехокардіографії у 19,2 % пацієнтів виявлена діастолічна дисфункція лівого шлуночка і у 15,4 % пацієнтів – глобальна гіпокінезія. Така безсимптомна гіпокінезія лівого шлуночка може представляти собою легку форму первинного захворювання серцевого м'язу, що буде прогресувати в клінічно очевидну форму дилатаційно кардіоміопатії [13].

Дилатаційна кардіоміопатія свідчить про несприятливий прогноз. При дослідженні когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів з нормальною фракцією викиду медіана виживання склала 472 дні порівняно з хворими зі зниженою фракцією викиду, середня тривалість життя яких склала 101 день. Згідно з даними італійської групи з вивчення ВІЛ (GISCA), ризик передчасної смерті пацієнтів з ВІЛ-обумовленою кардіоміопатією в 6 разів вищий, аніж у хворих з ідіопатичною ДКМП [1-3, 5, 11, 12, 17, 18]. Клінічно дисфункція лівого шлуночка швидко призводить до летальних наслідків на більш пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Разом систолічна та діастолічна функції погіршуються в міру зменшення кількості лімфоцитів CD4 при ВІЛ-інфекції. Хоча ДКМП пов'язана зі значним зниженням числа лімфоцитів CD4, не виявлено чіткого взаємозв'язку між прогресуванням дисфункції лівого шлуночка і швидкістю зниження клітин [1, 9, 11-13].

Поширеність дисфункції лівого шлуночка при ВІЛ-інфекції, виявлена при автопсії, варіює від 2 % до понад 40 %. Симптоматична серцева недостатність розвивається приблизно у 6 % пацієнтів, більшість з яких мають термінальну стадію ВІЛ-інфекції [1, 2].

Етіологія ВІЛ-асоційованої кардіоміопатії є складною та багатофакторною. Найбільш вірогідними причинами називають попередні міокардити, вторинні інфекційні агенти, дефіцит поживних речовин (наприклад, селену, карнітину, вітамінів B₁ і B₁₂), метаболічні та ендокринні порушення (зниження рівнів тиреоїд-

них гормонів, гормона росту, адреналіну, гіперінсулінемія) та вегетативну недостатність [1, 5, 11, 12, 15].

Дисбаланс цитокінів також залучений в патогенез ВІЛ-асоційовано кардіоміопаті. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю підвищений рівень прозапальних цитокінів (наприклад, фактор некрозу пухлин (ФНП- α), інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 та глікопротеїн 130). Клітини ендотелію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як вважають, виробляють надмірну кількість IL-1 та IL-6, які безпосередньо пригнічують функцію міокарду. Рівень протизапальних цитокінів (IL-10, трансформуючого фактору росту Р), навпаки, зменшується [1, 4, 5, 11, 15]. Так, в експерименті *in vivo* показано, що вірус імунодефіциту вражає інтерстиціальні клітини міокарду і підвищує таким чином вміст ФНП- α , IL та протеолітичних ферментів. Це, в свою чергу, призводить до порушення кальцієвого гомеостазу у кардіоміоцитах, підвищення рівня оксиду азоту, обумовлює розвиток ендотеліально дисфункції. В подальшому опосередковано виникають негативний інотропний та цитотоксичні ефекти, що супроводжується фіброзом міокарда та загибеллю кардіоміоцитів [5, 11, 15].

Імунологічні механізми виникнення систолічно дисфункції пов'язані з розвитком гіпер- γ -глобулінемії за рахунок дисфункції Т-хелперів та підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові, що в свою чергу призводить до запалення міокарда [11]. Автоімунні процеси також відіграють роль в патогенезі ВІЛ-асоційовано кардіоміопаті, оскільки, згідно з повідомленнями вчених, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів збільшується рівень автоантитіл до анти- α міозину порівняно з контрольною групою [1, 5, 11, 15].

Метаболічні порушення відіграють важливу роль на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Дефіцит селену, карнітину, вітаміну В₁₂ може бути обумовлений хронічною діареєю, порушенням процесів всмоктування в травному каналі. Наприклад, зниження вмісту селену в крові супроводжується зростанням вірулентності вірусу Коксакі, проте може й слугувати незалежним предиктором розвитку ДКМП. У ряді досліджень виявлений зв'язок ендокринних порушень з розвитком систолічно дисфункції лівого шлуночка [5, 11, 15, 18].

Лікарські препарати, що зазвичай використовуються для лікування ВІЛ-інфекції та ускладнень, також пов'язані з ДКМП. Зидовудин (AZT) є частою причиною кардіоміопатії у дітей та останнім часом у дорослих. AZT пригнічує мітохондріальну ДНК-полімеразу, внаслідок чого розвивається дифузна деструкція кардіальних мітохондріальних структур та міопатія як серцевого, так і скелетних м'язів [1, 5, 11, 15].

Враховуючи високу частоту розвитку ДКМП у пацієнтів з низьким рівнем CD4⁺-лімфоцитів, усім необхідно проводити ехокардіографічне обстеження ще до початку антиретровірусно терапії [11, 13, 14].

Ізольована дисфункція правого шлуночка.

Гіпертрофія правого шлуночка описана як друга за частотою серцева патологія при розтині хворого на ВІЛ-інфекцію/СНІД, вона поступається тільки перикардиту. За допомогою ехокардіографії дилатація та дисфункція правого шлуночка виявлені у 4 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1, 9, 20]. Дані патологічні зміни можуть бути частиною глобального міопатичного процесу, що призводить до бівентрикулярно дисфункції та розширення всіх чотирьох порожнин серця, хоча можуть розвиватися ізольовано. Було описано два випадки тяжко правошлуночково недостатності за відсутності легеневої патології та ураження лівого шлуночка. Симптоми в цих спостереженнях були повністю куповані на фоні прийому антиретровірусних препаратів [11, 20].

Ураження трикуспідального клапана при ендокардиті потенційно здатне викликати розширення правого шлуночка в результаті надмірного навантаження. Гіпертрофію правого шлуночка діагностують зважаючи на певні зміни ЕКГ, але все ж таки ехокардіографія залишається найдостовірнішим методом оцінки функції правого шлуночка [1, 9, 11, 15].

Ураження ендокарда

Стерильний тромботичний ендокардит.

Більшість ендокардіальних ушкоджень у ВІЛ-інфікованих хворих пов'язано з небактерійним тромботичним ендокардитом (марантичний ендокардит). Він характеризується утворенням пухких фібринозних згустків тромбоцитів та еритроцитів на клапанах серця без запальної реакції. Вважається, що цей стан виникає в 3-5 % хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД і зазвичай у пацієнтів старше 50 років. Системна емболія може відбутися максимально у 42 % пацієнтів, але більшість із цих випадків не діагностуються і зрідка призводять до смерті [1-3, 5, 9, 11, 15]. Найчастіше розвиваються емболія судин головного мозку, легень, селезінки, нирок та серця [1-3]. Часто діагноз марантичного ендокардиту встановлюють на етапі виконання автопсії [11].

Інфекційний ендокардит. Частота інфекційного ендокардиту однакова для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та без не [5, 9, 11, 12, 15, 17]. Проте у деяких групах хворих його поширеність вища. Так, розвиток інфекційного ендокардиту більш характерний для ВІЛ-інфікованих споживачів ін'єкційних наркотиків, його реєструють у 6,3-34 % випадків. З цієї причини зазвичай залучається у патологічний процес права по-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

ловина серця, проте є й змішані або лівосторонні враження клапанів. Найчастіше ідентифікують *S. aureus* у ВІЛ-позитивних наркоманів з ендокардитом, хоча були описані випадки, коли етіологічним фактором виступали *S. pneumoniae*, *viridans* та *Haemophilus influenzae*. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus fumigatus* – загальні грибкові причини ендокардиту, тоді як *Pseudoallescheria boydii* – рідкісна причина ендокардиту в цій групі [1-3, 5, 9, 11, 12, 17].

Незважаючи на те, що клінічна картина ендокардиту ідентична у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та без не, прогноз щодо життя у ВІЛ-інфікованих хворих значно гірший. На кінцевих етапах розвитку ВІЛ-інфекції реєструються випадки блискавичного перебігу цього ускладнення [3, 5, 11].

Ішемічна хвороба серця

В епоху антиретровірусно терапі тривалість життя ВІЛ-позитивних пацієнтів значно зросла. Проте спостерігається підвищення у хворих ризику виникнення ішемічно хвороби серця (ІХС). Одночасно зростає і значення факторів ризику розвитку ІХС. Серед ВІЛ-інфікованих спостерігається більш висока частка курців, а також має місце расова диспропорційність (багато африканців та іспано-латиноамериканців). У випадку призначення АРТ також простежується зростання числа пацієнтів з ожирінням, гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією [2-5, 7, 10, 11, 21].

В еру доантиретровірусно терапі ІХС виявляли переважно у молодих пацієнтів, часто на етапі автопсі. Так, у 80-90 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів, середній вік яких складав 27 років, були описані випадки стенозу проксимальних коронарних артерій при відсутності будь-яких інших ідентифікованих факторів ризику розвитку ІХС [1, 11, 14].

Збільшення випадків інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією було виявлено у двох перекресних дослідженнях. Показано, що ВІЛ-інфекція пов'язана зі 1,9-3,7-кратним збільшенням ризику розвитку ІМ у ВІЛ-інфікованих порівняно з населенням в цілому, причому в одному з досліджень вказувався зв'язок із застосуванням інгібіторів протеаз [2, 3, 9, 10, 14]. У ВІЛ-серопозитивних пацієнтів, які отримували інгібітори протеаз, частіше виявляли інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози (16-46 % випадків) і цукровий діабет (у 7-13 % осіб). Подальші дослідження показали, що ВІЛ-інфіковані пацієнти, які не отримують АРТ, мають нижчий рівень захисних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), на відміну від серонегативних пацієнтів. Гіпертригліцеридемія є маркером прогресування

ВІЛ-інфекції /СНІДу і збільшення вірусного навантаження у хворих [1, 2, 4, 7, 11, 14].

Ураження судин

Васкуліт – одне з найбільш поширених захворювань, що виникає у пацієнтів з ВІЛ [15]. Його наявність необхідно запідозрити в осіб з лихоманкою неясного генезу, артритами, міозитами, гломерулонефритом, периферичною нейропатією, неясною гастроінтестинальною, міокардіальною чи мозковою ішемією [11]. У ВІЛ-інфікованих осіб реєструють широкий спектр запальних судинних захворювань, таких як вузликовий періартеріт, Шенлейна-Геноха, артеріт Такаюсу та Кавасакі-подібний синдром [1, 5].

У літературі також повідомляється про виявлення у ВІЛ-інфікованих дорослих та дітей аневризм висхідно, низхідно, черевно аорти, коронарних артерій, різних судин головного мозку. Артеріальні аневризми виникають внаслідок наявності запалення в артеріях і *vasa vasorum* і зазвичай реєструються в молодих осіб (близько 30 років) без факторів ризику розвитку атеросклерозу, частіше в афроамериканців. Уражаються переважно периферичні артерії. Клінічно аневризми проявляються болями і пухлиноподібним утворенням у місці ураження. Беручи до уваги, що аневризми часто пов'язували з іншими супутніми інфекційними збудниками, такими як туберкульозна паличка, сальмонела, стафілокок або опортуністичні організми, в деяких випадках було незрозуміло чи можливо, щоб сам ВІЛ був ко-фактором у патогенезі ушкодження [1, 11].

Порушення серцевого ритму

Порушення серцевого ритму при ВІЛ-інфекції можуть бути результатом одного або комбінації чинників. До них належать міокардити, ураження провідної системи серця, електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія внаслідок хронічно діареї) та розлади вегетативної нервової системи [1].

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції та ускладнень, нерідко спричиняють серцеві аритмії. Пентамідин, ко-тримоксазол і піриметамін можуть спровокувати QT пролонгацію, миготливу аритмію при введенні внутрішньовенно чи внутрішньом'язово. Ганцикловір, що використовується при лікуванні і профілактиці цитомегаловірусної інфекції, також пов'язують зі шлуночковими аритміями [1, 5, 9, 11, 15, 22].

Виявлено, що й сама ВІЛ-інфекція здатна викликати подовження інтервалу QT [15]. Незалежним предиктором розвитку синдрому подовженого інтервалу QT служить також вірус гепатиту С, за наявності ко-інфекції ризик виникнення даного ускладнення

подвоюється. Було продемонстровано, що ризик подовження інтервалу QT у ВІЛ-інфікованих пацієнтів складає 16 %, а у випадку поєднання ВІЛ та гепатиту С він зростає до 30 % [11].

При ВІЛ-інфекції діагностуються й вегетативні розлади, що можуть призвести до ортостатично гіпотензії, аномальних змін серцевого ритму, гемодинамічно лабільності, непритомності чи навіть смерті. Гіпотонія при ВІЛ-інфекції також може бути проявом недостатності кори надниркових залоз [1, 11, 15].

Легенева гіпертензія

ВІЛ-асоційована первинна легенева гіпертензія була вперше описана в 1987 р. Така патологія виявляється у 1000 разів частіше у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, ніж у загальній популяції (1:200 проти 1:200000) і переважає у чоловіків [1-3, 5, 9, 11, 12, 15, 17]. ВІЛ-асоційована легенева артеріальна гіпертензія частіше буває у молодих чоловіків (середній вік 32 роки). Внутрішньовенне вживання наркотиків, гомосексуалізм та гемофілія – класичні фактори ризику [12]. Згідно останніх досліджень, вона була виявлена у 0,5 % госпіталізованих ВІЛ-інфікованих [11]. ВІЛ-асоційована легенева гіпертензія прогресує швидше, ніж спонтанна (інтервал між появою перших симптомів та діагностикою патологічного стану – 6 і 30 місяців відповідно). Прогноз гірший (виживання на першому році складає 51 %) порівняно з первинною легеневою гіпертензією (68 %) та числом смертей внаслідок ураження правих відділів серця чи дихально недостатності [1, 2].

У більшості пацієнтів при виконанні автопсії виявляють звуження легеневої артерії, гілок, що може свідчити про наявність артеріопатії та зв'язок з ВІЛ [11, 15].

Серед зареєстрованих випадків дано коморбідно патології не спостерігалось кореляції між будь-яким рівнем CD4 клітин або наявністю легеневої інфекції та розвитком легеневої гіпертензії [1-3, 11].

Патогенез легеневої гіпертензії у ВІЛ-інфікованих хворих пов'язаний із інфікуванням ВІЛ альвеолярних макрофагів. Заражені макрофаги продукують ФНП- α , супероксид аніон і протеолітичні ферменти, які, в свою чергу, є токсичними хемостатичними факторами і спричиняють розвиток запалення в стінці судини. Вони викликають подальше проникнення запальних клітин, ендотеліальну проліферацію. GP-120, глікопротеїн оболонки ВІЛ, може стимулювати вироблення ендотеліну-1 та ФНП- α , які, в свою чергу, є потужними вазоконстрикторами [2, 3, 5, 11, 17, 18].

Вторинні причини легеневої гіпертензії також спостерігаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. До них належать інтерстиціальні захворювання легень, вплив

тільки в ін'єкційних наркоманів, хронічні захворювання печінки та коагулопатії [2, 3]. Також виникнення даного ускладнення часто пов'язують з раніше перенесеною тромбоемболією легеневої артерії чи наявністю тяжкої дисфункції лівого шлуночка [11].

Виживання пацієнта протягом 1-2 та 3 років спостереження складає 73,6 та 47,5 % відповідно. У хворих з III-IV функціональним класом, за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація), показники виживання складають 60, 45 та 28 % відповідно [11, 15].

Злоякісні новоутворення серця

Зв'язок між імунodefіцитними станами та розвитком новоутворень, таких як саркома Капоші (СК), В-клітинна неходжкінська лімфома (НХЛ) та інші пухлини лімфоїдної системи, добре відомий. До настання епохи ВААРТ загальна частота новоутворень при ВІЛ-інфекції/СНІДі складала більш ніж 40 % [1].

В 1983 р. була вперше описана саркома Капоші серця у ВІЛ-позитивного пацієнта [3]. Саркома Капоші виявлялась у 35 % хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД та асоційована з наявністю вірусу герпесу 8-го типу. При виконанні автопсії в 28 % випадків у пацієнтів цієї групи виявляли ураження серця, проте первинні пухлини серця виникали порівняно рідко [1, 3, 5, 11, 18]. Захворюваність саркомою Капоші знизилась майже на 40 % на рік з моменту появи ВААРТ і на даний час реєструється менш ніж в 10 % випадків. Хоча є повідомлення про випадок первинно локалізованої саркоми Капоші серця, залучення серця до онкопроцесу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зазвичай відбувається внаслідок поширення СК [1].

Метастатична саркома Капоші, як правило, уражає вісцеральний шар перикарду або субепікардіальну жирову тканину, що прилягає до головної коронарної артерії, з або без участі адвентиці висхідної аорти чи легеневого стовбура. Типовою клінічною ознакою даного ускладнення є наявність перикардіального випоту (зазвичай без пухлинних клітин чи інфекційних агентів) [1, 11]. Описано 5 випадків саркоми Капоші вісцерального шару перикарду, що спричинив смертельну тампонаду у ВІЛ-інфікованих. Є й інші повідомлення про фатальну тампонаду серця та констрикцію перикарда [3].

Злоякісні лімфоми серця є рідкісними, проте первинні та вторинні лімфоми у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД не є винятком. В епоху доантиретровірусної терапії лімфоми спостерігалися в 5-10 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що в 60-100 разів було частішою патологією, ніж у загальній популяції. Дане ускладнення в 4 % випадків є клінічною маніфестацією СНІДу [2, 11].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІ

Первинні лімфоми серця характеризуються агресивним перебігом, швидким прогресуванням, додатковим ураженням лімфовузлів і поганою відповіддю на терапію. Вони проявляються у вигляді неходжкінської лімфоми (НХЛ) чи мають В-клітинне походження. Неходжкінська лімфома асоційована з вірусом Епштейна-Барр та вірусом герпесу 8 типу [1].

Як правило, ВІЛ-асоційовані лімфоми виникають у пацієнтів з низьким рівнем CD4 лімфоцитів, але можливі і у хворих з незначною імуносупресією [2, 11].

Клінічно первинне ураження серця проявляється задишкою, симптомами правошлуночково чи бівентрикулярно недостатності, болям у грудній клітці, аритміями. Лімфома асоційована з розвитком інфаркту міокарда, застійною серцевою недостатністю, тахіаритмією, блокадою серця, тампонадами, синдромом верхньо порожнисто вени [1, 11].

Пацієнти з ВІЛ-асоційованою лімфомою можуть мати прояви застійно серцевої недостатності, прогресивно чи повно блокади серця, тампонади серця або синдрому верхньо порожнисто вени. Класичні симптоми лімфоми (лихоманка, нічні поти і втрата маси тіла) виявляються в 50 % випадків серцевих лімфом і можуть бути єдиними проявами [1].

Ехокардіографія є корисною для діагностики серцевої неходжкінської лімфоми, магнітнорезонансна томографія також надає точні дані про локалізацію і розміри пухлини. Прогноз ВІЛ-асоційовано серцевої НХЛ поганий, хоча за комбіновано хіміотерапії можлива клінічна ремісія [1-3, 11, 18].

Висновок

Введення у лікування ВІЛ-інфікованих схем високоактивно антиретровірусно терапії значно змінило хід захворювання. Зростає тривалість та якість життя пацієнтів, однак стають все більш поширеними пізні ускладнення ВІЛ-інфекції, в тому числі ураження серцево-судинної системи, що можуть бути пов'язані з тривалою імуносупресією та складною взаємодією медіаторних ефектів самого ВІЛ, опортуністичних інфекцій, автоімунних відповідей на вірусну інфекцію, кардіотоксичністю та дефіцитом поживних речовин. Немає сумнівів, що використання ВААРТ для забезпечення адекватного зниження вірусного навантаження має важливе значення для успішного клінічного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але досвід показує, що такі пацієнти мають підвищений ризик ліпідострофі/ліпоатрофі, дисліпідемії та інсулінорезистентності, особливо якщо режим ВААРТ містить інгібітор протеази. Тому виправданим є ретельний кардіологічний скринінг пацієнтів, які перебувають на ВААРТ, передусім тоді, коли у хворого є й традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Для зниження захворюваності та смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів надзвичайно важливим є розуміння природи та перебігу ВІЛ-асоційованих серцево-судинних уражень, що, у свою чергу, сприятиме відповідному моніторингу і ранньому терапевтичному втручання, а також забезпечить основу для оцінки наслідків нових антиретровірусних терапевтичних режимів на серцево-судинну систему.

Література

1. Human immunodeficiency virus (HIV) related heart disease: A review / M.U. Sani, B.N. Okeahialam, S.H. Aliyu, D.A. Enoch // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2005. – N 117/3. – P. 73-81.
2. Chu W.W. Clinical Cardiac Manifestations of HIV Infection: A Review of Current Literature / W.W. Chu, J.M. Sosman, J.H. Stein // *Wisconsin Med. J.* – 2002. – Vol. 101, N 7. – P. 40-45.
3. Cardiac Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome / P. Rerkpattanapipat, N. Wongpraparut, L.E. Jacobs, M.N. Kotler // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, N 5. – P. 602-608.
4. Baker J.V. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection / J.V. Baker, J.D. Lundgren // *Eur. Heart J.* – 2011. – N 32. – P. 945-951.
5. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection / G. Barbaro // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1420-1425.
6. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system / G. Barbaro // *Cardiovascular Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 87-95.
7. Frank J. Cardiovascular Disease in HIV Infection / J. Frank, J.P. Phair // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2011. – Vol. 6, N 4. – P. 266-271.
8. Меленко С.Р. ВІЛ-інфекція/СНІД – проблеми і перспективи / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // *Інфекційні хвороби.* – 2008. – № 2. – С. 98-101.
9. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients / [Ch. Khunnawat, S. Mukerji, D. Havlichek et al.] // *Am. J. Cardiology.* – 2008. – Vol. 102, N 5. – P. 635-642.
10. Bozzette S.A. HIV and Cardiovascular Disease / S.A. Bozzette // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 53, N 1. – P. 92-93.
11. Якушин С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // *Клиницист.* – 2011. – № 2. – С. 6-12.
12. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors / F. Boccara // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22 (Suppl. 3). – P. S19-S26.
13. Myocardial Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus Infection: An Echocardiographic Study / P. Aggarwal, A. Sharma, R. Bhardwaj, R. Raina // *JAPI.* – 2009. – Vol. 57. – P. 745-746.
14. McDonald Ch.L. Cardiovascular Disease in Adult and Pediatric HIV/AIDS / Ch.L. McDonald, J.R. Kaltman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, N 13. – P. 1185-1188.
15. Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on the Heart and Vasculature / [M.P. Dub, S.E. Lipshultz, C.J. Fichtenbaum et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. e36-e40.
16. Stein J.H. Managing Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection / J.H. Stein // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* –

2005. – Vol. 38, N 2. – P. 115-123.

17. Ntsekhe M. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Cardiovascular Disease in Africa / M. Ntsekhe, J. Hakim // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3602-3607.

18. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease / G. Barbaro // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S12- S20.

19. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection / G. Barbaro // *J. R. Soc. Med.* – 2001. – Vol. 94. – P. 384-390.

20. Doppler tissue imaging unmasks right ventricular function abnormalities in HIV-infected patients / [A. Karavidas, D. Tsiachris, G. Lazaros et al.] // *Cardiology J.* – 2010. – Vol. 17, N 6. – P. 587-593.

21. Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of HIV-Infected Adults: A Study Using Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score / [A. Mangili, J. Gerrior, A.M. Tang et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1482-1489.

22. Sani M.U. QTc Interval Prolongation in Patients with HIV and AIDS / M.U. Sani, B.N. Okeahialam // *J. Nat. Med. Ass.* – 2005. – Vol. 97, N 12. – P. 1657-1661.

STRUCTURE OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk

SUMMARY. The article describes the most common complication of the cardiovascular system in patients with HIV: peri-, myo- and endocarditis, coronary heart disease, arrhythmias, pulmonary hypertension and malignant neoplasms. The basic pathogenetic mechanisms of development of these complications has been considered.

Key words: HIV/AIDS, antiretroviral treatment, lesions of the cardiovascular system.

Отримано 24.03.2014 р.

© Мельник К.О., 2014
УДК 616.248.053.2.036

К.О. Мельник

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА НАЙБІЛЬШ ВАГОМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

Проаналізовано найпопулярніші теорії патогенезу бронхіальної астми (БА): імунологічну, інфекційну та спадкову. Згідно з основними положеннями імунологічної теорії, підвищення бронхіальної реактивності у вигляді бронхообструкції є результатом дезінтеграції багатьох ланок імунної системи. За наявності провокуючого фактору, наприклад інфекції, можливе поєднання алергічних реакцій різного типу, що знаходить своє відображення в особливостях клінічного перебігу БА.

Наявність захворювання по материнській лінії збільшує ризик виникнення БА до 62,4 %, по лінії батька – до 28,9 %, при захворюванні обох батьків загроза виникнення хвороби складає 91,3 %. У більшості дітей з БА спостерігається обтяжений сімейний анамнез за критерієм наявності алергії. Неприятливий вплив на прогноз має ускладнений перебіг вагітності, зафіксований у половини матерів. Необґрунтоване застосування антибіотиків та інших медикаментозних препаратів, їх легкодоступність,

безконтрольне використання, часта зміна препаратів призводять до розвитку ускладнень, у тому числі й до проявів бронхоспазму.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, механізми розвитку, фактори ризику.

Протягом багатьох років актуальність проблеми бронхіальної астми (БА) як одного з найбільш частих і тяжких захворювань органів дихання не зменшується. Вивчення механізмів розвитку БА й пошук нових раціональних методів профілактики та лікування мають велику медико-соціальну значимість [1-3]. Згідно з останніми даними, у світі зареєстровано близько 300 млн людей, хворих на БА, а близько 200 тис. щорічно помирає під час загострення захворювання. За прогнозами ВООЗ, протягом найближчих 10 років смертність від БА може зрости на 20 %. В Україні у 2006 р. захворюваність на БА складала 26 на 100 тис. дитячого населення, хворобливість – 500 на 100 тис. дитячого населення. Ці показники