



JOURNAL

OF THE UKRAINIAN MEDICAL
ASSOCIATION OF NORTH AMERICA, INC.

ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

ЖУРНАЛ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО
ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

Vol. XLVII, No 3 (149)
Summer 2002
Рік XLVII, ч. 3 (149)
Літо 2002

Лікарський вісник

ЖУРНАЛ

УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

JOURNAL

OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION
OF NORTH AMERICA, INC.

(ISSN – 0041607X)

Адреса редакції:
Address of the Editor:

Journal of
the Ukrainian Medical Association
of North America, Inc.
P.O. Box 36305
Grosse Pointe, Michigan 48236

Адреса адміністрації:
Address of the Publisher:

Ukrainian Medical Association
of North America, Inc.
2247 W. Chicago Avenue
Chicago, Illinois 60622

Редакційна колегія

д-р Павло Джуль (США)
Головний редактор

Д-р Роман Воробець (США)
Д-р Дмитро Заболотний (Україна)
Д-р Василь Зарічний (США)
Д-р Андрій Івах (США)
Д-р Зірка Калинич (США)
Д-р Василь Лончина (США)
Д-р Володимир Павлюк (Україна)
Д-р Любомир Пиріг (Україна)
Д-р Михайло Цегельський (США)
Редактор-гість д-р Роксоляна Горбовий (США)

Editorial Board

Paul J. Dzul, MD (USA)
Editor in chief

Michael Cehelsky, MD (USA)
Andrew Iwach, MD (USA)
Zirka Kalynych, MD (USA)
Vassyl Lonchyna, MD (USA)
Volodymyr Pavliuk, MD (Ukraine)
Lubomir Pyrih, MD (Ukraine)
Roman Worobec, PhD (USA)
Dmytro Zabolotny, MD (Ukraine)
Basilius Zaricznyj, MD (USA)
Guest Editor: Roxolana Horbowyj, MD (USA)

Cover by Lydia Palij

Printed by "World Medicine" Publishers, 79017 Lviv, vul. Rodyny Krushelnytskych, 14 (1st Fl), Ukraine;
Tel./Fax: (380) 322 755 112; e-mail: msvitu@mail.lviv.ua; <http://www.msvitu.lviv.ua>

JOURNAL OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA (JUMANA).

(ISSN – 0041607X) is published semiannually by the

UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA (UMANA), INC.

Periodicals Postage paid at Chicago, IL, USA.

POSTMASTER send the address changes to:

UMANA, 2247 W. Chicago Avenue, Chicago, IL 60622



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Ж У Р Н А Л
УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

Journal of the Ukrainian Medical Association of North America

Рік XLVII, ч. 3 (149)
Літо 2002

Vol. XLVII, No 3 (149)
Summer 2002

ЗМІСТ

CONTENTS

Наукова частина

- 3 Вступ.
- 5 *Марія Р. Грицеляк:*
Вертикальна передача СНІДу в педіатрії.
- 10 *Аскольд Д. Мосійчук:*
Методи зниження ризику трансмісії вірусів при переливанні крові у США.
- 16 *Трувор В. Кузьмович:*
Легеневі ускладнення інфекції вірусу імунodefіциту людини.
- 24 *Юрій І. Яськів:*
ВІЛ у нейропсихіатрії.
- 35 *Річард Марлінк:*
Доступність медичної допомоги при наявності СНІД/ВІЛУ у країнах Африки на південь від Сахари.
- 43 *Аліса Пау:*
Фармакотерапія ВІЛ-інфікованих пацієнтів: наголос на антиретровірусні препарати.
- 54 **Повідомлення й оголошення**

Scientific Section

- 3 Introduction.
- 5 *Maria R. Hrycelak:*
Vertical Transmission of AIDS in Pediatric Patients.
- 10 *Askold D. Mosijczuk:*
Methods to Reduce the Risk of Viral Transmission Through Blood Transfusion in the U.S.A.
- 16 *Truvor V. Kuzmowych:*
Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection.
- 24 *George E. Jaskiw:*
HIV in Neuropsychiatry.
- 35 *Richard Marlink:*
Access to HIV/AIDS Care in Sub-Saharan African Settings.
- 43 *Alice K. Pau:*
Pharmacological Management of HIV Infected Patients: Emphasis on Anti-retroviral Drug Therapy.
- 54 **Announcements and Annotations**

ДО УВАГИ ВЕЛЬМИШАНОВНИХ АВТОРІВ

Редакція звертається до всіх читачів "Лікарського Вісника" з проханням про співпрацю.

- 1. Надіслані статті повинні бути надруковані на машинці через два інтервали. Редакція приймає тільки оригінали статей, а не їх копії.*
- 2. Кожна стаття повинна мати в кінці короткий зміст англійською мовою і список використаної літератури.*
- 3. На бажання авторів редакція може доповнити статті відповідними ілюстраціями.*
- 4. Редакція застерігає за собою право доповнювати або скорочувати статті залежно від змісту й місця на сторінках журналу та виправляти мову і правопис.*
- 5. Статті, написані англійською мовою, будуть перекладені українською.*

ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ І СИНДРОМ НАБУТОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

СНІД, синдром набутого імунодефіциту, представляє собою пізню клінічну стадію інфекції ВІЛ, вірусом імунодефіциту людини, і, згідно з оцінками, він розвивається у понад 90% ВІЛ інфікованих осіб, які не отримують специфічного лікування проти ВІЛ. СНІД було вперше розпізнано як клінічну одиницю у США в 1981 році; його інфекційну причину, ВІЛ, було ідентифіковано в 1984 році. Ретроспективно було з'ясовано, що спорадичні випадки СНІДу траплялись у різних країнах протягом 1970-х років. Згідно з даними Українського інституту соціальних досліджень і Британської ради (2001), ВІЛ/СНІД було ідентифіковано в Україні в 1994 році.

З погляду глобальної перспективи, у спільній програмі Об'єднаних націй з ВІЛ/СНІДу (UNAIDS)/Глобального підсумку з епідемії ВІЛ/СНІДу Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) (грудень 2001 року) повідомляється, що ВІЛ було інфіковано понад 60 млн людей. Понад 20 млн людей померли після того, як вірус зробив їхню імунну систему беззахисною, залишивши цих людей піддатливими до виникнення певних типів раку, дегенеративних захворювань нервів і опортуністичних інфекцій, таких як туберкульоз і пневмонія. У звіті UNAIDS щодо глобальної епідемії ВІЛ/СНІДу (липень 2002 року) повідомляється, що наприкінці 2001 року приблизно 40 млн дорослих і дітей жили з ВІЛ/СНІДом, а три мільйони дорослих і дітей померли від ВІЛ/СНІДу протягом 2001 року. Крім того, у цьому звіті сказано, що приблизно 5 млн людей були наново інфіковані в 2001 році: а це близько 14 000 нових інфекцій на день, причому майже 50% інфікованих становлять жінки, понад 50% інфікова-

них мають вік від 15 до 24 років; більш ніж 95% нових інфекцій ВІЛ у 2001 році траплялись у країнах, що розвиваються. Незважаючи на величезну кількість інформації щодо типу передачі інфекції і прогрес у діагностиці та лікуванні, UNAIDS повідомляє, що багато людей не знає, що вони є носіями вірусу, а мільйони людей знають надто мало про вірус, щоб захистити себе проти нього. СНІД і надалі залишається серйозним захворюванням, якому, проте, можна запобігти, і яке має непомітний початок, важко піддається лікуванню і врешті-решт є фатальним. СНІД залишається глобальним викликом суспільству; його економічні і політичні наслідки торкаються всіх країн, але диспропорційно, багатьох країн, що розвиваються.

ВІЛ/СНІД було ідентифіковано в Україні протягом 1990-х років і його поширеність стрімко зростала за останні кілька років. У спільній програмі Об'єднаних націй з ВІЛ/СНІДу (UNAIDS)/Глобального підсумку з епідемії ВІЛ/СНІДу Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) (грудень 2001 року) повідомляється, що на рівні 1% поширеність ВІЛ серед дорослого населення України є найвищою в регіоні. У червні 2001 року Президент України проголосив 2002 рік роком боротьби зі СНІДом.

У дусі американсько-українських програм з обміну інформації і з метою стимуляції професійної взаємодії для боротьби з ВІЛ/СНІДом було підготовлено серію з десяти презентацій щодо діагностики, лікування і запобігання ВІЛ/СНІДу англійською мовою лікарями-експертами з різних приватних і державних установ у США, які було перекладено на українську мову лікарями у Львові, Україна.

Мета цієї електронної програми — поширити інформацію щодо специфічних, пов'язаних з пацієнтом клінічних проблем, а також зусиль суспільства в галузі охорони здоров'я. Презентації подано експертами у своїх відповідних галузях, їх мета — повідомити про особистий досвід і подальші зусилля, а також забезпечити можливість для інших збільшити свою інформаційну базу й ефективніше скерувати зусилля у власній країні. Теми презентацій такі: "Методи зниження ризику передачі вірусу через переливання крові у США", "Фармакологічне лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 2002 році", "Вертикальна трансмісія СНІДу в педіатрії", "ВІЛ у нейропсихіатрії", "Нефропатії при ВІЛ-захворюванні", "Дерматози при ВІЛ-захворюванні", "Легеневі ускладнення ВІЛ-інфекції", "Глобальна молекулярна епідеміологія, імунологія і розробка вакцини проти СНІДу", "Доступність медичної допомо-

ги у країнах Африки на південь від Сахари в 2002 році", "Реакція системи охорони здоров'я США на епідемію ВІЛ/СНІДу".

Це число журналу Українського лікарського товариства Північної Америки (JUMANA) подає манускрипти шести з перерахованих тем. Визнано, що стандарти лікування ВІЛ/СНІДу швидко змінюються. Найновіші рекомендації затверджених методів лікування, а також тих методів, які лише проходять апробацію, доступні на різноманітних веб-сайтах, наприклад: www.actis.org, <http://hivatis.org> і www.un.kiev.ua. Я сподіваюсь, що завдяки тим лікарям, які зробили свій внесок у створення цього числа "Лікарського вісника", буде широко розповсюджено інформацію стосовно найважливіших аспектів ВІЛ/СНІДу, а це допоможе приборкати ескалацію пандемії ВІЛ/СНІДу в Україні і в усіх регіонах, де цей журнал будуть читати.



ВЕРТИКАЛЬНА ПЕРЕДАЧА СНІДУ В ПЕДІАТРІЇ

Вступ

За останні 20 років частота набутого СНІДУ серед дітей і підлітків у США суттєво зменшилася. У переважній більшості випадків ВІЛ-інфекції у дітей віком до 13 років вона передається вертикально від матері до немовляти. Навчання пацієнтів, запобіжні стратегії та застосування нових схем лікування дали змогу знизити частоту вертикальної передачі ВІЛ-інфекції від 30% вагітностей до менш ніж 2%. Частота педіатричної ВІЛ-інфекції та СНІДУ в Україні зростає, тому звернення до стратегій профілактики та лікування вертикальної передачі інфекції є надзвичайно актуальним.

Загальна кількість діагностованих випадків СНІДУ у США у 1982—2001 роках, за офіційними повідомленнями, становить 793 026. Із них на випадки педіатричного СНІДУ, тобто інфекції у дітей віком до 13 років, припадає приблизно 1%.¹

Епідеміологія

Розподіл на категорії зараження матерів тих дітей, які були інфіковані перинатально і в яких розвинувся СНІД, за останні 20 років суттєво змінився. Центр з контролю захворювань (CDC) повідомляє, що в 1980-х роках більшість матерів були інфіковані під час внутрішньовенного введення наркотиків (55%), натомість менша їх частка (20%) через гетеросексуальні статеві контакти. Біль-

шість випадків, у яких очевидного шляху передачі інфекції відразу з'ясувати не вдалося, надходженням нової інформації було повторно класифіковано і зараховано до однієї з названих категорій.²

У 1990-х роках менша частка випадків перинатального СНІДУ стосувалася материнської внутрішньовенної наркоманії (20%) і більша — інфікування через гетеросексуальні контакти (40%). Такі ж тенденції простежуються у хворих на СНІД жінок у США.^{2,3}

У 2000 році CDC повідомив про 196 випадків педіатричного СНІДУ, що суттєво менше, ніж 263 випадки в 1999 році. У 90% випадків передавання ВІЛ-інфекції відбулося перинатально від матері, тобто шляхом вертикальної передачі. Від початку епідемії СНІДУ, за офіційними даними, на цю хворобу захворіло 8 908 дітей. Більшість з них (91%, 8 133 дитини) було інфіковано перинатально, 4% (382) через трансфузію продуктів крові, а 3% (237) внаслідок ускладнень гемофілії. Із 2% випадків з "іншими або неідентифікованими" джерелами у 141 дитини походження інфекції залишається невідомим. Нетипові причини (навмисне інфікування, контакт з кров'ю вдома, статеві стосунки з інфікованими дорослими) становлять решту 16 випадків. Майже всі діти, заражені після цього часу, отримали інфекцію перинатально від матерів.²

Встановлення часу ВІЛ-інфікування

Точно встановити час передачі інфекції від матері до дитини складно. Вважають, що на внутрішньоутробну трансмісію вірусу

* Директор педіатричної амбулаторії, Лютеранська загальна лікарня, Парк Рідж, Іллінойс, США

припадає 30% випадків, тоді як у 70% зараження відбувається під час пологів. Дані, отримані науковцями, свідчать про те, що у 2/3 випадків пренатального інфікування вірус потрапляє до дитини в останні 14 днів перед пологами. Імовірно, годування грудьми збільшує ризик ВІЛ-інфікування немовляти. Близько 1/3—1/2 випадків передавання ВІЛ від матері до дитини відбувається під час годування грудьми.^{3,4,5}

Діагностика ВІЛ-інфекції у новонароджених

Стандартні методи визначення антитіл, які застосовують для діагностики ВІЛ-інфекції у старших дітей і дорослих, для дітей віком до 18 місяців малоприменні. Майже всі немовлята, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, пасивно отримують материнські антитіла, які виявляють у їхній крові до 18-місячного віку, незалежно від того, інфікована дитина чи ні. Встановлення діагнозу в ранньому немовлячому віці спирається на інші методи дослідження, зокрема, метод ампліфікації нуклеїнових кислот, наприклад, ВІЛ-ДНК ПЛР або вірусну культуру. Кров із пуповини для цього дослідження непридатна через можливість потрапляння у неї материнської крові. Через 48 годин після народження тест позитивний у 30% ВІЛ-інфікованих немовлят. У віці 2 тижні частка позитивних результатів зростає до 93%, а через 1 місяць — до 100%. Два позитивні результати, отримані при дослідженні окремих зразків крові, вважають доказом ВІЛ-інфікованості. Дослідження треба провести якомога скоріше після народження, щоб вчасно розпочати відповідне лікування.^{3, 6}

Діагностика СНІДу в дітей у країнах з низьким рівнем економічного розвитку складна. Звичайні діагностичні засоби можуть бути недоступними або не впровадженими як рутинний метод обстеження. У таких випадках діагностика СНІДу спирається на систему великих і малих критеріїв захворювання:

Великі критерії:

Втрата ваги

Хронічна діарея упродовж більше 1 місяця

Тривала гарячка упродовж більше 1 місяця

Малі критерії:

Генералізована висипка

ВІЛ-інфікованість матері

Лімфаденіт

Рецидивуюча грибкова інфекція

Тривалий кашель

Для діагностики СНІДу без застосування лабораторних критеріїв треба мати принаймні два великі і два малі критерії.⁷

Зменшення ризику вертикальної передачі СНІДу

На початку епідемії СНІДу (1982 р.) майже кожна четверта ВІЛ-інфікована жінка передавала інфекцію своєму немовляті. У середині 1990-х рр. ризик перинатального інфікування знизився до 10%. Тепер ризик вертикальної передачі вірусу становить менше 2%. Чому він знизився?

Передача ВІЛ під час народження дитини за останні 20 років суттєво зменшилася. Цьому посприяло кілька факторів. Розпочато серйозну кампанію в засобах масової інформації з метою навчання матерів і потенційних матерів, особливо наркоманок. З'явилися буклети, відео- і телематеріали, метою яких було інформувати громадськість про ризик передавання ВІЛ-інфекції.^{8,9} Щоб запобігти інфікуванню ВІЛ, заохочували до "безпечного" сексу (із застосуванням чоловічих і жіночих кондомів). Проводили кампанію з метою відмови від застосування внутрішньовенного шляху введення наркотиків. Вагітним жінками запропонували систему пренатальної опіки. Із невеликого числа дітей зі СНІДом, які щороку народжуються у США, 15% становлять немовлята матерів, які не отримували пренатальної опіки.^{9,10} У 1999 році затверджено переглянуті "Реко-

мендації щодо ВІЛ-скринінгу вагітних жінок” для широкого застосування як у державній, так і у приватній ланках системи охорони здоров’я. Основні зміни цього документа підкреслювали важливість обстеження щодо ВІЛ-інфікованості як рутинного моменту обстеження вагітних жінок, спрощення системи цього обстеження таким чином, щоб попереднє консультування не було передумовою для його проведення (це полегшувало досягнення згоди пацієнтки на обстеження). Працівникам охорони здоров’я рекомендувалося виявляти причини відмови від обстеження та наголошувалося на обстеженні на ВІЛ-інфікованість та проведенні антивірусної терапії під час пологів та відразу після народження дитини в тих жінок, які не мали пренатальної опіки під час вагітності або не отримували антиретровірусних препаратів. Акушери визнали ці рекомендації надзвичайно доцільними, а можливість їх виконання дуже високою.⁶

У другій половині 1990-х років запропонували терапію вагітних жінок зидовудином з метою зведення до мінімуму вірусного навантаження на час пологів. Зидовудин рекомендували приймати орально на 28—36 тижнях гестації, пізніше — внутрішньовенно під час пологів, а надалі дитині орально в перші 6 тижнів після народження. Із впровадженням застосування зидовудину у вагітних частота ВІЛ-інфікування/СНІДу в немовлят зменшилася від 30% до менше 2%.¹¹

Усіх дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями, обстежували на ВІЛ-інфікованість відразу після народження і розпочинали оптимальне лікування. Діти отримували антиретровірусні медикаменти, а також антибіотики, ефективні щодо типових опортуністичних інфекцій, зокрема *Pneumocystis carinii*. Прогресування до СНІДу відбувається найскоріше в перший рік життя, дещо сповільнюється до 5-річного віку і є найповільнішим у віці до 10 років; отже, лікування треба починати якнайскоріше.¹²

Тепер більшість спеціалістів рекомендують застосовувати в лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих одночасно принаймні 3 антиретровірусні препарати.⁴ Недавні дослідження свідчать про ще суттєвіше зменшення вірусного навантаження при застосуванні 4-х препаратів, включаючи антиретровірусні засоби й інгібітори протеаз. Вживання таких хворих у педіатрії зросло до 5 і навіть до 10 років.¹³

Трансмісії ВІЛ можна запобігти шляхом зменшення експозиції немовляти до крові і виділень організму матері. Доведено, що при розродженні шляхом кесаревого розтину ВІЛ-інфікування немовлят зменшується на 50%. Це особливо стосується випадків хоріоамніоніту і передчасних пологів.^{4,6} Заміна природного вигодовування штучним дає змогу знизити ризик інфікування немовлят на 25—30%.¹⁴

ВІЛ/СНІД в Україні

Кількість випадків СНІДу в Україні швидко зростає: від 1999—2000 рр. вона збільшилася вдвоє. На липень 2001 року в Україні зареєстровано як ВІЛ-позитивні понад 39 000 осіб, хоча офіційні представники служби охорони здоров’я вважають, що ця цифра сягає 500 000, або 1% населення.¹⁵

Епідемія ВІЛ/СНІДу поширюється на молоді покоління: вік 80% інфікованих менше 30 років. Більше половини цих хворих — внутрішньовенні наркомани. Через високу ціну на наркотики і нестачу чистих голок поширення інфекції відбувається дуже швидко. Викликає занепокоєння кількість жінок-наркоманок, які водночас займаються проституцією. Це безпосередньо впливає на передавання вірусу новонародженим. Більшість з цих жінок не користуються системою пренатальної опіки. Нещодавно з’ясовано, що частота наркоманії серед осіб із щойно діагностованим СНІДом зменшилася, проте вірус почав поширюватися серед загальної гетеросексуальної популяції.¹⁶

Що можна зробити?

Що може сповільнити вертикальну передачу вірусу під час епідемії СНІДу? Найпершим і найважливішим заходом є навчання. Це буклети та інші засоби поширення інформації про стратегію запобігання, у тому числі застосування презервативів та зосередження уваги на зменшенні кількості ін'єкційних наркоманів. Особливу увагу треба приділити пренатальній опіці. Усіх вагітних жінок слід поінформувати про потенційний ризик передачі ВІЛ-інфекції новонародженому. Треба заохочувати пацієнток до обстеження на ВІЛ-інфікованість, а при виявленні позитивних результатів, якщо це можливо, уникати вагітності. ВІЛ-інфіковані жінки, які народили дитину, не повинні годувати її грудьми. Порівняно з ризиком діареї у новонародженого, спричиненої застосуванням забрудненої води для приготування сумішей, ризик передачі ВІЛ/СНІДу дитині набагато вищий.

Проблеми

Вертикальну передачу ВІЛ-інфекції треба сповільнити вже тепер. Економічна криза в Україні, а також соціальний і моральний занепад призводять до того, що епідемія СНІДу поширюється. Однак є й очевидні логістичні аспекти, які перешкоджають вирішенню цієї проблеми. Є, проте, й очевидні логічні засоби боротьби з цією епідемією. Ключовими моментами є кошти і наявність засобів. Навчання і поширення інформації, консультування до і після обстеження на ВІЛ-інфікованість, роздача презервативів і дезінфектантів для голок — усе це потребує коштів. Треба заохочувати вагітних жінок звертатися до системи пренатальної опіки. ВІЛ-інфікованих матерів потрібно заохочувати відмовлятися від годування грудьми. Жодне з цих питань не вирішується безплатно.

Враховуючи велику кількість ВІЛ-інфікованих в Україні і високу ціну медикаментозного лікування, треба визнати, що застосовані у США схеми лікування нереальні.

Зидовудин, який є стандартним препаратом для антиретровірусної терапії, треба мати у трьох формах: таблетованій та ін'єкційній для матері і в сиропі для новонародженого. Вартість лікування в перерахунку на одну вагітність становить 1000 доларів США. Короткий курс терапії зидовудином коштує 200 доларів США. Виділення таких сум є нереальним, якщо врахувати, що кількість хворих досягає сотень тисяч. Проте недавні дослідження, проведені в Африці, свідчать, що є альтернативи. Матері під час пологів вводять невірапін; новонародженому цей препарат дають у перші 3 дні після народження. Вартість такого лікування становить лише 4 долари США. Хоч при цьому ризик інфікування зменшується лише від 25—7% до 13%, ця схема — реальний захід в умовах економічної кризи, яка нині є в Україні. Застосування антибактеріальних препаратів, зокрема триметоприму/сульфаметоксазолу, з метою запобігання опортуністичним інфекціям, є доцільним заходом у перші 6 місяців життя дитини.¹⁷

Допомога є!

У липні 2001 року уряд України прийняв Національну програму боротьби зі СНІДом, у якій передбачено виділення 65 мільйонів доларів на боротьбу з цією епідемією.¹⁸

Різні організації запропонували свої кошти і знання для боротьби із епідемією, що швидко поширюється, і незабаром результати будуть відчутні. Більшість із цих організацій містяться за межами України. Це USAID, ООН, ВООЗ, Євросоюз, Національний інститут здоров'я (США), Інститут Фогарті.¹⁵ Деякі організації діаспори, зокрема, СФУЛТ і УЛТПА, також долучилися до боротьби за обмеження поширення ВІЛ-інфекції шляхом навчання і поширення інформації.

Висновки

Зростання частоти вертикальної передачі ВІЛ-інфекції в Україні треба негайно зу-

пинити. Усі лікарі повинні негайно розпочати навчання пацієнтів та всієї громадськості у глобальному масштабі. Такі питання як наркотики і секс повинні стати відкритими для дискусій з підлітками. Стратегія, яка включає навчання водночас із застосуванням доступних антивірусних препаратів, створить можливість обмежити вертикальне поширення вірусу, витративши на це відносно невеликі кошти.

Література

1. Basic Statistics; Divisions of HIV/AIDS Prevention. Available at www.cdc.gov/hiv/stats.html. Accessed March 24, 2002.
2. Pediatric HIV/AIDS Surveillance L262 Slide series. Available at www.cdc.gov/hiv/graphics/pediatri.html. Accessed March 24, 2002
3. Committee of Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Human Immunodeficiency Virus Infection. 2000 Red Book. 25th Edition. Elk Grove, Illinois, USA 36-39.
4. Kronemeyer, Bob. Managing Perinatal and Pediatric HIV: when and how to treat. Infectious Diseases in Children. February 2002. 36-39.
5. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, et al. Maternal viral load and timing of mother to child HIV transmission. Bangkok, Thailand. AIDS 1999;13:407-414.
6. Allen, Deborah, et al. Revised Recommendations for HIV Screening of Pregnant women. Perinatal Counseling and Guidelines for Consultation. Available at www.cdc.gov/mmwr/preview/html. Accessed March 24, 2002.
7. Fact Sheet 5 Care of HIV infected and affected children. Available at www.who.int/HIV_AIDS/nurse-midwives/factsheet-5/html. Accessed April 5, 2002
8. Institute of Medicine, National Research Council. Reducing the odds: Preventing perinatal transmission of HIV in the United States. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
9. Zacharyczuk, Colleen. A call to prevent mother-to-child HIV transmission. Infectious Diseases in Children. April 2002. p. 96.
10. Boschert, Sherry. Pediatric AIDS Vanishing Locally, not Globally. Pediatric News. November 2001. p18.
11. Harris, N. Thompson S. Ball R, et al. Zidovudine and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 transmission. A population based approach. Pediatrics 2002; 109 (4): e60.
12. CDC. Progress toward elimination of perinatal HIV infection, Michigan, 1993-2000. MMWR 2002; 51 (5): 94-97.
13. Krogstad P, Lee S, Johnson G, et al. Nucleoside-analog reverse transcription inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir for pretreated children infected with Human immunodeficiency virus Type 1. Clinical Infectious Disease, 2002; 34 (7); 981-1001
14. Mbori-Ngacha D, Ndirati R, John G, et al. Morbidity and mortality in breast-fed and formula fed infants of HIV-1-infected women. JAMA. 2001; 286 (19); 2413-2420.
15. USAID Global Health; HIV/AIDS in Ukraine. Available at www.usaid.gov/pop-health/aids/ukraine.html. Accessed April 18, 2002.
16. UNIAN News Agency, Kieven. July 13, 2001; 1120. Affordable drug reduces mother-to-child HIV transmission. Available at www.cnn.com/health/aids/9907/14/ Accessed may 3, 2002.

МЕТОДИ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ТРАНСМІСІЇ ВІРУСІВ ПРИ ПЕРЕЛИВАННІ КРОВІ У США

Реферат

Контекст. Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), який спричинює синдром набутого імунодефіциту (СНІД), все більше поширюється в Україні. Нині він уржує до 1% всього молодого дорослого населення України. У цій статті обговорюється проблема небезпеки, яка криється в заборі крові від донорів, інфікованих ВІЛ та іншими серйозними вірусними інфекціями (гепатит В (ВГВ) і гепатит С (ВГС)).

Мета. Висвітлення патофізіології ВІЛ та її взаємозв'язку з трансфузійною медициною, методами і рекомендаціями, які застосовуються у США, щоб звести до мінімуму ризик трансмісії ВІЛ, ВГВ і ВГС через кров і продукти крові. Ці заходи і рекомендації можуть бути запроваджені і в установах забору крові в Україні.

Походження даних. Коментарії і рекомендації в цьому огляді ґрунтуються майже винятково на матеріалах найновіших технічних настанов Американських асоціацій банків крові 12-го і 13-го видань. Також зроблено огляд кількох додаткових видань (див. бібліографію) та інформації, отриманої в особистому спілкуванні з директором банку крові медичного центру армії Волтера Ріда.

Висновки. Чітке дотримання стандартів створення банку крові створює умови для дуже малої ймовірності передачі інфекцій ВІЛ, ВГВ і ВГС під час переливання крові:

1. Забір крові тільки в донорів-добровольців.
2. Ретельний скринінг донорів з поведінкою високого ризику на основі докладного анамнезу.
3. Створення для донорів можливості самим відмовитись від здачі крові та конфіденційного вилучення одиниць крові.
4. Передбачення "ретроспективних" заходів.
5. Лабораторне дослідження кожного зразка крові в повному обсязі.

Заява! Погляди і твердження висловлені в цій статті є приватними думками автора і не повинні сприйматися як офіційні, чи як такі, що відображають погляди Медичного корпусу Американських Збройних Сил.

Вступ

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), який спричинює синдром набутого імунодефіциту (СНІД) набуває все більшої поширеності в Україні. Комісія з проблем СНІДу ООН та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомляють, що в Україні ВІЛ-інфікованими є приблизно 1% молодого дорослого населення. Така частота, хоч і ниж-

ча, ніж у деяких країнах Азії та Африки, суттєво перевищує частоту ВІЛ-інфікованості у країнах Західної Європи, США і Канади. Крім того, цей показник постійно зростає. Незважаючи на недавній прогрес у лікуванні ВІЛ-інфекції/СНІДу комплексом антиретровірусних препаратів, СНІД залишається глобальною проблемою охорони здоров'я і є грандіозним викликом для системи охорони здоров'я багатьох країн. У цій статті ми звертаємося до одного з аспектів проблеми ВІЛ/СНІДу: зростання загрози потрапляння

* Валтер Рід військова лікарня. Медичний центр, Відділ педіатрії, гематологічна онкологічна служба, Вашингтон, ДК, США

у банки крові матеріалу від донорів, інфікованих ВІЛ та іншими серйозними патогенними вірусами, зокрема, ВГВ і ВГС.

Мета

Метою цієї статті є короткий огляд патофізіології ВІЛ, насамперед у тому аспекті, у якому це стосується безпеки створення запасів крові, а також методик і рекомендацій, актуальних тепер у США, щоб звести до мінімуму ризик трансмісії ВІЛ, ВГВ і ВГС через трансфузію продуктів крові. Можна сподіватися, що запровадження цих або аналогічних заходів у трансфузійну практику в Україні підвищить безпечність запасів крові та її продуктів.

Джерела даних

Коментарі та рекомендації в цій статті, ґрунтуються майже винятково на матеріалах розділу 26 "Інфекційні ускладнення гемотрансфузій" технічного посібника Американської асоціації банків крові (ААБК) (12-те видання, 1996) і розділу 28 "Інфекційні ускладнення гемотрансфузій" технічного посібника ААБК (13-те видання, 1999).^{1,2} У цих джерелах описано патофізіологію ВІЛ й історію цієї інфекції в аспекті трансфузійної медицини, сучасні рекомендації та вимоги до створення банків крові у США щодо скринінгу донорів, лабораторного обстеження взятої крові на наявність ВІЛ та інших патогенних вірусів, а також інші специфічні рекомендації і заходи, метою яких є зведення до мінімуму можливості трансмісії інфекційних агентів через гемотрансфузію. Також наводяться дані з кількох інших джерел (див. бібліографію) та інформація, отримана в особистій розмові з д-ром Френсісом М. Хірікоста, директором банку крові Медичного центру армії Волтера Ріда, Вашингтон, D. C.³

Основні дані

СНІД уперше діагностовано в 1981 році. Етіологічний агент СНІДу, ВІЛ, відкрили

одночасно двома роками пізніше Люк Монтаньє у Франції та Роберт Галло у США.^{4,5} ВІЛ I типу найчастіше трапляється у США та Європі, натомість ВІЛ 2 типу переважає у країнах Західної Африки.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) належить до класу ретровірусів. Він інфікує Т-лімфоцити CD4 (хелпери). Серцевина цього вірусу містить зворотну транскриптазу, яка створює можливість копіювати одинарні ланцюги вірусної РНК в ДНК, яка інтегрується в ДНК лімфоцитів інфікованого з подальшою реплікацією вірусу і вивільненням нових вірусних частинок. Вірус проникає в організм через слизові оболонки або внутрішньовенно і проходить процес реплікації в лімфатичних вузлах та лімфатичній тканині. Приблизно через 10 днів — кілька тижнів після того, як відбулось первинне зараження, настає віремія, людина стає заразною (день 0).^{1,2} Під час фази віремії у 20—50% інфікованих спостерігаються симптоми, що нагадують мононуклеоз. Із появою антитіл проти ВІЛ-1 (20—25 дні) симптоми згасають, а віремія зменшується, проте індивід залишається заразним (рисунок 1).⁶ Персистування безсимптомної інфекції триває довгий час із медіаною 10—12 років. Врешті-решт настає суттєве зменшення кількості Т-лімфоцитів CD4 призводить до суттєвої імуносупресії і СНІДу (рисунок 2).⁶

Вірус може передаватися через кров або виділення зі статевих органів. Інфіковані індивіди можуть заражати інших людей через статеві контакти, народження дитини, вигодовування грудьми, парентеральний контакт з кров'ю і донорство крові. Інтервал між інфікуванням шляхом гемотрансфузії і появою СНІДу становить у середньому 5 років. ВІЛ-інфекція виникає в 90% реципієнтів зараженої крові. Групами високого ризику інфікованості і передавання ВІЛ є чоловіки-гомосексуалісти (які практикують анальні контакти), повії та їхні клієнти, внутрішньо-

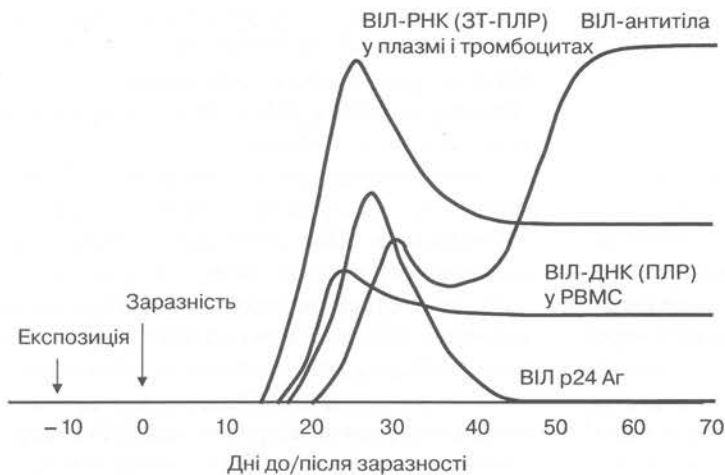


Рис 1. Вірологічні події під час первинної інфекції ВІЛ. Після первинної інфекції і поширення ВІЛ у лімфатичні вузли донорська кров стає заразною (визначено як день 0), причому ВІЛ-РНК вдається виявити у плазмі на 14–15 день, ВІЛ-ДНК вдається виявити в лейкоцитах на 17–20 день і ВІЛ-антитіла вдається виявити між 20 і 25 днями (відтворено з дозволу від Busch MP).

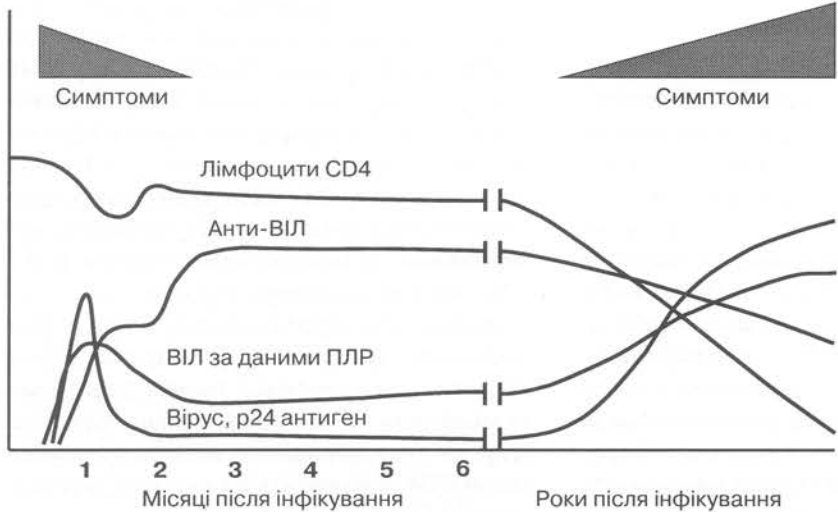


Рис. 2. Природний перебіг ВІЛ-інфекції і її серологічні маркери.

венні наркомани, які користуються спільними голками, хворі на гемофілію (які отримували фактори зсідання крові, виготовлені до 1985 року), а також реципієнти гемотрансфузій, особливо здійснених до 1985 року.¹ Можлива передача інфекції і через гетеросексуальні контакти, особливо за відсутності застосування презервативу.

Сучасні рекомендації

За останні 30 років з'явилися нові рекомендації і методи дослідження, які дають мо-

жливість зменшити ризик трансмісії інфекції через гемотрансфузію. Це залучення до здачі крові тільки донорів-добровольців, навчання донорів і скринінг на основі анамнезу, створення донору можливості відмовитися від здачі крові, дослідження в повному обсязі кожного зразка крові, "ретроспективні" заходи, а також можливість конфіденційного вилучення крові.^{1,2} Скринінг донорів на основі анамнестичних даних щодо поведінкових факторів ризику, навчання донорів і можливість відмови первинно були введені для за-

побігання трансмісії вірусного гепатиту. Їх значення зросло, коли в 1983 році стало відомо про можливість трансмісії ВІЛ через гемотрансфузію.⁷

У 1990 році такий скринінг зазнав модифікацій: письмову його форму (відповіді на запитання) замінили індивідуальною співбесідою перед здачею крові, під час якої ставлять і специфічні запитання щодо поведінкових факторів ризику.⁸ Можливість для відмови було запроваджено з метою добровільної відмови донора від здачі крові або конфіденційного вилучення його крові до того, як її буде перелито. Ретроспективно: якщо в донора виявлено інфекцію, треба обстежити усіх реципієнтів його крові. Такому донору надалі забороняють здавати кров, а його дані вносять у спеціальний список заборони донорства.¹

Лабораторні дослідження

Згідно з ААБК, обов'язковими є такі тести: на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), антитіла до серцевинного антигену гепатиту В (HBcAb), антитіла до гепатиту С, антитіла до ВІЛ-1 і ВІЛ-2, антиген ВІЛ Р24, антитіла до HTLV I і HTLV II, а також тест STS на сифіліс.²

Дослідження на наявність ВІЛ-антитіл передбачає такі серологічні тести: (1) імуноферментний аналіз — ВІЛ ІФА. Цей тест є детектором наявності ВІЛ-антитіл і стає позитивним через 21—22 дні після того, як хворий став заразним (день 0), та (2) імунний тест western blot, який дає змогу виявити антитіла через кілька днів після того, як ВІЛ-антитіла виявляються за ІФА. Тест western blot є найчастіше застосовуваним

методом для підтвердження наявності анти-тіл до ВІЛ I і ВІЛ II.¹

Стандарти ААБК та Адміністрації з ліків і харчових продуктів вимагають, щоб усі одиниці крові та її компонентів були негативні за тестами, ліцензованими FDA для виявлення антигенів до ВІЛ I.² Більшість центрів застосовують для цього тести на антиген р24.

Дослідження на цитомегаловірус є необов'язковим, проте воно проводиться в більшості центрів.

Із урахуванням цих рекомендацій і серологічних досліджень ризик трансмісії ВІЛ, HTLV, збудників гепатиту В і С шляхом гемотрансфузії у США становить (Таблиця).

Сумарний ризик становить 1 на 34 000; 88% цього ризику припадає на гепатити В і С.⁹

Оцінка ризику трансмісії ВІЛ не враховує тестування на антиген р24.

Тестування на антиген р24, хоч і є обов'язковим, проте має лише мізерний вплив на зниження і без того низького ризику трансмісії ВІЛ через гемотрансфузію.²

Незважаючи на всі ці заходи, трансмісія ВІЛ, збудників гепатитів В і С, HTLV 1 і HTLV 2 через гемотрансфузію і надалі відбувається, хоч трапляється і рідко. Це стається тому, що донори не завжди чесно інформують про поведінку, пов'язану із ризиком зараження цими інфекціями. Треба також урахувати наявність періоду безсимптомного перебігу захворювання, під час якого в донора є негативні серологічні тести, незважаючи на те, що він заразний. Найбільша небезпека криється в здачі крові особами, які були недавно інфіковані, але в яких ще не

Таблиця

ВІЛ	1 на 493 000	(1/200 000—1/2 000 000)
HTLV	1 на 641 000	(1/250 000—1/2 000 000)
HCV	1 на 103 000	(1/30 000—1/150 000)
HBV	1 на 63 000	(1/30 000—1/250 000)
	(за 9. Schreiber 1996)	(за 10. Goodnough 1999)

відбулася сероконверсія.¹ Майже всі випадки зараження ВІЛ через переливання крові у США сталися до 1985 року, коли було розпочато рутинний скринінг на анти-ВІЛ антитіла.¹ Повідомлень про те, що трансмісія ВІЛ може статися через препарати альбуміну або імуноглобуліну, немає, за винятком концентратів факторів зсідання крові. Трансмісія ВІЛ через препарати факторів зсідання крові сталася востаннє у 1985 році, коли розпочали тестування на наявність ВІЛ і здійснення заходів для зменшення ВІЛ у плазмі.¹ Насправді всі випадки трансмісії ВІЛ через гемотрансфузію у США після 1985 року (близько 30) стосуються забору крові від недавно інфікованих донорів у період серонегативного вікна. До 1995 року 7500 випадків інфікування ВІЛ сталося за рахунок гемотрансфузії або трансплантації тканин. Ще 4200 випадків стсувалися хворих на гемофілію, яким було перелито концентрати факторів зсідання крові. Усе це разом становить 2,3% усіх випадків СНІДу у США.¹

Вкорочення фази серонегативного вікна

До 1992 року період від дня 0 — початок заразності донора — становив 45 днів. Із впровадженням імуноферментного аналізу (ІФА) і тесту western blot у 1992 році тривалість цього періоду зменшилася до 22—25 днів. Впровадження тестування на антиген р24 дало змогу скоротити цей період до 16—19 днів.⁶

Тест ампліфікації нуклеїнових кислот (АНК)

Період серонегативного вікна для ВІЛ-інфекції можна скоротити навіть до 9—11 днів при застосуванні тесту ампліфікації основних вірусних РНК.⁶ Ці тести полягають в ампліфікації і гібридизації вірусних нуклеїнових кислот і ПЛР. Тести, хоч і дають змогу забезпечити індивідуальне здоров'я реципієнтам крові, виявляють лише 12 додаткових

ВІЛ-інфікованих одиниць крові на рік у США⁶ і є дуже дорогими. Ризик трансмісії ВІЛ через гемотрансфузію при застосування ВІЛ-РНК-PCR негативної крові зменшується від 1 на 493 000 до 1 на 2 000 000 одиниць перелитої крові.³ Щодо ВГС скринінгові тести на основі виявлення вірусної РНК дають змогу скоротити серонегативне вікно від 82 до 11 днів. У результаті щорічно у США будуть додатково вилучати 84 одиниці крові.⁶ Ризик трансмісії ВГС зменшується з 1 на 103 000 до 1 на 544 000 одиниці перелитої крові.³ Аналогічно скринінгові тести на основі визначення ВГВ-ДНК скорочують серонегативне вікно від 56 до 26 днів, що дає змогу виявити додатково 80 одиниць крові на рік.⁶ Через високу чутливість сучасних тестових систем для визначення HBsAg і відносно низьку концентрацію й подвоєння часу ВГВ під час фази серонегативного вікна тестування на основі ВГВ-ДНК приведе лише до несуттєвого зниження ризику трансмісії ВГВ.¹¹ Через це в більшості банків крові у США проводять дослідження всіх одиниць крові із застосуванням тестів на основі виявлення нуклеїнових кислот на наявність ВІЛ і гепатиту С, але не ВГВ.³

Зменшення ризику трансмісії вірусу через вливання плазми та її продуктів^{1,2}

Пастеризація полягає в нагріванні плазми до 60 °С протягом 10 годин. Цю методику застосовують у виготовлення альбуміну з 1948 року. Пастеризація зменшує ризик трансмісії ВГВ і ВГС, але не впливає на ВІЛ.

Фракціонування плазми застосовують у процесі виготовлення імуноглобулінів. Ця методика полягає в преципітації плазми холодним етанолом, в результаті чого утворюються дві фракції, одна з яких багата на фактор VIII і потенційно ВГС, а інша — на імуноглобулін і не містить ВГС. Фракція імуноглобулінів часто містить високу концентрацію нейтралізуючих вірус антитіл, що на-

далі зумовлює вкрай низький ризик трансмісії вірусу через препарати імуноглобулінів.

Інактивація вірусу під час виготовлення препаратів факторів зсідання крові

Для цього застосовують кілька методик. Термічна обробка елімінує вірус, але частково руйнує фактор VIII. До 1985 року більшість хворих з важкою гемофілією: які отримували ці препарати, були інфіковані ВІЛ і вірусним гепатитом. Для інактивації вірусів, які мають ліпідну оболонку (ВІЛ, ВГВ, ВГС, HTLV, EBV, CMV, HH-6) можна застосовувати органічні розчинники і детергенти, але вони неактивні стосовно вірусів, які такої оболонки не мають (ВГА, парвовірус В19, колорадська кліщова лихоманка). Комбінація термічної обробки, застосування сольвентів/детергентів та очищення моноклональними антитілами — це ті методики, які дають змогу суттєво знизити ризик трансмісії вірусів шляхом вливання концентратів факторів зсідання крові. В ідеалі можна було б застосовувати замість цільної людської плазми фактори зсідання, виготовлені на основі рекомбінантних ДНК-технологій.

Методи зниження ризику трансмісії вірусу через заморожену плазму^{1,2}

Для цього застосовують пастеризацію, органічні розчинники/детергенти та фотохімічні середники.

Висновки та рекомендації

Автор сподівається, що цей короткий огляд сучасної ситуації і підходів до зменшення ризику трансмісії вірусних інфекцій, особливо ВІЛ, через гемотрансфузію так, як це роблять у США, буде корисною інформацією і стане потенційною основою аналогічних рекомендацій, які можна було б застосувати в Україні. Хоч ризик трансмісії вірусних інфекцій безпосередньо залежить від поширеності ВІЛ, гепатитів В і С в попу-

ляції донорів певної країни або географічного регіону, деякі рекомендації універсальні. Це (1) лабораторні тести, які, незалежно від ступеня їх складності, ніколи не зможуть ідентифікувати всі заражені одиниці крові. Через це дуже важливо розпочати з добору якомога безпечнішого контингенту донорів. (2) Ретельне опитування донорів поведінки високого ризику й отримання відвертих відповідей є надзвичайно важливим заходом; (3) серологічне дослідження крові донорів та/або зібраних одиниць крові на ВІЛ, гепатит В і С є надзвичайно важливими заходами; (4) завжди треба уникати гемотрансфузій, без яких можна обійтися.

Література

1. American Association of Blood Banks (AABB) Technical Manual, Chapter 26: "Infectious Complications of Blood Transfusion". 12th edition, 1996.
2. American Association of Blood Banks (AABB) Technical Manual, Chapter 28: "Infectious Complications of Blood Transfusion". 13th edition, 1999.
3. Chiricosta, F.M., Personal Communication, 2002.
4. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F. et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220 (4599): 868-71, 1983.
5. Gallo, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P., et al.: Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599): 865-7, 1983.
6. Busch, M.P., et al.: "Evolving Application of Nucleic Acid Amplification". In: Garratty, G., ed. *Application of Molecular Biology to Blood Transfusion Medicine*, Bethesda, MD: American Association of Blood Banks. pp 123-177, 1997.
7. Ammann, A.J., et al.: "Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products". *Lancet*, 1: 956-8, 1983.
8. Williams, A.E., et al.: "Estimates of Infectious Disease Risk Factors in U.S. Blood Donors". *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 277: 967-972, 1997.
9. Schreiber, G.B., et al.: "The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections". *New England Journal of Medicine (NEJM)*, 334: 1685-1690, 1996.
10. Goodnough, L.T., et al.: "Transfusion Medicine, First of Two Parts, Blood Transfusion". *New England Journal of Medicine (NEJM)*, 340: 438-447, 1999.
11. Busch, M.P.: HIV, HBV and HCV: new developments related to transfusion safety. *Vox Sang* 78 (suppl. 2): 253-256, 2000.

ЛЕГЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ ІНФЕКЦІЇ ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Абстракт

Контекст. Легені є одним з основних органів-мішеней при інфікуванні вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Мета. Розглянути та узагальнити легеневі ускладнення ВІЛ-інфекції.

Джерела інформації. Виконано огляд повідомлень про легеневі ускладнення ВІЛ-інфекції у медичній літературі США від 1989 року донині.

Синтез даних. Найважливішими легеневиими ускладненнями ВІЛ-захворювання є інфекції та злоякісні пухлини. Збудники інфекційних ускладнень бувають найрізноманітніші, до них належать бактерії, особливо мікобактерії, грибки, віруси та паразити. До злоякісних пухлин легень, які асоціюються з ВІЛ-інфекцією, належать саркома Капоші, негоджкінська лімфома та, ймовірно, бронхогенна карцинома. У ВІЛ-інфікованих осіб також повідомляють про підвищену частоту інтерстиціальної пневмонії, обструктивних захворювань легень та легеневої гіпертензії.

Висновки. При лікуванні пацієнтів з ВІЛ-інфекцією важливо знати, які легеневі ускладнення можуть виникнути, а ще важливіше — бути готовим до незвичайних (атипових) випадків.

Заява! Погляди і твердження висловлені в цій статті є приватними думками автора і не повинні сприйматися як офіційні, чи як такі, що відображають погляди Американського Міністерства Ветеранських Справ.

Вступ

Легені є одним з основних органів-мішеней при інфікуванні вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Їх ураження також є однією з провідних причин захворюваності та смертності при ВІЛ-захворюванні. Інфекції та злоякісні пухлини є найважливішими легеневиими захворюваннями, які асоціюються з ВІЛ. При ВІЛ-інфекції також повідомляють про підвищену частоту інтерстиціальних пневмонітів, обструктивних захворювань легень та легеневої гіпертензії.

Збудники інфекційних ускладнень бувають найрізноманітніші. До них належать бактерії, зокрема мікобактерії, грибки, віруси та паразити^{1,2}. У таблиці 1 наведено спи-

сок найважливіших мікроорганізмів, які є причиною цих інфекційних ускладнень. До злоякісних пухлин легень, які асоціюються з ВІЛ, належать саркома Капоші, негоджкінська лімфома та, ймовірно, бронхогенна карцинома. Інтерстиціальні пневмоніти, асоційовані з ВІЛ, бувають двох типів — лімфоцитарні та неспецифічні³.

Дуже важливим тестом для моніторингу прогресування ВІЛ-інфекції є визначення кількості Т-лімфоцитів CD4⁺. У більшості ВІЛ-інфікованих осіб визначають початковий пік вірусного навантаження (число вірусних одиниць ВІЛ, які інфікують макроорганізм), після чого настає повільне поступове його підвищення. Таке поступове зростання вірусного навантаження супроводжується поступовим зниженням кількості Т-лімфоцитів CD4⁺. Зниження кількості Т-лімфоцитів CD4⁺ є надійним індикатором стану імунітету.

* Лікар відділу первинної медичної опіки та легеневих хвороб Медичного центру для ветеранів у Вашингтоні, ад'юнкт-професор медичного центру університету Джорджа Вашингтона, Вашингтон, ДК, США.

Таблиця 1. Легеневі інфекції при ВІЛ-хворобі

Поширені бактеріальні інфекції

Streptococcus pneumoniae
Види *Haemophilus*
Pseudomonas aeruginosa

Менш поширені бактеріальні інфекції

Rhodococcus equi
Nocardia asteroides
Chlamydia pneumoniae
Види *Legionella*
Staphylococcus aureus

Мікобактеріальні інфекції

Mycobacterium tuberculosis
Комплекс *Mycobacterium avium*
Mycobacterium kansasii
Інші нетуберкульозні мікобактерії

Грибкові інфекції

Pneumocystis carinii
Cryptococcus neoformans
Види *Aspergillus*
Histoplasma capsulatum
Penicillium marneffei
Coccidioides immitis
Blastomyces dermatitidis

Вірусні інфекції

Цитомегаловірус
Herpes simplex
Herpes zoster
Adenovirus
Вірус кору

Паразитарні інфекції

Toxoplasma gondii
Cryptosporidium
Microsporidium
Strongyloides stercoralis

Як тільки кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ знижується, звичайні легеневі захворювання починають набувати атипичних клінічних проявів, а пацієнти стають більш чутливими до опортуністичних інфекцій та злоякісних пухлин⁴. У ВІЛ-інфікованих осіб бактеріальна пневмонія, туберкульоз та негоджкінська лімфома можуть виникати при будь-якій кількості Т-лімфоцитів CD4⁺. Проте якщо кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ знижується нижче 200 клітин/мікролітр, то бактеріальні пневмонії найчастіше супроводжуються бактеріємією, а туберкульоз частіше проявляється у позалегеневій або дисемінованій формі. Деякі з найчастіших легеневих захворювань, які виникають при низькому рівні Т-лімфоцитів CD4⁺, наведено в таблиці 2.

Нині для лікування ВІЛ-інфекції застосовують антиретровірусну терапію. Одним з найбільших позитивних ефектів такого лікування є підняття рівня Т-лімфоцитів CD4⁺. Таке лікування приводить до зниження частоти захворювань, асоційованих із низьким рівнем Т-лімфоцитів CD4⁺, а в майбутньому може відпасти необхідність вторинної профілактики окремих із цих хвороб.

Інфекційні ускладнення ВІЛ

- Бактерії

Найчастішою причиною позагоспітальних бактеріальних пневмоній у ВІЛ-інфікованих осіб є *Streptococcus pneumoniae* та

Таблиця 2. Легеневі захворювання, які часто асоціюються з низьким числом Т-лімфоцитів CD4⁺

Кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ 200 клітин/мікролітр або менше

Пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii* Інфекція *Cryptococcus neoformans*
Пневмонія, викликана *Rhodococcus equi* Пневмонія, викликана *Nocardia asteroides*

Кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ 100 клітин/мікролітр або менше

Пневмонія, викликана *Pseudomonas aeruginosa*
Пневмонія, викликана *Staphylococcus aureus* Інфекція *Toxoplasma gondii*
Саркома Капоші

Кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ 50 клітин/мікролітр або менше

Легеневі інфекції, викликані видами *Aspergillus* або *Aspergillus fumigatus*
Віруси, такі як цитомегаловірус
Нетуберкульозні мікобактерії, наприклад комплексу *M. avium*
Ендемічні грибкові інфекції, наприклад *Histoplasma capsulatum* або *Coccidioides immitis*

види *Haemophilus*⁷. Клінічні прояви таких пневмоній такі ж, як і за відсутності ВІЛ-інфекції. При рентгенологічному обстеженні найчастіше виявляють дольове або сегментарне ущільнення з тенденцією до ураження кількох долей. Пневмонія, причиною якої є *H. influenzae*, при радіологічному дослідженні може також проявлятися як змішані інтерстиціальні або інтерстиціально-альвеолярні інфільтрати.

Діагноз бактеріальної пневмонії встановлюють на підставі забарвлення харкотиння за Грамом та його посіву, гемокультури або культурального дослідження плевральної рідини. Антибіотик слід призначити згідно з результатами посіву. За необхідності емпіричного лікування антибіотик повинен бути активний і проти *Strep. pneumoniae*, і проти видів *Haemophilus*. Якщо кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ менша 100 клітин/мікролітр, то антибіотик повинен бути активний також і проти *Pseudomonas aeruginosa*. Для профілактики пневмококової пневмонії найліпше використати пневмококову вакцину якомога скоріше, тобто коли кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ становить 200 клітин/мікролітр або більше. Наявність двох або більше пневмоній протягом одного року у ВІЛ-інфікованої особи слід розцінювати як захворювання, що визначає синдром набутого імунodefіциту (СНІД).

Pseudomonas aeruginosa стала частішою причиною позагоспітальної пневмонії у ВІЛ-інфікованих осіб. Як уже було сказано, переважно це трапляється при зниженні кількості Т-лімфоцитів CD4⁺ до менш ніж 100 клітин/мікролітр. При радіологічному дослідженні грудної клітки типовими ознаками є вогнищеве ущільнення з тенденцією до утворення порожнини⁸.

Рідше причиною пневмоній є *Rhodococcus (Corynebacterium) equi* та *Nocardia asteroides*^{9,10}. Як звичайно, вони трапляються при зниженні кількості Т-лімфоцитів CD4⁺ до менш ніж 200 клітин/мікролітр. Радіологічні

прояви схожі — вогнищеве ущільнення з утворенням порожнини, частіше у верхніх легених полях, як і при туберкульозі.

- Мікобактерії
Mycobacterium tuberculosis

В усьому світі туберкульоз є основною опортуністичною інфекцією у ВІЛ-інфікованих осіб. Для них ця інфекція є найбільшою глобальною загрозою. Туберкулін-позитивні ВІЛ-інфіковані особи мають практично 100-відсотковий ризик виникнення туберкульозу, коли знижується їх імунікомпетентність. Нині додатковими лікувальними проблемами є резистентний до препаратів туберкульоз.

При ранній ВІЛ-інфекції туберкульоз проявляється так само, як і за відсутності ВІЛ-інфекції, тобто як вторинний або реактиваційний туберкульоз. Коли кількість Т-лімфоцитів CD4⁺ знижується, то прояви туберкульозу змінюються, і він нагадує більше первинний туберкульоз. Туберкулінова шкірна проба стає негативною. При радіологічному дослідженні у процес залучені більше середні та нижні легеневі поля, рідко трапляються каверни. Частіше виявляють аденопатію та позалегеневий туберкульоз. Оглядова рентгенографія у пацієнтів з туберкульозом на пізніх стадіях ВІЛ-захворювання може засвідчити аденопатію середостіння, дифузні інфільтрати, міліарне ураження, а іноді вона може бути і цілком нормальною. Діагноз туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб ґрунтується на позитивній культурі або позитивній полімеразно-ланцюговій реакції на мікобактерію туберкульозу. Позитивного мазка харкотиння на кислотостійкі бацили недостатньо, оскільки такий результат може бути і при атипівих мікобактеріях. Позитивну культуру на *M. tuberculosis* треба перевірити на чутливість до медикаментів для виключення резистентності.

Лікування туберкульозу слід розпочати з комбінації щонайменше чотирьох препаратів — ізоніазиду 300 мг/день, рифампіци-

ну 600 мг/день, піразинаміду від 15–30 мг/кг і максимально до 2 г/день, а також етамбутолу 15–25 мг/кг/день¹¹. Якщо підозрюють інфікування атипичною мікобактерією, то до схеми слід додати кларитроміцин або азитроміцин. Тривалість лікування повинна бути принаймні 6 місяців. Кількість препаратів у схемі можна зменшити на підставі визначення чутливості культури, але в комбінації їх має бути не менш як два. Запобігання туберкульозу та його профілактику у ВІЛ-інфікованих осіб можна ефективно виконати за допомогою ізоніазиду. Однак у ВІЛ-інфікованих осіб туберкулінова проба вважається позитивною при папулі 5 мм через 48–72 год., а не 10–15 мм, як звичайно. Усі ВІЛ-інфіковані особи з позитивною туберкуліновою шкірною пробою або анамнезом позитивної шкірної проби, які не отримували первинної профілактики, повинні отримати дев'ятимісячний курс ізоніазиду у дозі 300 мг/день. Альтернативною схемою є комбінація ізоніазиду та піразинаміду протягом 2 місяців.

Комплекс *Mycobacterium avium*

Комплекс *Mycobacterium avium* (КМА) включає в себе кілька споріднених видів мікобактерій, зокрема *M. avium* та *M. intercellulare*. Як звичайно, інфекція виникає, коли число Т-лімфоцитів CD4⁺ стає нижчим 50 клітин/мікролітр, і вона маніфестується виснажливим захворюванням з гарячкою. Іноді трапляється ураження легень, але воно є нетиповим. Культуру мікроорганізмів найліпше отримати з крові, кісткового мозку, печінки або лімфатичних вузлів. У типових випадках рентгенографія грудної клітки нормальна, навіть коли мікроорганізми висіюють з харкотиння.

Діагноз КМА-інфекції встановлюють на підставі позитивного результату посіву з будь-якого в нормі стерильного місця в організмі. Висіювання мікроорганізмів з легень не є показником легеневої чи дисемі-

нованої форми захворювання, оскільки відомо, що КМА колонізує трахеобронхіальне дерево. Лікування складається з етамбутолу в комбінації з кларитроміцином або азитроміцином¹². Також можна додати рифабутин. До застосування антиретровірусних препаратів при лікуванні ВІЛ-інфекції лікування КМА-інфекції було пожиттєвим.

M. kansasii та інші мікобактерії

Mycobacterium kansasii є атипичною мікобактерією, яка є причиною легеневих захворювань і ендемічна для США. Найчастіше рентгенографія грудної клітки засвідчує альвеолярні або інтерстиціальні інфільтрати або каверни. Мікроорганізм може колонізувати дихальні шляхи, тому для діагностики захворювання необхідні повторні позитивні результати посівів або біопсій легень. Лікування складається з ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу протягом щонайменше 18 місяців. У ВІЛ-інфікованих осіб висівають також деякі інші мікобактерії, проте інфекції комплексу *Mycobacterium avium* переважають з невідомої причини.

• Грибкові інфекції

Грибкові інфекції є однією з основних причин захворюваності та смертності при ВІЛ-інфекції. *Pneumocystis carinii* є найчастішим збудником опортуністичної інфекції у США, яка визначає синдром СНІДу. *Cryptococcus neoformans* є найчастішою причиною менінгіту у ВІЛ-інфікованих осіб, він також викликає пневмонію.

Pneumocystis carinii

Pneumocystis carinii є грибом, а не найпростішим, як вважали раніше. Він є причиною пневмонії, яка призводить до дихальної недостатності та смерті. Прогнозний період може тривати до одного місяця, при цьому виявляють субфебрильну гарячку, непродуктивний кашель та задишку при фізичному навантаженні. Класичними

рентгенологічними ознаками є двобічні симетричні сітчасті або зернисті затемнення, які починаються біля коренів легень та поширюються назовні. Можна виявити поодинокі або множинні пневматоцеле, захворювання може іноді маніфестуватися як пневмоторакс.

Як звичайно, діагноз пневмонії, викликані *Pneumocystis carinii*, встановлюють при виявленні мікроорганізму в харкотинні, отриманому індукованим способом, або в промивній рідині бронхоальвеолярного лаважу. Лікування складається з тритижневого курсу триметоприм/сульфаметоксазолу (1/5) у дозі 15 мг/кг з розрахунку на триметоприм. При захворюванні середнього або важкого ступеня вираженості треба також додати кортикостероїди¹³ — як звичайно, преднізолон у дозі 80 мг/день або інший кортикостероїд в еквівалентній дозі. Рецидив пневмонії, викликані *Pneumocystis carinii*, трапляється дуже часто, тому триметоприм/сульфаметоксазол є препаратом вибору для первинної та вторинної профілактики¹⁴.

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans звичайно висівають з екскрементів птахів. Він поширений у всьому світі і є єдиним інкапсульованим грибом, який інфікує людей. Вхідними воротами інфекції є легені, але немає чіткого зв'язку між тривалістю й інтенсивністю контакту та захворюванням. Найчастіше грибок викликає менінгіт. Легеневий криптококоз часто безсимптомний. Більшість випадків виявляють при рутинній рентгенографії. Ізолюваний легеневий криптококоз трапляється рідко.

Найчастішим рентгенографічним проявом легеневого криптококозу є дифузні двобічні інтерстиціальні інфільтрати. Рідше виявляють одnobічні інтерстиціальні інфільтрати, вогнищеве ущільнення, вузликові ущільнення, каверни, плевральний випіт та прикореневу аденопатію. Як звичайно, діаг-

ноз підтверджують шляхом посіву харкотиння або промивної рідини при бронхоальвеолярному лаважі. Корисним може бути також тест на криптококовий антиген, який можна виконати зі спинномозковою, бронхоальвеолярною або плевральною рідиною, а також сечею. Легку криптококову пневмонію можна лікувати лише флуконазолом. Проте важчі пневмоніти необхідно лікувати, подібно до менінгіту, за допомогою амфотерицину В та 5-фторцитозину. Коли стан пацієнта поліпшиться, ці препарати можна замінити на флуконазол протягом щонайменше 10–12 тижнів. Потім пацієнт повинен пожиттєво приймати флуконазол щоденно або амфотерицин В тричі на тиждень.

Histoplasma capsulatum

Histoplasma capsulatum є диморфним грибом, який живе у ґрунті. Він поширений у всьому світі, але найбільша його концентрація є в долинах річок Міссісіпі, Огайо та Сент-Лоренс. У ВІЛ-інфікованих осіб при вдиханні грибка виникає дисемінована виснажлива хвороба з гарячкою. Найчастіше рентгенологічно виявляють дифузні нерівномірні легеневі інфільтрати, однак оглядова рентгенографія легень може бути нормальною у більш як половини випадків. Як звичайно, захворювання діагностують за результатами гемокультури, проте мікроорганізм можна також виявити і в секретах дихальних шляхів. Лікування починають з амфотерицину В, після чого при клінічному поліпшенні переходять на ітраконазол.

Види Aspergillus

У ВІЛ-інфікованих осіб можна виявити спектр аспергільозних захворювань легень: колонізацію дихальних шляхів або існуючу вже до того порожнину, трахеобронхіт, обструктивний бронхіальний аспергільоз та інвазивний аспергільоз¹⁵. Рідше трапляються алергічний бронхолегеневий аспергільоз, аспергільозна емпієма або аспергільозний

утвір у легені. Лікування складається з амфотерицину В або ітраконазолу, залежно від важкості хвороби, але інвазивний аспергілоз має поганий прогноз навіть при лікуванні.

Penicillium marneffeii

Penicillium marneffeii є диморфним грибом, який живе у ґрунті, є ендемічним для Південно-Східної Азії й особливо північного Таїланду. Інфекція виникає при вдиханні грибка, що призводить до дисемінованого захворювання з ураженням легень. Найчастіше проявляється гарячкою, кашлем, схудненням, анемією та генералізованим висипанням папул з центральним пупкоподібним заглибленням¹⁶.

Пеніциліоз можна діагностувати шляхом висівання мікроорганізму з крові, шкірних уражень, кісткового мозку чи секретів дихальних шляхів. Лікування складається з амфотерицину В, який при клінічному поліпшенні замінюють на ітраконазол¹⁷. Часто трапляються рецидиви, тому ітраконазол треба призначити для вторинної профілактики¹⁸.

Coccidioides immitis

Coccidioides immitis є диморфним грибом, який живе у ґрунті і є ендемічним для південно-східних районів США, північної Мексики та центральної Аргентини. Інфекцією заражаються через дихальні шляхи, що викликає дисеміноване захворювання з ураженням мозкових оболонок, легень, а часто і смерть. Лікування починають з амфотерицину В, який замінюють пізніше на флуконазол¹⁹.

Blastomyces dermatitidis

Blastomyces dermatitidis є диморфним грибом, ендемічність якого збігається з *Histoplasma capsulatum* у центральних регіонах США. Інфекція може проявлятися респіраторним захворюванням або дисемінованим ураженням із залученням багатьох

органів, включаючи легені. Для лікування спочатку призначають амфотерицин В, а потім ітраконазол²⁰.

• Віруси

З усіх відомих вірусів, які уражують легені у ВІЛ-інфікованих осіб, найважливішим вважають цитомегаловірус. Цитомегаловірусна інфекція найчастіше проявляється як ретиніт та захворювання шлунково-кишкового каналу, але іноді трапляється ізольоване ураження легень. Рентгенологічні ознаки включають сітчасті, у вигляді матового скла, альвеолярні або вузликові затемнення. Іноді може з'являтися плевральний випіт. Єдиним способом для встановлення остаточного діагнозу цитомегаловірусної пневмонії є виявлення дифузних цитопатологічних змін у легенях. Для лікування інфекції можна використати дигідропрропілгуанозин, тринатрієвий фосфоноформат або цидофовір²¹. Симптоматична пневмонія, викликана іншими вірусами, ніж цитомегаловірус, трапляється рідко.

• Паразити

Toxoplasma gondii є найчастішою причиною паразитарних інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб. Цей внутрішньоклітинний найпростіший спричинює зооноз багатьох тварин, але коти є його кінцевими господарями. Ураження легень може виникати разом з ураженням нервової системи, при дисемінованому процесі, рідше ізольовано. Радіологічними ознаками, як звичайно, є двобічні сітчасто-вузликові або нерівномірні інфільтрати, іноді з плевральним випотом²². Лікування складається з піриметатаміну, сульфадіазину та фолієвої кислоти. Добрим альтернативним препаратом є триметоприм/сульфаметоксазол, який також можна застосувати для первинної профілактики.

Легеневий криптоспоридіоз та легеневий мікроспоридіоз²³, найімовірніше, виникають при аспірації цих мікроорганізмів у

пацієнтів, які вже мають шлунково-кишкову інвазію. Гіперінфікування *Strongyloides stercoralis*, яка проявляється гарячкою з супутніми шлунково-кишковими та респіраторними симптомами, не є важливим ускладненням ВІЛ-інфекції.

Неінфекційні ускладнення ВІЛ-інфекції

- Злоякісні пухлини

Саркома Капоші

Саркома Капоші є найчастішою злоякісною пухлиною, яка асоціюється з ВІЛ. Ураження легень при цьому виявляють клінічно у 33% пацієнтів, на автопсії — у 50–75%²⁴. Характерними радіологічними проявами є двобічні лінійні або вузликові ущільнення біля коренів легень. Також можна виявити плевральний випіт та аденопатію середостіння. Як звичайно, саркому Капоші діагностують при виявленні патогномічних ендобронхіальних червоних або фіолетових, плоских або дещо піднятих утворів. Лікування середньої важкості або важкого захворювання складається з ліпосомального доксорубіцину або даунорубіцину. Нещодавно засвідчено, що антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції призвела до суттєвого поліпшення в окремих випадках саркоми Капоші.

Негоджкінська лімфома

Негоджкінська лімфома у ВІЛ-інфікованих осіб має В-клітинне походження, помірний або високий ступінь злоякісності, складається з великих або малих нерозщеплених клітин. Найчастіше проявляється дисемінованим захворюванням, однак іноді трапляється ізольоване ураження легень. Характерними радіографічними ознаками є наявність одного або численних, чітко окреслених легневих вузликів, переважно більше 1 см у діаметрі. Часто виявляють прикореневу або середостінну аденопатію, а також плевральний випіт. Діагноз негоджкінської лімфоми встановлюють при виявленні злоякісних лімфоцитів у цитологічному або біопсійному ма-

теріалі. Як звичайно, лікують за допомогою циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкристину та преднізолону, разом з гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючими факторами²⁵. Прогноз поганий, середнє виживання — 4–8 місяців.

Бронхогенна карцинома

Дані вказують про підвищену частоту бронхогенної карциноми у ВІЛ-інфікованих пацієнтів²⁶. Повідомляють, що пухлина з'являється у молодому віці та має агресивний перебіг. Найчастішим клітинним типом є аденокарцинома.

- Інтерстиціальні пневмоніти

Лімфоцитарний інтерстиціальний пневмоніт трапляється частіше у ВІЛ-інфікованих дітей у віці до 13 років, ніж у дорослих. Його радіологічними ознаками є двобічні сітчасто-вузликові інфільтрати переважно в нижніх легневих полях. Захворювання може спонтанно минути або ж прогресувати до дихальної недостатності. Остаточне лікування нез'ясоване, але переважно призначають стероїди.

Неспецифічний інтерстиціальний пневмоніт радіологічно дуже важко відрізнити від пневмонії, викликані *Pneumocystis carinii*. Однак захворювання переважно стабілізується без лікування. При цій патології необхідне лише спостереження та виключення інших захворювань.

Є дані про підвищену частоту обструктивних захворювань легень при ВІЛ-інфекції, але їх етіологію та зв'язок із ВІЛ не з'ясовано²⁷. Також повідомляють про первинну легеневу гіпертензію у ВІЛ-інфікованих осіб. Вона виникає в молодому віці, але її зв'язок із ВІЛ також незрозумілий²⁸.

Висновок

Наприкінці огляду легневих проявів при ВІЛ-інфекції слід відзначити, що треба знати, які захворювання можуть виникнути, і,

що навіть важливіше, бути підготовленим до незвичайних (атипових) випадків.

Література

1. Murray JF, Mills J: Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part I. Am Rev Respir Dis 141:1356-1372, 1990.
2. Murray JF, Mills J: Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Part II. Am Rev Respir Dis 141:1582-1598, 1990.
3. White DA, Mathay RA: Noninfectious pulmonary complications of infection with the human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 140:1763-1787, 1989.
4. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, et al: Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Arch Intern Med 155:1537-1543, 1995.
5. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al: Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 30:S5-S14, 2000.
6. Wolf AJ, O'Donnell AD: Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Chest 120:1888-1893, 2001.
7. Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, et al: Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. Arch Intern Med 154:2589-2956, 1994.
8. Baron AD, Hollander H: *Pseudomonas aeruginosa* broncho-pulmonary infection in late human immunodeficiency virus disease. Am Rev Respir Dis 148:992-996, 1993.
9. Donisi A, Suardi MG, Casari S, et al: *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. Aids 10:359-362, 1996.
10. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. Clin Infect Dis 18:348-353, 1994.
11. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. MMWR 47(20):1-58, 1998.
12. Wallace RJ, Glassroth J, Griffith DE, et al: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 156:S1-S25, 1997.
13. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis pneumonia* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 323: 1500-1504, 1990.
14. USPHS/IDSA: 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48(10):1-59, 61-66, 1999
15. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al: Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: Review of 342 cases. Chest 114:251-262, 1998.
16. Duong TA: Infection due to *Penicillium marneffei*, an emerging pathogen: Review of 155 reported cases. Clin Infect Dis 23:125-130, 1996.
17. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, et al: Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 26:1107-1110, 1998.
18. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, et al: A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 339:1739-1743, 1998.
19. Stevens DA: Coccidioidomycosis. N Engl J Med 332:1077-1082, 1995.
20. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, et al: Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Int Med 116:847-853, 1992.
21. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher D: Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 23:76-81, 1996.
22. Pomeroy C, Filice GA: Pulmonary toxoplasmosis: A review. Clin Infect Dis 14:863-870, 1992.
23. Gunnarsson G, Hurlbut D, DeGirolami PC, et al: Multiorgan microsporidiosis: Report of 5 cases and review. Clin Infect Dis 21:37-44, 1995.
24. White DA: Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. Clin Chest Med 17:755-761, 1996.
25. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al: Low-dose compared with standard-dose M-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 336:1641-1648, 1997.
26. Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ, et al: AIDS related bronchogenic carcinoma: Fact or fiction? Chest 113:154-161, 1998.
27. O'Donnell CR, Bader MB, Zibrak JD, et al: Abnormal airway function in individuals with acquired immunodeficiency syndrome. Chest 94:945-948, 1988.
28. Pellicelli AM, Barbaro G, Palmieri F, et al: Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. Angiology 51:31-41, 2001.

ВІЛ У НЕЙРОПСИХІАТРІЇ

Контекст. Стаття є коротким оглядом нейропсихіатричних наслідків ВІЛ-інфекції.

Мета. Огляд наголошує на важливості діагностики і лікування психічних захворювань в осіб групи ризику і тих, хто вже інфікований ВІЛ.

Джерела даних. Англомовні публікації за 1982—2002 роки, знайдені через MEDLINE.

Синтез даних. Література переглянута за принципом якісного аналізу. Особи з психічними захворюваннями мають вищий ризик зараження ВІЛ-інфекцією. У ВІЛ-інфікованих осіб супутні психічні захворювання погіршують піддатливість до лікування і його вислід. Психосоціальні ефекти ВІЛ-інфекції, такі як соціальна ізоляція і безробіття, сприяють як виникненню *de novo*, так і погіршенню вже наявних тривоги і афективних розладів. Депресія досить добре піддається лікуванню. ВІЛ-інфекція також призводить до опортуністичних інфекцій центральної нервової системи і може сама по собі спричинити пошкодження нейронів. При захворюванні ВІЛ у пізній стадії часто спостерігають деменцію і делірій. Особливо висока поширеність ВІЛ-інфекції, а також психіатричних захворювань, серед ув'язнених, безпритульних, наркоманів і осіб, залучених до секс-індустрії. Крім того, ці особи можуть недостатньо отримувати загальнодоступні послуги охорони здоров'я. Агресивніші діагностика і лікування психіатричних захворювань в осіб групи ризику і вже ВІЛ-інфікованих зменшує людські психосоціальні і фінансові збитки, зумовлені ВІЛ-інфекцією.

Висновок. Психіатричні захворювання часто недостатньо діагностуються і недостатньо лікуються в осіб групи ризику і вже ВІЛ-інфікованих. Лікування психіатричних захворювань у таких хворих є критично важливим для зменшення поширеності ВІЛ-інфекції і витрат, пов'язаних з нею.

Вступ

У недалекому майбутньому зростання поширеності і психосоціальні збитки, пов'язані з інфікуванням вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), переважно припадуть на країни, що розвиваються. Уже перевантажені системи охорони здоров'я цих країн потребуватимуть вдумливого перерозподілу обмежених ресурсів для боротьби з ВІЛ. На щастя, багато чого можна навчитися з досвіду боротьби з ВІЛ у "третьому" світі. Дані

за два десятиліття засвідчують, що трансмісія ВІЛ і пов'язаних з ним захворюваності і смертності надалі потребують мультидисциплінарного підходу. Тому розпізнання і лікування психіатричних захворювань в осіб групи ризику інфікування і нейропсихіатричних станів у вже інфікованих є центральними завданнями у боротьбі з ВІЛ. З погляду перспективи системи охорони здоров'я, допомога повинна включати первинну профілактику, власне запобігання інфікуванню ВІЛ, вторинну профілактику або лікування інфіко-

* Професор психіатрії, Університет Кейс Вестерн Резерве, Клівленд, Огайо, США

ваних осіб без клінічних проявів захворювання і третинну профілактику, яка полягає у зведенні до мінімуму небажаних медичних і психосоціальних ефектів захворювання, інакше кажучи, — максимального збереження функцій особи.¹ З погляду витрати коштів найефективнішою є досконала первинна профілактика ВІЛ, оскільки вона запобігає виникненню захворювань, пов'язаних з ВІЛ, і зумовлених цим психосоціальних втрат.

Високий ризик ВІЛ у психіатричних пацієнтів

Поширення ВІЛ-інфекції є набагато вищим серед осіб з серйозними психічними захворюваннями (СПЗ), такими як шизофренія або депресія,²⁻⁴ ніж у загальній популяції. У США, де загальна серопозитивність щодо ВІЛ становить приблизно 0,3—0,5%, вважають, що приблизно 7—8% осіб з СПЗ є носіями вірусу ВІЛ.^{5,6} Поширеність захворювання драматично зростає в субпопуляціях психічно хворих. Серед безпритульних або наркоманів, які, крім того, є психічно хворими, частота ВІЛ становить приблизно 20%.⁷⁻⁹ Таким чином, ВІЛ-серопозитивність у субпопуляції психічно хворих вища, ніж загалом серед населення, у 40—70 разів. Є багато пояснень цього.

По-перше, хворі на СПЗ можуть менше знати про ризик ВІЛ-інфікування і запобіжні

заходи проти нього. По-друге, стани, які належать до СПЗ, супроводжуються недостатньою розсудливістю, принаймні протягом деяких фаз захворювання. Пацієнти з порушеною спроможністю передбачати наслідки можуть бути імпульсивними і схильними до поведінки високого ризику, наприклад, незахищеної сексуальної активності, або мати багато статевих партнерів.¹⁰ По-третє, особи з СПЗ часто є соціально нестабільними, вони стають маргіналами суспільства і, відповідно, є беззахисними перед сексуальною експлуатацією. Нарешті, хімічна залежність або зловживання наркотиками можуть призвести до поведінкової розгальмованості і, крім того, провокувати надання сексуальних послуг в обмін на наркотики. Найбільшою проблемою є внутрішньовенна (в/в) наркоманія, яка суттєво збільшує ризик ВІЛ. Справді, у США в/в введення наркотиків є причиною приблизно 1/3 нових випадків ВІЛ.¹¹ Особливо важливо усвідомити, що ризик ВІЛ стосується не лише дорослих.¹² У США особи віком до 22 років становлять до 25% усіх нових випадків ВІЛ-інфекції, групами особливо високого ризику є безпритульні та особи з розладами особистості.¹³

Для ефективної первинної профілактики програми амбулаторної і стаціонарної психіатричної допомоги повинні передбачати, ідентифікувати і модифікувати поведінку ви-

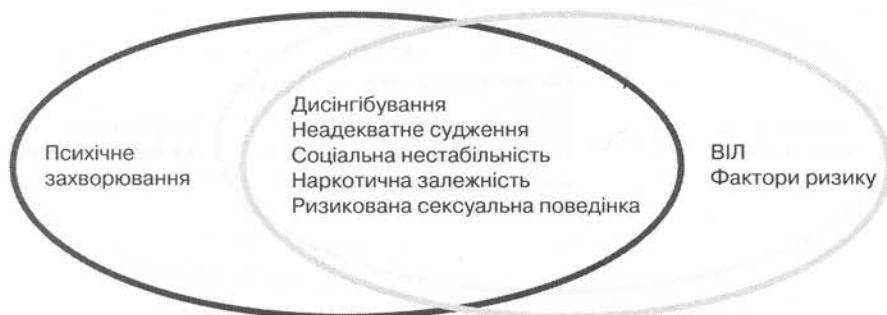


Рисунок 1. Перекривання симптомів/поведінки психічних захворювань і факторів ризику ВІЛ.

сокого ризику в таких пацієнтів.^{14,15} Загальна інформація про ВІЛ повинна включатися у психоосвітні програми для всіх і бути пристосованою для конкретних груп ризику. Корисними можуть бути ігри з розігруванням ролей, що дає змогу пацієнтові “зробити репетицію” ситуації, у яку він, імовірно, потрапить. Для пацієнтів груп високого ризику цей ризик у динаміці хвороби треба повторно оцінювати. Нема потреби й наголошувати, що принаймні пацієнти груп високого ризику потребують серологічного скринінгу на ВІЛ, і цей скринінг треба повторювати, якщо ця особа повторно зазнала ризику інфікування. На жаль, така тактика впроваджується не систематично. В одному ранньому дослідженні, проведеному в навчальному шпиталі Нью-Йорк Сіті, 8% осіб, яких ургентно було госпіталізовано у психіатричну палату, були ВІЛ-позитивними, проте 50% пацієнтів мали поведінку високого ризику, але їх ніколи не обстежували на ВІЛ і виписували без такого обстеження.¹⁶

Що стосується хімічної залежності, то медики повинні усвідомлювати, що повна абстиненція може не бути реальною метою для багатьох пацієнтів. Для в/в наркоманів навчання і програми обміну голोक можуть зменшити ризик ВІЛ-трансмисії, навіть якщо ці зусилля не мають безпосереднього впливу на вживання наркотиків. Підтримуючі

доза метадону дають змогу уникати в/в введення наркотиків і це може допомогти у процесі реабілітації при опіатній залежності. Такі програми повинні бути націленими як на ВІЛ-негативних, так і на ВІЛ-серопозитивних осіб. В одному дослідженні, що включало як гомосексуалістів, так і в/в наркоманів, які знали, що вони є серопозитивними понад 2 роки, кожен третій з них не інформував про це своїх теперішніх або попередніх партнерів, незважаючи на освіченість щодо ВІЛ як хвороби.¹⁷ Можна очікувати, що пацієнти, які крім ВІЛ-інфікованості мають депресивні або психотичні розлади, будуть мало що робити для запобігання подальшій трансмісії інфекції.

Поліпшення піддатливості

Вторинна і третинна профілактика залежать як від наявності заходів, що зменшують або зводять до мінімуму захворюваність, так і від піддатливості пацієнта до лікування. Навіть у непсихіатричних пацієнтів піддатливість до лікування часто переоцінюють. Серед амбулаторних пацієнтів загальної практики 20—50% пацієнтів не з'являються на заплановані консультації, а майже 50% не приймають ліків згідно з призначенням.¹⁸ Піддатливість серед психіатричних пацієнтів гірша¹⁹, особливо в популяції, що має два супутні захворювання.²⁰

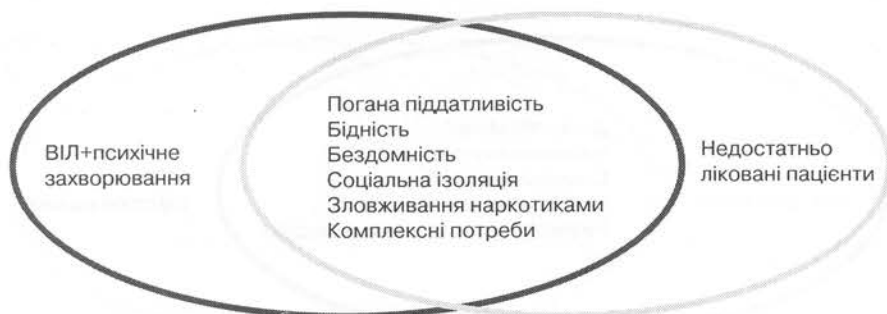


Рисунок 2. Певні характеристики пацієнтів, які зумовлюють те, що пацієнти мають гірший доступ до медичної допомоги і рідше звертаються за нею.

Хоча інтенсивна антиретровірусна терапія в багатьох пацієнтів може усунути або послабити симптоми, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, таке лікування дороге, комплексне і може супроводжуватися неприємними побічними ефектами. Пацієнти, які мають недостатній доступ до антиретровірусної терапії або недостатню мотивацію для неї, можуть бути лише частково піддатливими, мотивуючи це тим, що хоч якась піддатливість ліпша, ніж жодної. У наркоманів піддатливість особливо малоюмовірною.^{21,22} На жаль, ефективність антиретровірусної терапії різко знижується при погіршенні піддатливості. У недавньому дослідженні оцінювали піддатливість до лікування інгібіторами протеази у 81 пацієнта, які отримали понад 45 000 доз протягом 2,5 року.²³ Дотримання режиму лікування на більш як 95% супроводжувалася відсутністю опортуністичних інфекцій і смертності від них, а також зменшенням кількості днів, проведених у лікарні.²³ Проте була невдача

вірологічного лікування відповідно у 22%, 61% і 80% тих хворих, що дотримувалися схеми лікування (мав піддатливість) на і 95%, 80—94,9% і < 80%.²³ Психіатричні захворювання в активній фазі є незалежним фактором ризику того, що піддатливість буде меншою за 95%. Це наводить на думку, що агресивне лікування супутніх психіатричних захворювань може поліпшити піддатливість до лікування ВІЛ-інфекції.²³ Такий же аналіз можна застосувати до протитуберкульозної терапії, деякі схеми якої потребують введення чотирьох різних протимікробних засобів упродовж багатьох місяців. Як і при ВІЛ-інфекції, при туберкульозі погана піддатливість призводить не лише до неефективності лікування в конкретного пацієнта, а й до збільшення резистентності до ліків. Таким чином, оскільки ефективна психіатрична допомога поліпшує загальну піддатливість до лікування, вона відіграє вкрай важливу роль у системі охорони здоров'я.



Рисунок 3. Наслідки для охорони здоров'я нелікованих психічних захворювань у пацієнтів з ВІЛ.

Висока поширеність психіатричних захворювань серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Як уже зазначалося, частота ВІЛ-серопозитивності серед осіб з серйозними психічними захворюваннями вища за середню. З іншого боку, частота психіатричних захворювань у пацієнтів, які отримують лікування з приводу ВІЛ-інфекції, вища за середню. Наприклад, в одному дослідженні 81% ВІЛ-позитивних в/в наркоманів, яких лікували азатіоприном, потребували консультації психіатра; найчастіше діагностували депресію.²² У значно більшому дослідженні, що включало майже 3000 дорослих, які зверталися за допомогою з приводу ВІЛ у США, майже в половини при скринінгу виявлено психіатричні розлади, найчастіше — депресію; у 12% відзначалася наркотична залежність за останні 12 місяців.²⁴ За 6-місячний період 61% пацієнтів зверталися по той чи інший вид психіатричної допомоги.²⁵ Близько 30% пацієнтів приймали психотропні засоби за призначенням лікаря, 26% відвідували спеціаліста з психічних захворювань і близько 2% потребували госпіталізації з приводу психічного захворювання.²⁵ Соціо-економічні фактори, пов'язані з погіршеним доступом до медичної допомоги, зумовлювали меншу частоту амбулаторного лікування у психіатра, проте збільшували частоту лікування з приводу наркоманії.²⁵ Таким чином, збільшення частоти ВІЛ-серопозитивності повинно спричинити готовність системи психіатричної допомоги до більшого навантаження.

Велика депресія у ВІЛ-інфікованій популяції

Частота виникнення великої депресії протягом життя у загальній популяції становить приблизно 20%²⁶, проте в соматично хворих вона набагато вища²⁶⁻²⁸, у т. ч. в пацієнтів ВІЛ-клінік.²⁴ Справді, депресія є найчастішим психіатричним діагнозом у ВІЛ-

клініках.²⁴ Для цього може бути багато причин. Симптоми ВІЛ не лише неприємні самі по собі, вони є постійним нагадуванням про те, що захворювання прогресує. Не є несподіванкою, що наявність багатьох соматичних симптомів ВІЛ супроводжується підвищеним ризиком психіатричних захворювань.²⁴ Мало того, ВІЛ-інфекція стала соціальним тавром, що може призводити до соціальної ізоляції і фахової дискримінації. Із прогресуванням симптомів ВІЛ зменшується присутність хворого на роботі/можливість її виконання, що може вести до звільнення. Як безробіття, так і непрацевдатність у пацієнтів, які лікуються від ВІЛ, є незалежними предикторами психіатричних захворювань.²⁴ Таким чином, ВІЛ-асоційоване захворювання може збільшувати ризик депресії та споріднених захворювань як через неприємні соматичні симптоми, так і через супровідні екзистенціальні стресори. При ВІЛ-хворобі в пізній стадії цьому можуть також сприяти субкортикальні вірусні механізми.

Отже, на працівниках психіатричної служби лежить обов'язок виявляти ВІЛ, проводити навчання пацієнтів і забезпечувати лікування при виявленому захворюванні серед свого контингенту, а працівники ВІЛ-клінік зобов'язані виявляти психічні захворювання у своїх хворих, проводити їх навчання і забезпечувати відповідне лікування при виявлених психічних розладах. На жаль, багато факторів сприяють недостатній діагностиці депресії у соматично хворих.²⁹⁻³¹ Деякі медики можуть просто не відзначати афективних симптомів. Інші можуть вважати, що сум, пригніченість, песимізм і ангедонія є природною реакцією на неприємне, прогресуюче і нині інкурабельне захворювання, а відтак ці прояви не підлягають психіатричній класифікації. Мало того, такі симптоми соматичного захворювання, як анорексія, втомливість і втрата ваги, можуть збігатися з соматичними симптомами депресії.³²

Для виправлення таких хиб медици, які працюють з хворими на ВІЛ, повинні знати про високу частоту депресії серед своїх пацієнтів і застосовувати відповідні скринінгові заходи. Дослідження, в яких порівнювали різні скринінгові заходи, що застосовуються у практиці лікарів первинної ланки, засвідчило, що доцільним був підхід, який включав широкий спектр депресивних симптомів, у т. ч. соматичні.³² В ідеалі, пацієнта, у якого при скринінгу виявлено ознаки депресії, треба скеровувати до психіатра. У разі сумнівного діагнозу спеціаліст може застосувати спеціальні шкали, в яких афективна і когнітивна симптоматику (напр., відчуття неспроможності, втрату соціального інтересу, плаксивість) заміщена соматичними проявами.³³

Якщо діагноз депресії вже встановлено, можна зіткнутися з проблемою боязні побічних ефектів антидепресантів і взаємодії між препаратами в соматично хворих, які вже отримують комплексну фармакотерапію. Мало того, лікарі можуть сумніватись, чи загальноприйнятий підхід до лікування депре-

сії із застосуванням антидепресантів і/або психотерапії ефективний у популяції хворих на ВІЛ. Остання проблема стоїть особливо гостро, якщо психіатрична служба конкурує з іншими спеціальностями при розподілі обмежених ресурсів.

Загалом депресивні симптоми у ВІЛ-хворих піддаються загальноприйнятому лікуванню. У найбільшому дослідженні з цієї проблеми 101-го ВІЛ-позитивного пацієнта було рандомізовано для 16-тижневого лікування згідно з одним з таких підходів: 1) когнітивно-біхевіоральна психотерапія; 2) підтримуюча психотерапія; 3) підтримуюча психотерапія + імipрамін; 4) інтерперсональна психотерапія.³⁴ У хворих, що отримували підтримуючу психотерапію + імipрамін або інтерперсональну психотерапію, відзначали суттєво вираженіше поліпшення, ніж у пацієнтів двох інших груп.³⁴ Однак, як і при первинній депресії, не у всіх пацієнтів з першої спроби антидепресивного лікування досягається ефект. У ВІЛ-пацієнтів, які приймали один препарат, ефективність сягала 60—70%, тоді як послідовні спроби лікуван-

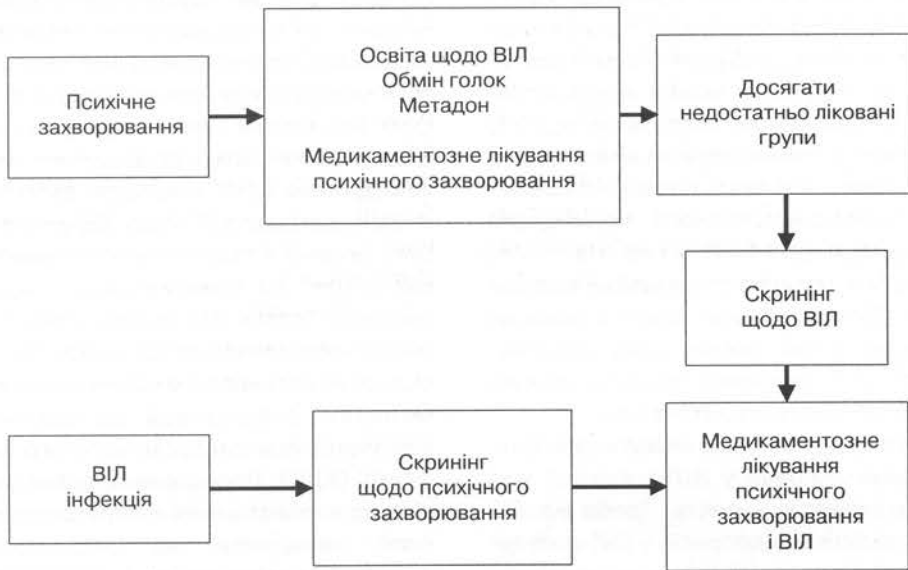


Рисунок 4. Підходи до лікування психічних захворювань і ВІЛ-інфекції.

ня різними препаратами давали змогу поліпшити частоту успіху до 80%.³⁵ Оскільки жоден окремих препарат або клас засобів не має переваг над іншими, найліпшою стратегією є вибір антидепресанта на підставі профілю його побічних ефектів; метою є як зведення до мінімуму побічних ефектів, так і терапевтична експлуатація якогось із них. Наприклад, у пацієнтів, які скаржаться на пронос, переваги можуть мати трициклічні антидепресанти, що мають закріплюючу дію. При вибірковому застосуванні антидепресантів можна також вплинути на безсоння і втрату ваги.

ВІЛ-позитивна популяція є "твердим горішком" для лікування депресії. Особи, які продовжують вживати наркотики, мають підвищений ризик депресії,³⁶ а крім того у них погіршується результат антидепресивного лікування і зростає ризик небажаних взаємодій між препаратами. Дози антидепресантів треба коригувати залежно від того, які ще препарати приймає пацієнт. Пацієнти з розгорнутою ВІЛ-хворобою, яка прогресує, можуть потребувати зменшення дози препарату для уникнення взаємодії ліків і токсичності. Антиретровірусна терапія сама по собі спричинює депресивну симптоматику як побічний ефект, у деяких антиретровірусних препаратів його частота сягає 20%. Лікарі первинної ланки повинні враховувати, що антидепресанти діють порівняно повільно і до досягнення повного лікувального ефекту може минути 6—8 тижнів. Натомість побічні ефекти розвиваються майже відразу. На щастя, багато побічних ефектів зменшуються через кілька тижнів, тому інформування про це і підтримка пацієнта можуть допомогти зберегти піддатливість.

Лікарі первинної ланки можуть запитати, чи лікування депресії у ВІЛ-популяції має якусь довготривалу користь. Треба відзначити, що нелікована депресія у ВІЛ-популяції супроводжується підвищеною смертністю.³⁷ У дослідженні, яке охоплювало понад

2 800 ВІЛ-інфікованих осіб, наявність депресії і тривоги супроводжувалася погіршенням якості життя.³⁶ Як уже зазначено, неліковані психічні захворювання супроводжуються погіршенням загальної піддатливості до лікування ВІЛ.²³ Загальний висновок такий: оскільки депресія виникає часто у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а депресивні симптоми, як правило, піддаються загальноприйнятому лікуванню, то необхідно вживати агресивних заходів для її скринінгу і лікування.

Як й інші хронічні соматичні захворювання, ВІЛ-інфекція супроводжується підвищеним ризиком суїциду. Ризик зростає із більшою важкістю симптоматики ВІЛ, при вживанні наркотиків, депресії і соціальної ізоляції. Загалом, ВІЛ-інфекція збільшує ризик суїциду в 6 разів, тоді як, наприклад, системний червоний вовчак і хронічні захворювання нирок збільшують його, відповідно, у 4 і 14 разів.³⁸

ВІЛ і центральна нервова система

ВІЛ може уражати центральну нервову систему (ЦНС) як безпосередньо, так і непрямым шляхом. Імуносупресія може призводити до опортуністичних інфекцій ЦНС, наприклад, криптококозу або токсоплазмозу. У хворих також підвищений ризик злоякісних новотворів ЦНС, а при розгорнутому захворюванні може розвинути вторинне ушкодження ЦНС внаслідок взаємодії між ліками, дегідратації тощо. Вірус імунодефіциту людини є також нейротропним і проникає в ЦНС на ранніх етапах інфекційного процесу. Термін ВІЛ-асоційована деменція (АВД) застосовується до низки станів, важкість яких коливається від легкої когнітивно-моторної дезорієнтації до деменційного комплексу при синдромі набутого імунодефіциту (КДС). Дослідження, проведені в період до впровадження антиретровірусної терапії, засвідчили, що СНІД-асоційована деменція розвивається у 20% хворих на СНІД, а після прогресування інфекції до

СНІДу річна її частота становить 7%.³⁹ Після впровадження антиретровірусної терапії частота деменції могла зрости,⁴⁰ можливо, через погану проникність у ЦНС багатьох антиретровірусних препаратів.

КДС є підкірковою деменцією, що, як звичайно, виникає поступово, без вогнищевих когнітивних і моторних симптомів. Розрізняють стадії від 0 до 4.41 На стадії 0 пацієнт може скаржитися на ментальну сповільненість (загальмованість), утруднення концентрації, порушення пам'яті і складність завершувати завдання. Пацієнти можуть також бути апатичними і соціально відкинутими. Хоча можуть бути наявними незграбність, нестійка хода і примітивні рефлексії, традиційне обстеження Mini-Mental-Status⁴², як звичайно, не виявляє змін.⁴³ На цій підставі розроблено шкалу ВІЛ-деменції, яку застосовують для скринінгу й оцінки прогресування деменції.⁴⁴ На стадії 4 КДС відзначають парепарези, нетримання сечі та калу і важкі когнітивні порушення.

До впровадження антиретровірусних препаратів з доброю проникністю у ЦНС, запобігти прогресуванню АВД було неможливо. Нині є обґрунтовані дані, що раціональне застосування антиретровірусних препаратів може сповільнити, а в деяких випадках навіть забезпечити зворотний розвиток когнітивних порушень.⁴⁵ Постійну апатію, психомоторну ретардацію і хронічну втому можна зменшити за допомогою психостимуляторів, зокрема метилфенідату або пемоліну.^{46,47} Так само треба адекватно лікувати депресію, проте клініцисти повинні бути готовими, що з прогресуванням АВД антихолінергічні побічні ефекти трициклічних антидепресантів можуть сприяти когнітивним порушенням і схильності до делірію. З огляду на це перевагу слід віддавати іншим класам антидепресантів.

При виникненні соматичних ускладнень ВІЛ у пацієнтів збільшується ризик розвитку

делірію. Частота делірію у госпіталізованих хворих на СНІД може сягати 40%.⁴⁸ Генез його, як звичайно, багатофакторний, найліпшим підходом є лікування причини, яка лежить в основі делірію. Якщо показані антипсихотичні препарати, то часто застосовують галоперидол, за умови, що доцільним є парентеральний шлях введення. Якщо пацієнт може приймати препарати *per os*, то доцільно призначати атипичні антипсихотики, які менше впливають на екстрапірамідну систему. Бензодіазепіни можуть погіршувати делірій у хворих на СНІД.⁴⁹

Є повідомлення, що ВІЛ-інфекція може спричиняти афективні або психотичні синдроми,⁵⁰ але наявність і частоту таких станів не з'ясовано. Враховуючи високу частоту ВІЛ-інфекції у хворих з важкими психічними захворюваннями, лікар повинен бути готовим зустріти пацієнта, у якого починаються явища АВД, а тоді наростає важкість уже наявного психічного захворювання. Лікувальним підходом є терапія психічного захворювання і додатково, якщо можливо, призначення антиретровірусних препаратів. Певна дилема виникає у тому випадку, якщо у ВІЛ-хворого з психозом розвивається екстрапірамідна симптоматика, або немає ефекту при застосуванні більшості антипсихотиків. У таких пацієнтів може бути ефект від застосування клозапіну.⁵¹ Проте клозапін, як і антиретровірусні препарати, може зменшувати кількість гранулоцитів. Вважають, що клозапін-індукований агранулоцитоз має імунологічний генез, тоді як антиретровірусні препарати пригнічують гранулоцитопоез через свою токсичність. Хоча теоретично в такому разі не повинно було би бути синергізму, проте ризик агранулоцитозу при комбінації клозапіну і антиретровірусних препаратів не з'ясовано.

Який же найліпший діагностичний підхід з огляду на численні впливи ВІЛ-інфекції на ЦНС? В ідеалі, в тих пацієнтів, яких включають у програми лікування ВІЛ, треба оціню-

вати вихідний нейропсихологічний статус, щоб можна було надалі простежити його зміни. Якщо виникають суттєві нейропсихіатричні зміни, показані нейродіагностичні процедури (комп'ютерна томографія головного мозку, люмбарна пункція, нейропсихологічне тестування).

Розробники програм лікування ВІЛ повинні враховувати, що з прогресуванням АВД у пацієнта може зменшуватися спроможність дотримуватися комплексної програми лікування. Ідеальна програма повинна відповідати стратегії (попередньо наповнені коробки ліків на тиждень, відвідування вдома тощо), яка б забезпечувала високий ступінь піддатливості незалежно від стадії АВД. Оскільки в іншому випадку в пацієнтів з АВД може виникнути вадливе коло: неспроможність підтримувати піддатливість зумовлює прискорення прогресування АВД, а це, своєю чергою, ще більше погіршує піддатливість.

Механізм нейротропного ефекту ВІЛ є комплексним.⁵² Лише невелика кількість нейронів інфікована, порівняно з тією їх кількістю, яка гине. ВІЛ проникає в мозок з моноцитів, які походять з крові. Ці моноцити диференціюються в інфіковані макрофаги, з яких вивільнюються токсичні продукти, такі як цитокіни. Ці речовини спричиняють подібний викид з інших клітин, що призводить до пошкодження і загибелі астроцитів і олігодендроцитів. Оскільки ці клітини забезпечують життєдіяльність нейронів, то такий каскад в кінцевому результаті є нейротоксичним.

Висновки

Трансмісія, психологічні наслідки ВІЛ і заходи боротьби з ним повинні стати об'єктом мультидисциплінарного підходу. Зусилля для зменшення розповсюдження ВІЛ і зумовленої ним захворюваності стануть успішнішими, якщо враховуватимуть нейропсихіатричні наслідки ВІЛ. ВІЛ є більш розповсюдженим серед осіб з важкими психічними захворюван-

нями, а психічні захворювання трапляються з більшою частотою серед осіб, які лікуються з приводу ВІЛ-інфекції. Працівники психіатричної допомоги повинні проводити скринінг і також лікувати або скеровувати на лікування ВІЛ-інфікованих осіб з психічними захворюваннями. Депресія — найчастіше психічне захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, добре лікується. Система охорони здоров'я повинна передбачати потреби осіб, в яких прогресує АВД, і коригувати відповідні програми для забезпечення піддатливості і догляду за особами з когнітивними порушеннями.

Усі лікарі повинні знати комплексну взаємодію між психосоціальним факторами і ВІЛ. Такі групи населення, як внутрішньовенні наркомани, безпритульні, ув'язнені, залучені до секс-індустрії, мають підвищений ризик як психічних захворювань, так і ВІЛ-інфекції. Особи з цих груп часто не можуть або не хочуть користуватися послугами загальноприйнятої системи охорони здоров'я і часто вважаються несхильними до співпраці, невдячними і, загалом, небажаними пацієнтами. Проте якщо не докладати постійних зусиль для лікування таких пацієнтів, вони стають плідним субстратом для розвитку і трансмісії резистентних до лікування ВІЛ і туберкульозу.

Якщо ресурси обмежені, система охорони здоров'я може надавати менше уваги лікуванню таких симптомів, як депресія і тривога, якщо основне ВІЛ-асоційоване захворювання прогресує і врешті-решт є летальним. Проте є незаперечні дані, що розпізнання і лікування психічних захворювань серед груп ризику і вже ВІЛ-інфікованих поліпшує піддатливість пацієнта і вислід лікування, що у віддаленій перспективі заощаджує глобальні витрати на охорону здоров'я. Просто кажучи, як з гуманітарних міркувань, так і з погляду суспільної охорони здоров'я потрібно, щоб психіатрична допомога була інтегрована у програми запобігання ВІЛ і його лікування.

Література

1. The U.S. Preventative Services Task Forces' Guide to Clinical Preventive Services. 2nd. 1996.
2. Corneas F, Guido JR, Coomaraswamy S, Meyer-Bahlburg H, Sugden R, Horwath E: Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:228-232.
3. Kalichman SC, Kelly JA, Johnson JR, Bulto M: Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults. *Am J Psychiatry* 1994;151:221-227.
4. Sitzman BT, Burch EAJ, Bartlett LS, Urrutia G: Rates of sexually transmitted diseases among patients in a psychiatric emergency service. *Psychiatry Serv.* 1995; 46: 136-140.
5. Carey MP, Carey KB, Weinhardt LS, Gordon CM: Behavioral risk for HIV infection among adults with a severe and persistent mental illness: patterns and psychological antecedents. *Community. Ment. Health J* 1997; 33: 133-142.
6. McKinnon K, Cournos F, Herman R: HIV among people with chronic mental illness. *Psychiatr Q.* 2002;73:17-31.
7. Susser E, Valencia E, Berkman A, et al: Human immunodeficiency virus sexual risk reduction in homeless men with mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:266-272.
8. Silberstein C, Galanter M, Marmor M, Lifshutz H, Kravinski K, Franco H: HIV-1 among inner city dually diagnosed inpatients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1994; 20:101-113.
9. Krakow DS, Galanter M, Dermatis H, Westreich LM: HIV risk factors in dually diagnosed patients. *Am J Addict.* 1998;7:74-80.
10. McKinnon K, Cournos F, Sugden R, Guido JR, Herman R: The relative contributions of psychiatric symptoms and AIDS knowledge to HIV risk behaviors among people with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:506-513.
11. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, et al: AIDS/HIV risk behavior among the chronic mentally ill. *Am J Psychiatry* 1992;149:886-889.
12. Smith MD: HIV risk in adolescents with severe mental illness: literature review. *J Adolesc. Health* 2001; 29: 320-329.
13. Stricof RL, Kennedy JT, Nattell TC, Weisfuse IB, Novick LF: HIV seroprevalence in a facility for runaway and homeless adolescents. *Am J Public Health* 1991;81 Suppl:50-53.
14. Kelly JA, McAuliffe TL, Sikkema KJ, et al: Reduction in risk behavior among adults with severe mental illness who learned to advocate for HIV prevention. *Psychiatr Serv.* 1997;48:1283-1288.
15. Weinhardt LS, Carey MP, Carey KB: HIV risk reduction for the seriously mentally ill: pilot investigation and call for research. *J Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 1997;28:87-95.
16. Sacks M, Dermatis H, Looser-Ott S, Burton W, Perry S: Undetected HIV infection among acutely ill psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 544-545.
17. Perry SW, Card CA, Moffatt MJ, Ashman T, Fishman B, Jacobsberg LB: Self-disclosure of HIV infection to sexual partners after repeated counseling. *AIDS Educ. Prev.* 1994;6:403-411.
18. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N: Medication compliance: a healthcare problem. *Ann. Pharmacother* 1993;27:S1-24.
19. Adams SGJ, Howe JT: Predicting medication compliance in a psychotic population. *J Nerv. Ment. Dis.* 1993;181:558-560.
20. Wolpe PR, Gorton G, Serota R, Sanford B: Predicting compliance of dual diagnosis inpatients with aftercare treatment. *Hosp. Community. Psychiatry* 1993; 44: 45-49.
21. Samet JH, Libman H, Steger KA, et al: Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med* 1992; 92: 495-502.
22. Ferrando SJ, Wall TL, Batki SL, Sorensen JL: Psychiatric morbidity, illicit drug use and adherence to zidovudine (AZT) among injection drug users with HIV disease. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996;22:475-487.
23. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med* 2000; 133:21-30.
24. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al: Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:721-728.
25. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et al: Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:729-736.
26. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS: The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;151:979-986.
27. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG: Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;17-30.
28. Regier DA, Boyd JH, Burke JDJ, et al: One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:977-986.
29. House A: Mood disorders in the physically ill — problems of definition and measurement. *J Psychosom. Res* 1988; 32:345-353.
30. Cameron OG: Guidelines for diagnosis and treatment of depression in patients with medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:49-54.
31. Rush AJ: Problems associated with the diagnosis of depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:15-22.
32. Cockram A, Judd FK, Mijch A, Norman T: The evaluation of depression in inpatients with HIV disease. *Aust. N.Z. J Psychiatry* 1999;33:344-352.
33. Cavanaugh S, Clark DC, Gibbons RD: Diagnosing depression in the hospitalized medically ill. *Psychosomatics.* 1983;24:809-815.
34. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al: Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 452-457.
35. Angelino AF, Treisman GJ: Management of psychiatric disorders in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect. Dis.* 2001;33:847-856.
36. Sherbourne CD, Hays RD, Fleishman JA, et al: Impact

- of psychiatric conditions on health-related quality of life in persons with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2000;157:248-254.
37. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al: Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001;285:1466-1474.
 38. Harris EC, Barraclough B: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-228.
 39. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al: Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994;44:1892-1900.
 40. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ: Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1249-1253.
 41. Price RW, Brew BJ: The AIDS dementia complex. *J Infect. Dis.* 1988;158:1079-1083.
 42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
 43. Brew BJ: AIDS dementia complex. *Neurol.Clin* 1999; 17: 861-881.
 44. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC: HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995;8:273-278. (scale available at <http://www.iapac.org/clinmgmt/mh/demscale.html>)
 45. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, et al: Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *AIDS Clinical Trials Group. Ann.Neurol.* 1993;33:343-349.
 46. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern. Med* 2001; 161: 411-420.
 47. Ferrando SJ, Wapenyi K: Psychopharmacological treatment of patients with HIV and AIDS. *Psychiatr Q.* 2002;73:33-49.
 48. Goldenberg D, Boyle B: Psychiatry and HIV: Part 2. *AIDS Read.* 2000;10:201-204.
 49. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al: A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-237.
 50. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram A: Secondary mania in patients with HIV infection. *Aust. N. Z. J Psychiatry* 1999;33:353-360.
 51. Lera G, Zirulnik J: Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov.Disord.* 1999;14:128-131.
 52. Lawrence DM, Major EO: HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. *Microbes. Infect.* 2002; 4: 301-308.
-
-

ДОСТУПНІСТЬ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ НАЯВНОСТІ СНІДУ/ВІЛУ У КРАЇНАХ АФРИКИ НА ПІВДЕНЬ ВІД САХАРИ

Огляд

Доступність всебічної медичної допомоги для жителів країн Африки на південь від Сахари, які мають вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), синдром набутого імунодефіциту (СНІД) або іншу патологію, визначається складністю геополітичних, соціальних та економічних бар'єрів. Для осіб, які живуть з ВІЛ/СНІДом (ОЖВС), використання послуг наявних служб охорони здоров'я щодо надання допомоги в лікуванні ВІЛ/СНІДу в багатьох спільнотах може перебувати під впливом таких соціальних факторів, як моральний осуд, дискримінація та неадекватний статус жінок¹. Крім того, маргіналізовані прошарки населення, такі як працівники секс-індустрії або мігруючі робітники, можуть стикатися зі ще більшим моральним осудом і бути більш схильними до ВІЛ-інфекції, що вдвічі збільшує соціальні та організаційні бар'єри на шляху до отримання медичної допомоги². У певних регіонах крайньої бідності, яку часто посилюють ВІЛ-асоційовані захворювання, може додатково впливати на можливість особи отримати медичну допомогу^{3,4}. Геополітичні фактори, такі як конфлікти, громадянські заворушення, і навіть періодичні природні катаклізми можуть призвести до руйнування наявної системи охорони здоров'я. Мало того, для сільського населення перешкоди створюють недостатня інфраструктура, великі відстані та збільшення видатків при забезпеченні послуг охорони здоров'я в таких умовах.

Країни Африки на південь від Сахари — регіон, який найбільше уражений ВІЛ-епіде-

мією, — мають дуже обмежену можливість протидіяти епідемії, навіть якби вдалося забезпечити всебічно розвинуту і функціонально придатну інфраструктуру служби охорони здоров'я. У більшості цих країн приватний сектор, який включає традиційну практику надання медичної допомоги, відіграє важливу роль у наданні медичних послуг, хоча державні медичні установи, як звичайно, є провідними провайдерами послуг охорони здоров'я⁵. Приватний сектор медицини обслуговує тільки міські регіони і через високу вартість доступний лише еліті або працівникам великих приватних компаній⁵.

Доступність допомоги визначається рівнем державних інвестицій в охорону здоров'я

Для переважної більшості ОЖВС доступність адекватної допомоги визначається рівнем державних інвестицій в охорону здоров'я. А такі інвестиції залежать від політичних та економічних реалій, а саме від зростання зовнішнього боргу, появи інших пріоритетів уряду та зменшення соціальних видатків, що супроводжується структуризацією економічних програм⁵. Нині епідемія ВІЛ/СНІДу є гігантським тягарем для сектору охорони здоров'я. Зростання ВІЛ-асоційованих захворювань, таких як туберкульоз, пневмонія та діарейні захворювання, спричинює збільшення потреби в медичних послугах. У багатьох країнах Африки на південь від Сахари 40—70% лікарняних ліжок зайняті пацієнтами з ВІЛ/СНІДом⁶. Прогнозують, що майже 75% загального бюджету охорони здоров'я Південної Африки до 2005 року буде використовуватися для лікування

* Виконавчий директор та провідний вчений Гарвардського інституту СНІДу, Бостон, США

ВІЛ-асоційованих захворювань, незалежно від того, на які нові методи лікування уряд вирішить виділити кошти⁷. Якщо взяти до уваги тих, хто надає медичні послуги, то наявна система охорони здоров'я все більше послаблюється через втрату медичного персоналу внаслідок безпосереднього впливу ВІЛ/СНІД-асоційованих захворювань та смерті самих працівників чи членів їх родин. Мало того, багато медичних працівників "згорає" на роботі, зазнаючи фізичних та емоційних навантажень, які перевищують їх можливості⁶. У найбільш недержавні організації (НДО), такі як суспільні та релігійні громади, місцеві та міжнародні НДО, групи підтримки ОЖВС, заповнюють прогалину, що виникла через відсутність послуг державної системи охорони здоров'я. Однак при зростаючій частоті ВІЛ-інфекцій та збільшенні їх навантаження на суспільство все більше людей розуміє, що діяльність НДО недостатня, щоб протидіяти розмаху епідемії тепер і в майбутньому.

Всебічна медична допомога та запобігання хворобі можливі на будь-якому рівні інфраструктури системи охорони здоров'я

Всебічна медична допомога, скерована на індивідуальні та суспільні потреби в повному лікуванні та запобіганні захворюванням, можлива незалежно від наявності передової або навіть помірно розвинутої інфраструктури охорони здоров'я. На базисному рівні інфраструктури, наприклад у районі, де є лише невелика клініка та середній і молодший медичний персонал, можна забезпечити добровільне тестування та консультування, психосоціальну підтримку, паліативну допомогу, поширення інформації про профілактику і навіть лікування хвороб, які передаються статевим шляхом. Як видно зі схеми, при наявності помірно розвинутої та передової інфраструктури також можна реалізувати всебічний підхід до лікування ВІЛ/

СНІДу та запобігання йому. Гарвардський інститут СНІДу розробив ініціативу для багатьох країн, названу Ініціативою поліпшеної опіки (*Enhancing Care Initiative*), яка створює місцеві бригади допомоги при СНІДі у різних регіонах світу для забезпечення всебічної допомоги в систематизованій формі. Бригади оцінюють придатність, витрати та логістичні можливості служби охорони здоров'я щодо забезпечення допомоги при ВІЛ/СНІДі паралельно в 10 різних напрямках, які вважають важливими в певному регіоні. Ці 10 напрямків перелічено в таблиці, їх оцінили в п'яти різних регіонах усього світу шляхом консультацій з місцевими експертами зі СНІДу, ОЖВС, НДО, міжнародними експертами з ВІЛ/СНІДу та ін. Потім на місцевому рівні ці мультидисциплінарні бригади визначають напрями та типи опіки, які найбільш необхідні для населення певного регіону. Далі разом вони працюють для забезпечення місцевих потреб⁸.

Таблиця. Десять напрямків усебічної допомоги при ВІЛ/СНІДі

1. Добровільне тестування на ВІЛ та консультації
2. Базисні послуги охорони здоров'я
3. Лабораторні та діагностичні служби
4. Клінічне лікування ВІЛ/СНІДу
5. Антиретровірусна терапія
6. Наявна в общині допомога
7. Соціальні служби
8. Освіта та поширення інформації
9. Опіка над умираючими
10. Опіка над тими, хто надає допомогу

Недоступність окремих компонентів всебічної допомоги при ВІЛ/СНІДі

Добровільне тестування на ВІЛ та консультації (ДТК)

ДТК життєво необхідні для визначення осіб, які живуть з ВІЛ, а тому є першим необхідним кроком для полегшення потрапляння таких людей у систему охорони здоров'я; вони також дають можливість поліпшити заходи щодо ВІЛ-профілактики. На доступність ДТК для африканського населення на пів-

день від Сахари впливають проблеми з отриманням адекватного покриття витрат та забезпечення якості послуг. Особливо гостро це питання стоїть у сільських районах, де географічні відстані та брак транспортних засобів перешкоджає багатьом людям користатися послугами служб ДТК⁷. Крім того, проблема морального осуду, яка виникає при розголошенні позитивного результату тестування, може стримати багатьох людей від можливості скористатися ДТК, особливо в районах, де обмежений доступ до профілактики опортуністичних інфекцій та антиретровірусної терапії знижує мотивацію звернутися за тестуванням, що є першим кроком до входу в систему всебічної медичної допомоги^{9,10}. Розвиток і застосування мобільних служб тестування та можливість швидко отримати тест на ВІЛ допомагає зробити консультування щодо ВІЛ та послуги тестування доступнішими для сільського населення, що може знизити загрозу морального осуду та підвищити рівень знань про методику запобігання передачі ВІЛ/СНІДу в майбутньому¹¹.

Паліативна допомога та життєво необхідні ліки

На всіх стадіях ВІЛ-асоційованих захворювань, а особливо в пізніх, важлива паліативна допомога для ОЖВС, у т. ч. симптоматичне лікування, психосоціальна підтримка та опіка для вмираючих¹². Нині багатьом африканцям, які живуть на південь від Сахари, недоступна базисна паліативна медична допомога, у т. ч. необхідні ліки для усунення та полегшення болю, а також консультації спеціальних медичних працівників¹³. Брак недорогих ліків для паліативної допомоги в державних установах охорони здоров'я та висока ціна таких ліків у приватному секторі є основним стримуючим фактором, особливо для населення з низьким рівнем доходів. У державному секторі причиною дефіциту необхідних ліків є не тільки брак фінансових ре-

сурсів, а й неефективна система постачання та розподілу. У приватному секторі нерегульовані постачання та розподіл ліків, а також їх марнування через надмірне використання закладами охорони здоров'я перешкоджають адекватному постачанню важливих медикаментів¹⁴. Залишається серйозною проблемою і потреба у спеціальних медичних працівниках та вдосконалених механізмах постачання та розподілу ліків. Щоб вирішити ці труднощі, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 1984 році започаткувала Програму необхідних ліків (*"Essential Drugs Program"*), мета якої — впорядкувати розподіл ліків у приватному секторі та поліпшити постачання безпечних, ефективних та недорогих ліків через установи державного сектору охорони здоров'я¹⁵. Завдяки цій програмі в багатьох африканських країнах на південь від Сахари розроблено національну політику з медикаментів і складено перелік необхідних ліків для забезпечення уніфікованої та якісної паліативної допомоги. Успішне впровадження в цих країнах програм, що сприяли надходженню коштів завдяки державному фінансуванню, дало можливість службам розподілу ліків самостійно функціонувати за своїм прямим призначенням.

Домашня опіка та опіка в общині (ДООО)

Домашня опіка та опіка в общині, є дуже важливими для ОЖВС, особливо в сільських та бідних регіонах, де доступність установ охорони здоров'я може бути обмежена. Серед переваг ДООО для сімей та осіб, які живуть з ВІЛ/СНІДом, — зменшення видатків на транспорт і госпіталізацію, а також усунення ізоляції хворих від членів сім'ї та общини^{17,18}. Програми домашньої опіки забезпечують медичним працівникам можливість надавати допомогу та проводити профілактичну роботу з членами сім'ї ОЖВС, а також сприяють підвищенню освітнього рівня та спілкуванню для зменшення морального осуду в общи-

ні.^{19,20} Для служб охорони здоров'я ДООО корисні тим, що завдяки їм знижується частота та тривалість госпіталізацій, вдосконалюються механізми скерування хворих у медичні установи з'являються ліпші можливості для контактів з сім'ями пацієнтів та надання їм підтримки.

Щоб бути ефективними та тривалими, програми домашньої опіки повинні залучати можливості сімей та общин для забезпечення опіки, бути пов'язаними з офіційними службами охорони здоров'я та всіляко підтримуватись ними²¹. До компонентів інфраструктури, необхідних для забезпечення успіху ДООО, належать система скерування, що є з'єднувальною ланкою між сім'ями та общинами і медичними послугами, що їх надають клініки та стаціонари, доступність психосоціальної підтримки опікунам і ОЖВС, а також транспорт²¹.

Лікування опортуністичних захворювань (ОЗ) та запобігання їм

Головною причиною СНІД-асоційованої захворюваності та смертності в Африці на південь від Сахари є опортуністичні інфекції, особливо туберкульоз²². Ці захворювання піддаються лікуванню за умови швидкої діагностики та адекватної лікувальної тактики, але ключові стримуючі фактори, такі як низька доступність необхідних ліків, брак навченого медперсоналу, неадекватне діагностичне та лабораторне обладнання, знижують якість та ефективність лікування ОЗ та запобігання їм. У регіонах Африки на південь від Сахари лікування ОЗ та запобігання їм вдалося поліпшити шляхом запровадження програм добровільного консультування та тестування, лікування під безпосереднім спостереженням (ЛБС) (особливо при туберкульозі) та підтримка піддатливості до лікування, яку полегшує ДООО. Безпечне та ефективне лікування ОЗ та запобігання їм залежатиме, як і при вирішенні проблем необхідних ліків для забезпечення якісної паліативної допомоги, від

раціонального вибору та застосування медикаментів, наявності недорогих препаратів та надійної системи постачання і розподілу. Хоча високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) залишається найефективнішою стратегією у зменшенні ОЗ серед ОЖВС, такі антибіотики як котримоксазол, а також ЛБС при туберкульозі можуть відігравати важливу роль у лікуванні цих захворювань та запобіганні їм.

Антиретровірусна (АРВ) терапія

Неадекватна інфраструктура охорони здоров'я та висока вартість АРВ-препаратів залишаються важливим бар'єром на шляху поширення ВААРТ в Африці на південь від Сахари, незважаючи на недавнє зниження вартості як генеричних, так і патентованих ліків. Однак, щоб врівноважити проблему видатків для системи охорони здоров'я при запровадженні ВААРТ, слід врахувати кошти, які АРВ-терапія економить за рахунок запобігання захворюванням, зростання продуктивності праці та поліпшення якості і тривалості життя. Ключовими умовами для забезпечення ВААРТ є лабораторне тестування вірусного навантаження, визначення кількості Т-клітин CD4⁺ та відповідне обладнання для моніторингу медикаментозної резистентності. Також необхідно розробити і відрегулювати надійну систему отримання, поширення та розподілу ліків що дасть можливість безпечно та ефективно застосовувати та постачати АРВ-медикаменти. Крім того, клініцисти та працівники лабораторій повинні бути всебічно ознайомленими з моніторингом розвитку резистентності до специфічних ліків, а також дотримуватися оптимальних схем АРВ-терапії.

Заходи щодо поліпшення доступності допомоги при ВІЛ/СНІДі

Втілення заходів міжнародної спільноти щодо поліпшення доступності допомоги при ВІЛ здійснюються недостатньо через неадекватне виконання глобальних фінансових

Рисунок 1. Приклад всебічного підходу до допомоги при ВІЛ/СНІДі



зобов'язань. Протягом останніх майже двох десятиліть, коли африканські країни борються з подвійним тягарем — зовнішнього боргу та СНІДу, міжнародні зусилля, скеровані на допомогу цим країнам, викликали велике розчарування.

Згідно з повідомленнями країн-донорів з офіційної підтримки розвитку, міжнародна допомога (за винятком позик) африканським країнам на південь від Сахари для підтримки програм з ВІЛ/СНІДу з 1990 по 1998 роки щорічно становила в середньому \$61 млн²³. Такий рівень міжнародної допомоги різко непропорційний із сумою \$9 млрд, яку, як вважають, необхідно щороку витратити на потреби для лікування ВІЛ/СНІДу та запобігання їм у світі.

У декларації зобов'язань щодо ВІЛ/СНІДу, прийнятій Генеральною асамблеєю ООН на спеціальному засіданні з проблем ВІЛ/СНІДу в червні 2001 року, промислово розвинутим країнам рекомендували віддавати 0,7% їхнього валового національного продукту на всебічну допомогу країнам, що розвиваються²⁵. Такі країни, як Данія, Норвегія та Швеція, виконали або перевиконали цю рекомендацію у 1999 році, однак багато інших, включаючи США, витратили набагато менше на таку допомогу²⁶. Серед інших ініціатив щодо подолання ВІЛ/СНІДу варто відзначити ініціативу *LIFE* американського уряду, згідно з якою Індії та країнам Африки на південь від Сахари для боротьби із ВІЛ, туберкульозом та малярією щороку надавалося приблизно \$200 млн²⁷.

Недостатність ресурсів спонукала Генерального секретаря ООН Кофі Аннана заснувати Глобальний фонд боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДу, а також туберкульозом і малярією в країнах, що розвиваються. Нині внески у Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією державними та приватними жертводавцями становлять приблизно \$1,4 млрд²⁸. Пріоритетами Фонду є надання допомоги регіонам світу з най-

вищою захворюваністю або регіонам зі швидко наростаючою епідемією, а також зосередження уваги на поліпшенні інфраструктури системи охорони здоров'я країн.

Нині міжнародні організації, донори та уряди починають усвідомлювати важливість допомоги не лише для того, щоб полегшити страждання людей, а також щоб спрямовувати сили на запобігання захворюваності на ВІЛ/СНІД. За умов появи доступніших АРВ-ліків та наявності пілотних програм у країнах на південь від Сахари, які засвідчують можливість запровадження ВААПТ, нині зростає увага до поліпшення інфраструктури системи охорони здоров'я, необхідної для забезпечення оптимальної допомоги при ВІЛ/СНІДі. Однак нинішній стан системи охорони здоров'я та недостатні ресурси потребують суттєвого та швидкого нарощування зусиль на міжнародному та національному рівнях.

Висновки

Нині у країнах Африки на південь від Сахари доступність навіть елементарних компонентів всебічної системи медичної допомоги є неадекватною для більшості населення, інфікованого ВІЛ. Така ситуація склалася внаслідок комплексу сучасних та історичних економічних, соціальних і географічних бар'єрів, які продовжують обмежувати можливість забезпечення послуг системи охорони здоров'я та користування ними. Цей огляд підтверджує, що нинішні рівні доступності допомоги у країнах Африки на південь від Сахари є неадекватними, щоб послабити соціальну, демографічну та економічну кризу, яка є наслідком ВІЛ і СНІДу. Огляд міжнародних зобов'язань з надання фінансових ресурсів нині підтверджує необхідність суттєвого та швидкого нарощування цих зусиль. Епідемія ВІЛ/СНІДу висвітлила також потребу вкладати інвестиції в інфраструктуру національних систем охорони здоров'я, а також усувати соціальні та економічні бар'єри, які все ще

обмежують доступність до медичної допомоги в Африці.

З 1996 року, коли стали відомими наукові докази ефективності потрібної комбінації АРВ-терапії, відбулась поступова зміна в системі підходів до реакції на ВІЛ/СНІД. Від втручань, переважно зосереджених на запобіганні, національні зусилля нині поширюються на забезпечення допомоги та підтримки людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом. Така зміна сталася внаслідок тривалих дискусій довкола доцільності витрачання суттєвих ресурсів на ВІЛ, тоді як іншим пріоритетам (соціальним та системі охорони здоров'я) приділяється набагато менше уваги. Усе ж таки стало зрозуміло, що важкість проблеми СНІДу, що чітко видно на прикладі більшості африканських країн, вимагає надзвичайних, можливо, навіть безпрецедентних заходів. Резолюція спеціальної сесії Генеральної асамблеї ООН зі СНІДу 2001 року акцентувала на необхідності впливати на проблему СНІДу комплексними заходами, спрямованими на надання допомоги хворим та запобігання хворобі. Звичайно, зробити це не легко, взявши до уваги розмах небезпечної проблеми і можливість залучення національних та міжнародних ресурсів для забезпечення таких заходів. І все ж окремі форми допомоги, включаючи АРВ-терапію, наявні в певному обсязі в кожній країні Африки, і їх часто фінансують повністю або частково самі хворі або вони реалізуються через гуманітарне постачання медикаментів. Тому кожна країна має можливість перейняти досвід, щоб зробити допомогу тим, хто її потребує, якісною і якомога доступнішою. Це завдання можна реалізувати в більшості африканських країн, якщо починати з малого, роблячи лікування швидкодоступним через наявні служби, хоча вони й обмежені у своїх можливостях. Треба створювати механізми, які в майбутньому зроблять медикаменти та діагностику доступнішими, одночасно перебудовуючи систему охорони здоров'я, яка з

часом зможе розширити допомогу та донести її до всіх прошарків суспільства. Це і є важливим завданням на найближчі роки.

Література

1. Anonymous. Efficacy of voluntary HIV-1 counseling and testing in individuals and couples in Kenya, Tanzania, and Trinidad: a randomized trial. The Voluntary HIV-1 Counseling and Testing Efficacy Study Group *Lancet*, 2000; 356(9224):103-12.
2. Mann J. Assessing Vulnerability to HIV Infection and AIDS. In: J. Mann, D. Tarantola and T. Netter, ed. *AIDS in the World: A Global Report*. Cambridge: Harvard University Press, 1992.
3. Menon R, Wawer M, Konde-Lule J. The Economic Impact of Adult Mortality on Households in Rakai District, Uganda. In: M. Ainsworth, L. Fransen and M. Over, ed. *Confronting AIDS: Evidence from the Developing World*. Washington, DC: The World Bank, 1998.
4. Bechu N. The Impact of AIDS on the Economy and Families of Cote d'Ivoire: Changes in Consumption Among AIDS-affected Households. In: M. Ainsworth, L. Fransen and M. Over, ed. *Confronting AIDS: Evidence from the Developing World*. Washington, DC: The World Bank, 1998.
5. Alubo SO. Debt crisis, health and health services in Africa *Social Science & Medicine*, 1990; 31(6):639-48.
6. UNAIDS. *Report on the Global HIV and AIDS Epidemic UNAIDS/00.13E*. Geneva: UNAIDS; 2000
7. Metrikin AS, Zwarenstein M, Steinberg MH, et al. Is HIV/AIDS a primary-care disease? Appropriate levels of outpatient care for patients with HIV/AIDS *Aids*, 1995; 9(6):619-23.
8. Enhancing Care initiative web site. Available at: <http://www.eci.harvard.edu>. Accessed: June 5, 2002.
9. Temmerman M, Ndinya-Achola J, Ambani J, et al. The right not to know HIV-test results *Lancet*, 1995; 345(8955):969-70.
10. Campbell CH, Marum ME, Alwano-Edyegu M, et al. The role of HIV counseling and testing in the developing world *AIDS Education & Prevention*, 1997; 9(3 Suppl):92-104.
11. Wilkinson D, Wilkinson N, Lombard C, et al. On-site HIV testing in resource-poor settings: is one rapid test enough? [see comments] *Aids*, 1997; 11(3):377-81.
12. Lo B, Snyder L. Care at the end of life: guiding practice where there are no easy answers *Annals of Internal Medicine*, 1999; 130(9):772-4.
13. UNDP. UNDP Human Development Report 2000. Available At: <http://www.undp.org/hdro/highlights/past.htm>. Accessed October 31, 2001, 2000
14. Foster S. Supply and use of essential drugs in sub-Saharan Africa: some issues and possible solutions *Social Science & Medicine*, 1991; 32(11):1201-18.
15. UNAIDS. Access to Drugs: UNAIDS Technical Update WC 503.2. Available At: <http://www.unaids.org/publications/documents/health/access/accestue.pdf>. Accessed October 31, 2001
16. McPake B, Hanson K, Mills A. Community financing of health care in Africa: an evaluation of the Bamako

- initiative *Social Science & Medicine*, 1993; 36(11):1383-95.
17. Fakande I, Malomo O. Home care of AIDS patients from the Medical and nursing viewpoint – A project in Ife-Ijesa Zone, Osun State, Nigeria. In: XII International Conference on AIDS; June 28 - July 3, 1998; Geneva.
 18. Jackson H, Kerkhoven R. Developing AIDS care in Zimbabwe: a case for residential community centres? *AIDS Care*, 1995; 7(5):663-73
 19. Corrigan C, Jannetta P, Mashangra R. AIDS Education Programme Targeting Adult Family members During Home Based Care. In: XI Conference on AIDS; July 7-12, 1996; Vancouver.
 20. Reijer P. The Effect of Community Based Home Care Programmes for People Living with HIV/AIDS and Peer Educators Programmes on Knowledge, Attitude, and Practice on HIV/AIDS in the Community. In: XII International Conference on AIDS; 1998; Geneva.
 21. McDonnell S, Brennan M, Burnham G, et al. Assessing and planning home-based care for persons with AIDS *Health Policy & Planning*, 1994; 9(4):429-37.
 22. Grant AD, Djomand G, De Cock KM. Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa *Aids*, 1997; 11(Suppl B):S43-54.
 23. Attaran A, Sachs J. Defining and refining international donor support for combating the AIDS pandemic *Lancet*, 2001; 357(9249):57-61.
 24. Schwartlander B, Stover J, Walker N, et al. AIDS. Resource needs for HIV/AIDS *Science*, 2001; 292(5526):2434-6.
 25. United Nations. Declaration of commitment on HIV/AIDS. Available At: <http://www.un.org/ga/aids/coverage/FinalDeclarationHIVAIDS.html>. Accessed November 1, 2001
 26. Organization for Economic Cooperation and Development. Net ODA in 1999 - as a Percentage of GNP. Available At: <http://www1.oecd.org/dac/images/ODA99per.jpg>. Accessed October 31, 2001
 27. USAID. HIV/AIDS Undoing Decades of Development *Front Lines*, 2000; 40(3):1-5.
 28. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria - Contribute. Available At: <http://www.globalfundatm.org/contribute.html>. Accessed November 1, 2001
-
-
-

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ: НАГОЛОС НА АНТИРЕТРОВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

Резюме

Застосування антиретровірусної терапії, яку, як звичайно, називають високоактивною антиретровірусною терапією, або HAART, привело до різкого поліпшення виживання і зменшення частоти СНІД-визначаючих захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у багатьох розвинутих країнах світу.^{1,2} У цьому огляді пропонуємо коротке обговорення фармакології антиретровірусної терапії, історію її розвитку у США, вплив HAART на епідемію ВІЛ/СНІДу, а також ризик і користь HAART у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Відколи два десятиліття тому вперше діагностували випадки синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), знання про його збудник — вірус імунodefіциту людини (ВІЛ): його патогенез, спектр ВІЛ-інфекції та зумовлені нею ускладнення — суттєво зросли. Великий поступ відбувся також у лікуванні цієї інфекції антиретровірусними препаратами. Ці медикаменти, хоч і не викликають цілковитого одужання, суттєво поліпшують показники виживання і зменшують частоту СНІД-визначаючих захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у багатьох розвинутих країнах світу.^{1,2} У цьому огляді ми подаємо історію та розвиток антиретровірусної терапії, її користь і ризик, а також сучасні рекомендації щодо неї у США.

* Спеціаліст клінічної фармакології при Національному інституті алергічних й імунологічних хвороб, Бетесда, Меріленд, США

Фармакологія

антиретровірусної терапії

Життєвий цикл ВІЛ-1 у Т-лімфоцитах людини CD4+ (або клітинах CD4) досить складний. Виявлення послідовних кроків реплікації ВІЛ-1 дало змогу науковцям ідентифікувати мішені для інгібування цього процесу фармакологічними середниками. Перший крок цього циклу полягає у прикріпленні віріону ВІЛ-1 до рецептора CD4 та хемокінового корецептора. Після успішного завершення цього етапу віріон ВІЛ-1 спроможний проникнути у клітину CD4, яка стає репродуктивною фабрикою нових інфекційних віріонів. На нинішній день дієвими виявились ті антивірусні препарати, які є інгібіторами зворотної транскриптази і протеаз. Інші цільові інгібітори, такі як інгібітори злиття та інгібітори інтегрази, проходять преклінічні та клінічні дослідження.^{3,4}

Нині є три класи антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-1-інфекції:

1. Нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ);
2. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ);
3. Інгібітори протеаз (ІП).

Перелік 16-ти антиретровірусних препаратів, затверджених Адміністрацією з ліків та харчових продуктів США, подаємо в таблиці 1.

Еволюція терапії ВІЛ-інфекції:

1982—2002 рр.

Перші випадки СНІДу зареєстровано в чоловіків-гомосексуалістів та ін'єкційних наркоманів у 1981 р.^{5,6} До 1987 р. для лікування таких пацієнтів не було специфічних за-

Таблиця 1
Антиретровірусні препарати, наявні на ринку США (2002 р.)

Клас препарату	Назва генерика (звичайна аббревіатура)	Торгова назва
Нуклеозидні-нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази	Абакавір (ABC)	Зіаген Тризивір (з AZT+3TC)
	Диданозин (ddI)	Відекс, Відекс ЕС
	Ламівудин (3TC)	Епівір Комбівір (з AZT) Тризивір (з ABC+AZT)
	Ставудин (d4T)	Зерит
	Тенофовір (TFV)	Віреад
	Зальцитабін (ddC)	Гівід
	Зидовудин (AZT або ZDV)	Ретровір Комбівір (з 3TC) Тризивір (з ABC+3TC)
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Делавірдин (DLV)	Рескриптор
	Ефавіренц (EFV)	Сустива
	Невірапін (NVP)	Віраmun
Інгібітори протеаз	Ампренавір (APV)	Агенераза
	Ідинавір (IDV)	Криксиван
	Лопінавір+ритонавір (LPV/r)	Калетра
	Нельфінавір (NFV)	Вірацепт
	Ритонавір	Норвір
	Саквінавір (SQV)	Фортоваза (рідкий гель) Інвіраза (густий гель)

собів; застосовували лише симптоматичну терапію та лікували опортуністичні інфекції. У цей період ВІЛ-інфекція неминуче призводила до поступового зменшення числа клітин CD4, появи СНІД-асоційованих опортуністичних інфекцій або злоякісних новоутворів та врешті-решт смерті внаслідок СНІД-зумовлених ускладнень.

Після ідентифікації ВІЛ як причини СНІДу виникла нагальна потреба пошуку препарату-інгібітору реплікації вірусу. Зидовудин,

який належить до НІЗТ, був першим антиретровірусним препаратом, який пройшов подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у пацієнтів з діагнозом СНІД і СНІД-асоційований комплекс (САС) у 1985 році.⁷

Це дослідження було припинено передчасно після того, як проміжний аналіз засвідчив, що у плацебо-групі померло 19 пацієнтів порівняно з лише 1-м пацієнтом із групи, яка отримувала зидовудин ($p < 0,001$).

Зидовудин було дозволено до продажу у США в березні 1987 року для лікування пацієнтів зі СНІДом і САС, що розпочало нову еру в лікуванні ВІЛ-інфекції. У 1987—1992 роках нуклеозидна монотерапія зидовудином і надалі диданозином стала стандартною — спочатку для пацієнтів зі СНІДом і САС, а потім і для осіб на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції з кількістю клітин CD4 200—500 в 1 мм^3 .^{3,8,9} Але, незважаючи на повільніші темпи зменшення кількості лімфоцитів CD4 і довший проміжок часу до прогресування захворювання, у багатьох пацієнтів все ж виникали СНІД-визначаючі захворювання з летальним вислідом. Із появою нових аналогів нуклеозидів з'ясували, що деякі з них, зокрема залцитабін, диданозин і ламівудин, є синергістами зидовудину щодо інгібування активності ВІЛ-1 *in vitro*. Ефективність подвійної терапії НІЗТ було підтверджено і клінічними дослідженнями. У 1993—1996 рр. стандартом стала подвійна терапія аналогами нуклеозидів.^{10,11} Постійний прогрес у запобіганні опортуністичним інфекціям та їх лікуванні сповільнили прогресування ВІЛ-інфекції до СНІДу. Незважаючи на це, у багатьох пацієнтів захворювання прогресувало, і вони помирали від СНІДу.

Переломним моментом у лікуванні ВІЛ-інфекції став 1996 рік. Адміністрація з ліків і харчових продуктів США затвердила три препарати з групи інгібіторів протеаз: саквінавір, індинавір і ритонавір. Застосування „коктейлю” з одного препарату з групи ІП і двох НІЗТ (комбінація, відома як HAART) стало стандартом терапії. На основі математичної моделі Но зі співавт.¹² висловили припущення, що при застосуванні цієї комбінації можлива ерадикація ВІЛ-1. Гасло „боротися агресивно, боротися з самого початку” стало девізом для багатьох ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Комбінацію HAART призначали багатьом пацієнтам, незалежно від числа лімфоцитів CD4 та показників вірусного навантаження ВІЛ-1. Справді, у перші

роки застосування терапевтичної схеми HAART, до якої входили ІП, кілька епідеміологічних досліджень засвідчили зменшення частоти опортуністичних інфекцій, імунологічну ремісію та поліпшення загального показника виживання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

В амбулаторному дослідженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів, спонсором якого був Центр з контролю та профілактики інфекційних захворювань США, Palella зі співавт. повідомили про зниження частоти опортуністичних інфекцій та смертності у хворих, які приймали ІП.¹ Такі ж дані були в повідомленнях з інших країн, де HAART застосовували як рутинну терапію.^{2, 13} В Австралійському дослідженні Dore і співавт. повідомили про суттєве зростання медіани виживання після діагностики деяких СНІД-визначаючих захворювань в період застосування HAART порівняно з попереднім періодом.¹³ Наприклад, у цієї когорти пацієнтів медіана виживання після пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, зросла від 23,6 місяця (період до застосування HAART, 1993—1995 рр.) до 49,1 місяця (відколи почали застосовувати HAART, 1996—2000 рр.) ($p < 0,0005$).

Назване дослідження, як і багато інших, продемонстрували разючий клінічний ефект HAART. Крім зменшення частоти опортуністичних інфекцій та зростання показника виживання хворих, HAART зменшувала навантаження плазми ВІЛ нижче ліміту виявлення вірусу у суттєвого числа хворих, збільшувала кількість клітин CD4 і зменшувала число звернень для госпіталізації. Проте із зростанням тривалості лікування з'ясувалося, що воно не позбавлене ризику та побічних ефектів. Деякими з ризиків застосування HAART є: численні побічні ефекти препаратів та взаємодія між ліками; необхідність строгого дотримання правил приймання ліків; поява резистентності до препаратів і невдача лікування. Висока ціна на ці ліки може

бути причиною їх недоступності для частини хворих із розвинутих країн і більшості хворих із країн, що розвиваються. У 1998—2001 роках основним напрямом досліджень було підвищення безпечності, ефективності та простоти застосування препаратів, які входять до схеми HAART. Крім традиційної схеми, яка складалася з одного препарату ІП і двох НІЗТ, було запропоновано й інші, які засвідчили добрий імунологічний та вірологічний ефект:

1. Два ІП (наприклад, ритонавір + саквінавір) плюс два НІЗТ;¹⁴
2. „Схема, що економить інгібітор протеази”, наприклад, з одним ННІЗТ (як звичайно, ефавіренц), що складає основу лікування, плюс два НІЗТ;¹⁵
3. Три НІЗТ, з яких один абакавір плюс зидовудин і ламівудин.¹⁶

Ще одна поширена стратегія передбачає застосування ритонавіру, який є потужним інгібітором печінкового та шлунково-кишкового ізоензиму СYP3A4, який включають з метою підвищення у сироватці концентрації інших інгібіторів протеаз, зокрема, індинавіру, ампренавіру, саквінавіру чи лопінавіру. Додавання навіть малих доз ритонавіру (100 мг або 200 мг двічі на день) суттєво підвищує експозицію та концентрацію в момент „корита” (мінімальну) ІП, що, вірогідно, збільшує його вірологічну ефективність. Крім того, такі режими підсилення дають змогу застосовувати основні препарати в менших дозах або рідше, а також уникнути додаткового прийому їжі, який необхідний одночасно з прийомом препарату.^{17,18}

Основними слабкими місцями тривалого застосування HAART є невдача терапії та „медикаментозна втома”. Невдача лікування спричинена найчастіше нечутливістю ВІЛ до препаратів, які входять до цієї схеми. Тестування генотипу і фенотипу вірусу пацієнта перед початком терапії щодо наявних антиретровірусних препаратів є корисним при виборі комбінації препаратів, до якої вірус

хворого найімовірніше буде чутливий.^{19,20} Ще однією причиною невдачі може бути неадекватна експозиція препарату. Це може трапитись унаслідок недотримання правил приймання ліків, неправильного дозування, поганої абсорбції препаратів або прискореної їх елімінації. Визначення концентрації препаратів водночас із корекцією доз може суттєво підвищити шанси на успішний вислід лікування. Крім того, проходить апробацію стратегія „структурованого переривання лікування” (СПЛ) на різних групах хворих: як з доброю вірусологічною реакцією, так і при вірусологічній невдачі. Обговорення всіх „за” і „проти” цієї стратегії виходить за межі нашої статті, проте вважаємо за доречне застерегти, що допоки не з’являться остаточні дані щодо користі і недоліків СПЛ, застосовувати її можна тільки у спеціалізованих дослідницьких установах за умови ретельного спостереження за хворими.

Розпочинання антиретровірусної терапії в пацієнтів, які отримують її вперше

Департамент здоров’я і гуманітарних служб США (Department of Health and Human Services — DHHS) розробив рекомендації для застосування антиретровірусної терапії у дорослих і підлітків, інфікованих ВІЛ-1.²¹ Оскільки знання про безпечність і ефективність антиретровірусної терапії швидко накопичуються, цей документ постійно зазнає змін; його актуальну версію можна знайти в Інтернеті на <http://www.hivatis.org>. Далі пропонуємо короткий огляд актуальних рекомендацій DHHS щодо розпочинання антиретровірусної терапії у пацієнтів з підтвердженою ВІЛ-1 інфекцією.

Мета антиретровірусної терапії

Основна мета антиретровірусної терапії — максимально і на якомога довший час знизити рівні ВІЛ РНК (або вірусне навантаження) нижче рівня його детекції наявними

комерційними тестами (звичайно <50 копій на мл), а також відновити та (або) зберегти імунну функцію пацієнта (яку оцінюють за кількістю Т-лімфоцитів CD4+). Остаточною метою є поліпшення якості життя пацієнтів, зниження ВІЛ-зумовленої летальності і поліпшення показників виживання.

Коли розпочати?

Дебати на тему оптимального моменту для розпочинання антиретровірусної терапії тривають останні кілька років. Надія на те, що HAART спроможна досягнути ерадикації вірусу, згасла після проведення численних досліджень, які засвідчили, що під час проведення цього лікування вірус персистує в латентних резервуарах.^{22, 23} Тепер очевидно, що сучасні схеми антиретровірусної терапії спроможні пригнічувати реплікацію вірусу, збільшувати кількість клітин CD4 та поліпшувати клінічний вислід, проте радикального одужання за допомогою цих середників досягнути неможливо. Тривала антиретровірусна терапія із застосуванням численних доз протягом дня викликає в багатьох хворих з асимптомним перебігом ін-

фекції втому від ліків і недотримання рекомендацій, що, зрештою, може призвести до резистентності вірусу до препаратів. Водночас зростає частота зумовлених довготривалим застосуванням схеми HAART побічних ефектів, зокрема, загрозливих для життя, таких як порушення ліпідного обміну, характерні для ІП, чи мітохондріальна токсичність, типова для НІЗТ. Зваживши потенційні користь і ризик раннього і пізнього розпочинання схеми HAART, у рекомендаціях DHHS знижено критерій для початку лікування до показника кількості Т-лімфоцитів CD4+ 350 клітин/мм³ (раніше 500 /мм³) (дані на лютий 2001 р.).

Сучасні рекомендації щодо розпочинання схеми HAART у ВІЛ-1 інфікованих дорослих осіб і підлітків, які ґрунтуються на індивідуальному підрахунку клітин CD4 і вірусному навантаженні, можна знайти в таблиці 2. Терапію треба розпочинати у хворих із СНІД-визначаючими захворюваннями, з ВІЛ-асоційованими симптомами, зокрема, незрозумілою гарячкою або рецидивуючим висипанням на слизовій рота, з кількістю клітин CD4 нижче 200/мм³, незалежно від

Таблиця 2

Покази для розпочинання високоактивної антиретровірусної терапії в підлітків і дорослих, інфікованих ВІЛ-1

Клінічний стан	Кількість Т-лімфоцитів CD4+ (клітин/мм ³)	ВІЛ-РНК (копій/мл)	Рекомендації
СНІД або симптомна ВІЛ-інфекція	Будь-яка	Будь-яка	Розпочати лікування
Асимптомний перебіг	<200	Будь-яка	Розпочати лікування
	200-350	Будь-яка	Запропонувати пацієнтові лікування
	>350	55 000	Деякі експерти рекомендують розпочати лікування; інші - утриматись від нього і проводити ретельне спостереження. Ризик розвитку СНІДу в найближчі 3 роки становить >30%
	>350	<55 000	Утриматись від терапії і проводити спостереження; ризик розвитку СНІДу в найближчі 3 роки становить <15%

навантаження ВІЛ-РНК. У таких пацієнтів розвивається суттєвий імунodefіцит із високим ризиком появи нових опортуністичних інфекцій. Саме в них якнайповніше простежується користь від поліпшення імунної функції внаслідок ефективної антиретровірусної терапії. Пацієнтам із асимптомним перебігом інфекції та кількістю Т-лімфоцитів CD4+ 200-350/мм³ рекомендації пропонують розпочати лікування з метою поліпшення або збереження функції імунної системи та запобігання подальшому погіршенню. У пацієнтів з кількістю Т-лімфоцитів CD4+ понад 350/мм³ вирішальну роль у рішенні про початок терапії відіграє рівень навантаження ВІЛ-РНК. Із спостережень за такими хворими відомо, що при навантаженні ВІЛ-РНК понад 55 000 копій/мл ризик розвитку СНІДу в найближчі 3 роки становить понад 30%.²¹ Деякі експерти рекомендують розпочинати лікування таких хворих, натомість інші обмежуються ретельним моніторингом кількості Т-лімфоцитів CD4+, щоб розпочати лікування, коли цей показник зменшиться нижче 350/мм³. Рішення про те, розпочинати терапію чи ні, приймають індивідуально, залежно від того, чи готовий пацієнт розпочати потенційно позитивне лікування багатьма препаратами. Для хворих з кількістю Т-лімфоцитів CD4+ >350/мм³ і ВІЛ-РНК <55 000 копій/мл рекомендують відтермінувати HAART з повторним визначенням цих показників через кожні 3—6 місяців до появи показань до терапії. Ці рекомендації ґрунтуються на факті, що ризик розвитку СНІДу в таких пацієнтів у найближчі три роки менше 15%, а ризик токсичності антиретровірусних препаратів очевидно перевищує їх потенційну користь.²¹

Вибір схеми антиретровірусної терапії

Оскільки нині на ринку США є 16 антиретровірусних препаратів, існують численні варіанти для комбінацій трьох чи чотирьох із

таких медикаментів, які можна обрати як схему першого лікування в індивідуальному випадку. Спроможність тієї чи іншої схеми HAART ефективно пригнічувати ВІЛ-РНК суттєво залежить від точності виконання рекомендацій щодо приймання призначених ліків.²⁴ Обираючи комбінацію для HAART, треба врахувати низку факторів. Безперечно, важливими тут є дані клінічних досліджень, які демонструють вірологічні, імунологічні та клінічні переваги кожного з препаратів. Інші фактори включають кількість таблеток у схемі, частоту приймання доз, вимоги щодо прийому таблеток з їжею, зручність застосування, профіль токсичності і можливість взаємодії препаратів.

У таблиці 3 представлено різні категорії рекомендацій DHHS. Ці категорії включають „Наполегливо рекомендується”, „Рекомендується як альтернатива”, „Не рекомендується: недостатньо даних”, „Не рекомендується: пропонувати не дозволено”. До речі, у кожній із категорій рекомендації далі поділяють на „Колонку А” і „Колонку В”. Типова схема HAART складається з препарату або комбінації препаратів з колонки А на додаток до комбінації 2-х препаратів НІЗТ з колонки В.

Побічні ефекти антиретровірусних препаратів

Одним з основних факторів, які лімітують проведення антиретровірусної терапії, є численні побічні ефекти цих ліків. У таблиці 4 можна знайти перелік типових серйозних побічних ефектів антиретровірусних ліків, які нині є на ринку.

Деякі з цих побічних ефектів не мають довготривалих наслідків, проте спричинені лікуванням симптоми можуть суттєво погіршувати повсякденне життя хворих та/або якість життя. Як приклад можна назвати нудоту, блювання та пронос, спричинені більшістю ІП та деякими НІЗТ, або розлади сну і важкі сновидіння, які виникають під впливом

Таблиця 3

Рекомендовані схеми антиретровірусної терапії для початкового лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів (підлітків і дорослих), які ї ще не отримували²¹

Рекомендації	Колонка А	Колонка В
Наполегливо рекомендується	Ефавіренц Індінавір Нельфінавір Ритонавір+Індінавір Лопінавір+ритонавір (як Калетра™) Ритонавір+Саквінавір	Диданозин+Ламівудин Ставудин+Диданозин (не рекомендується для вагітних жінок) Ставудин+Ламівудин Зидовудин+Диданозин Зидовудин+Ламівудин
Рекомендується як альтернатива	Абакавір Ампренавір Делавірдин Нельфінавір+Саквінавір (капсули із м'яким гелем) Невірапін Ритонавір Саквінавір (капсули із м'яким гелем)	Зидовудин+Зальцитабін
Не рекомендується: немає достатніх даних	Ритонавір+Ампренавір Ритонавір+Нельфінавір Тенофовір DF Гідроксисечовина+антиретровірусні препарати	
Не рекомендується: не пропонувати	Схема	Причини
	Всі препарати у вигляді монотерапії Саквінавір у капсулах з твердим гелем Ставудин+Зидовудин Зальцитабін+Ламівудин Зальцитабін+Диданозин Зальцитабін+Ставудин	Швидка поява резистентності Низька біодоступність при оральному прийманні Можливий антагонізм Можливий антагонізм Додатковий ризик периферичної нейропатії Додатковий ризик периферичної нейропатії

ефавіренцу. Тривале приймання ІП викликає у багатьох пацієнтів перерозподіл жирової тканини (у тому числі центральне ожиріння, збільшення молочних залоз, утворення задньошийної жирової подушки, втрату жиру на периферії і змарніння обличчя).^{25,26} Такі зміни зовнішнього вигляду можуть стати причиною відрази до приймання ліків, що, своєю чергою, призведе до неретельного виконання рекомендацій, приймання субоптимальних доз препаратів і появи резистентних мутантів вірусу.

Деякі побічні ефекти антиретровірусних препаратів, хоча вони і рідкісні, можуть бути загрозливими для життя. Це синдром Стівенса-Джонсона, спричинений ННІЗТ (особливо невірапіном)²⁷, системні реакції гіперчутливості (абакавір)²⁸, лактатацидоз з жировим гепатозом (НІЗТ)²⁹, панкреатит (диданозин)³⁰, гепатонекроз (невірапін)³¹. Клініцисти, які опікуються такими хворими, повинні знати про можливість цих побічних ефектів і бути особливо пильними щодо їх раннього виявлення та лікування.

Таблиця 4. Типові побічні ефекти антиретровірусних препаратів

Клас препарату	Клас побічних ефектів	Антиретровірусний препарат	Індивідуальні побічні ефекти
Нуклеозиди/нуклеотиди	Лактатацидоз/ стеатогепатоз	Абакавір	Системна реакція гіперчутливості, біль голови
Нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази		Диданозин	Панкреатит, периферична нейропатія, діарея, пігментація сітківки
		Ламівудин	Нудота, блювання, панкреатит (у дітей)
		Ставудин	Периферична нейропатія, патологічний розподіл жиру, панкреатит (з диданозином +/- гідроксисечовиною)
		Тенофовір DF	Нудота, блювання, біль голови, астенія
		Зальцитабін	Периферична нейропатія, афтозні виразки
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Висипка на шкірі, підвищення рівня печінкових ферментів	Зидовудин	Нейтропенія, макроцитарна анемія, біль голови, міальгія, пігментація нігтів
		Делавірдин	Реакції, характерні для класу препаратів
		Ефавіренц	Ефекти з боку ЦНС: незвичайні сновидіння, неспроможність зосередитися, запаморочення, сонливість, безсоння, загострення психічних хвороб, депресія
Інгібітори протеаз		Невірапін	Висипка на шкірі - іноді виражена, у т. ч. синдром Стівенса-Джонсона: гепатотоксичність - повідомляють про випадки гепатонекрозу
		Ампренавір	Висипка на шкірі, нудота, блювання
		Індінавір	Кристалурія, нефролітаз, ниркова недостатність, гіпербілірубінемія, пароніхії, рідко гемолітична анемія; нудота, блювання
		Лопінавір/ритонавір	Діарея, нудота, блювання, періоральна парестезія, гіпертригліцеридемія
		Нелфінавір	Діарея, нудота, блювання
		Ритонавір	Нудота, блювання, періоральні парестезії, гіпертригліцеридемія
		Саквінавір	Нудота, блювання, біль у животі

Більшість антиретровірусних препаратів було схвалено до застосування після 6-місячних клінічних досліджень на невеликій кількості хворих, тому питання про безпеку цих ліків при довготривалому прийманні на час їх появи на ринку залишалось невирішеним. Із подальшим спостереженням кількість віддалених ускладнень у переліку цих препаратів зростає. Стало відомо, що ІП можуть спричинити низку метаболічних ускладнень, зокрема, гіперліпідемію, резистентність до інсуліну і перерозподіл жирової тканини.³¹ Деякі повідомлення вказують на те, що ці розлади можуть прискорити появу серцево-судинної патології.³² І все ж таки загальні наслідки цих метаболічних розладів остаточно невідомі.

Цілком можливо, що існують ще не відомі побічні ефекти антиретровірусних препаратів, тому дуже важливо, щоб кожен клініцист, який лікує ВІЛ-інфікованих пацієнтів, повідомляв про всі нетипові реакції, що можуть бути зумовлені HAART, виробникам препаратів, урядовим структурам, наприклад, FDA, та науковим і практичним товариствам.

Інша фармакотерапія у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Фармакотерапія ВІЛ-інфікованих хворих передбачає, як звичайно, застосування й інших препаратів. Це медикаменти для лікування опортуністичних інфекцій і запобігання їм (наприклад, пневмоцистній пневмонії, туберкульозу), лікування супутніх захворювань (депресії, гіпертензії, захворювань, які передаються статевим шляхом), а також корекції спричинених антиретровірусними препаратами побічних ефектів (засоби проти діареї, для зниження вмісту ліпідів у крові). Крім того, пацієнти можуть приймати фітопрепарати або недозволені субстанції, які негативно впливають на ефективність антиретровірусної терапії. Таке лікування із застосуванням низки препаратів збільшує ри-

зик додаткових токсичних ефектів та взаємодії препаратів. Клініцист повинен пильно стежити за появою можливих проблем, зумовлених ліками, що їх приймає хворий, та намагатися вчасно їх коригувати.

Висновки

Від початку епідемії СНІДу 20 років тому в розвинутих країнах досягнуто величезного прогресу в лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих, що забезпечило позитивну динаміку показників захворюваності і смертності в цих пацієнтів. Лікування ВІЛ-інфекції розвинулось від лікування загрозливих для життя опортуністичних інфекцій і симптоматичного лікування хворого в пізній стадії хвороби до проблем подолання ускладнень антиретровірусних препаратів, які можуть негативно впливати на якість життя чи призводити до інших хронічних станів, таких як цукровий діабет або ІХС. Незважаючи на потужність терапії HAART, ерадикація ВІЛ-інфекції за допомогою відомих на сьогодні препаратів неможлива. Унаслідок цього виникають такі явища, як втома від лікування і невдача терапії. Недавні рекомендації DHHS пропонують лікарю-практику чіткі критерії вибору моменту для початку терапії і початкової схеми лікування. Успішність лікування вимагає від пацієнта чіткого дотримання правил щодо щоденного приймання медикаментів. Жоден із сучасних антиретровірусних препаратів не позбавлений від побічних ефектів. Пильність лікаря щодо раннього їх виявлення є запорукою безпеки пацієнта. ВІЛ-інфіковані хворі можуть приймати й інші ліки, які загострюють побічні прояви антиретровірусних препаратів або взаємодіють з ними, тому лікар повинен знати докладний перелік препаратів, які приймає пацієнт, включаючи фітопрепарати й інші альтернативні продукти, щоб передбачити можливі токсичні прояви або взаємодію ліків.

Доки не з'являться новіші потужніші антиретровірусні ліки чи засоби для імуноте-

рапії, ВІЛ-інфіковані пацієнти будуть змушені приймати лікування пожиттєво. Клініцисти, які опікуються такими хворими, повинні пильно стежити за появою нових терапевтичних стратегій, а також проявами токсичності таких ліків, щоб зробити лікування своїх пацієнтів безпечним та ефективним.

Література

- Pallela FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-60.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
- Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol*. 2002; 12:179-93.
- Cammack N. The potential for HIV fusion inhibition. *Curr Opin Infect Dis*. 2001; 14:13-6.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981; 305: 1425-31.
- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981; 305: 1431-38.
- Fischl MA, Richmond DD, Grieco HH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987; 317: 187-91.
- Volberding PA, Lagakos SW, Loch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1990; 322: 941-9.
- Fischl MA, Richmond DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 12: 727-37.
- Fischl MA, Stanley K, Collier A, et al and the NIAID AIDS Clinical Trials Group: Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 24-32.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1081-90.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996; 271: 1582-6.
- Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29: 388-95.
- Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 213-24.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999; 341:1865-73.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001; 285: 1155-63.
- Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, et al. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45:2710-5.
- Sale M, Sadler BM, Stein DS. Pharmacokinetic modeling and simulations of interaction of amprenavir and ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:746-54.
- Haubrich R, Demeter L. International perspectives on antiretroviral resistance. Clinical utility of resistance testing: retrospective and prospective data supporting use and current recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 26 Suppl 1: S 51-9.
- Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, et al. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther*. 2000;5:65-70.
- CDC. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51 (RR-7): 1-55.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 21-30.
- Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96: 10958-61.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*. 1999;5:512-7.
- Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 20: 228-37.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.
- Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. for the EuroSCAR Study Group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001; 15: 1843-8.
- Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1137-42.

29. Falcy V, Rodríguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 838-46.
30. Grasela TH, Walawander CA, Beltangady M, et al. Analysis of potential risk factors associated with the development of pancreatitis in phase I patients with AIDS or AIDS-related complex receiving didanosine. *J Infect Dis.* 1994; 169: 1250-5.
31. Boehringer Ingelheim/Roxane Laboratory. Dear Health Care Professional Letter - Re: Severe, life-threatening and fatal cases of hepatotoxicity with VIRAMUNE®, November 2000. Germany: Boehringer Ingelheim, 2000.
32. Duong M, Buisson M, Cottin Y, et al. Coronary heart disease associated with the use of human immunodeficiency virus (HIV)-1 protease inhibitors: report of four cases and review. *Clin Cardiol.* 2001; 24: 690-4.

ВІДОЗВА

Головна управа Українського лікарського товариства Північної Америки звертається до всіх членів УЛТПА з проханням скласти по 1.000 доларів пожертви на незалежний Видавничий фонд "Лікарського вісника".

Дотепер на незалежний Видавничий фонд "Лікарського вісника" по 1.000 дол. склали:

Т. Антонович, М. Балтарович, О. Баран, Л. Біланюк, А. і Т. Бровар, М. Войтович, Т. Воробець, бл. п. д-р Ю. Городиловський, І. Гребеняк, бл. п. Пантелеймон Грицеляк*, М. Грицеляк, Ю. Грицеляк, О. Гудзяк, М. Гулій, бл. п. д-р Іван Дачишин*, П. Демус, П. Джуль, С. Дорошак, С. Дудяк, М. Залуцький, І. Залуцький, Т. Залуцький, В. Заньків, бл. п. д-р Р. Заплітний, В. Зарічний, М. Іваницький, бл. п. д-р І. Іванців, приятелі бл. п. д-ра В. Кассараби, І. Коделький, М. Коленський, С. Кочій, Р. Кравчук, Р. Крупка, Ю. Кузич, Л. Кузьмак, А. Левицький, Н. Личик, М. Логаза, В. Марчук, бл. п. Андрій Мацюрак*, Ю. Мовчан, Р. Мороз, Л. Мостович, П. Моцюк, Я. Музичка, бл. п. Михайло Наболотний, С. Павлинський, О. Панчишин, Я. Панчук, Н. Пелех-Гайворонська, Н. Плющ, В. Прокопович, М. і Р. Процик, П. Пундій, Ю. Руденський в пам'ять бл. п. А. Горчинського, В. Савчук, М. Сагайдак, В. Салаяк, В. Селезінка, О. Сидоряк, Р. Смик, Р. Сосенко, Р. Сочинський, Е. Стецьків, О. Стрільбицький, С. Тимків, Р. Трихомчук, В. Трухлий, Ю. Трухлий, О. Фаріон, М. Федорів, Б. Филипчак, М. Фішер-Слиж, бл. п. П. Харук*, М. Харкевич, А. Хрептовський, М. Цегельський, Б. Целевич, Т. Чайковський, О. Шандра, В. Шкільник, О. Школьник.

* Пожертви склали члени родин і приятелі покійних.

ВИМОГИ ДО ПОБУДОВИ СТАТЕЙ, ПОДАНИХ ДО ДРУКУ

(Пам'ятка для авторів)

Стаття загалом повинна складатись із семи чітких підрозділів, кожен з яких відповідає певній меті і містить лише відповідний матеріал. Слід якомога більше уникати повторення інформації в підрозділах, оскільки це призводить до непорозумінь, спричинених непослідовністю викладу. Цими підрозділами є: 1) Реферат; 2) Вступ; 3) Матеріали і методи; 4) Результати; 5) Обговорення; 6) Висновки і 7) Заключення.

1) *Реферат*. Обмежується одним параграфом, що починає статтю. У кількох реченнях викладається *мета* роботи, короткий опис того, як ця *мета* досягається, ключові наслідки дослідження і зроблені *висновки*. Тут не наводиться ніяких посилань і не згадується попередніх робіт (за винятком випадків, коли це є суттю статті, як при запереченні).

2) Вступ включає виклад *причин*, що спонукали виконати дослідження (неясність питань, значна відмінність між даними автора і попередніми, поступ у технології, аналізі чи результатах та ін.), *яким чином* результати автора проливають нове світло на питання (чому читач може зацікавитись тим, що написав автор), що автор намагається довести (показати, поліпшити, поширити, заперечити) і *чому* важливо це зробити. У цьому підрозділі наводяться вичерпні посилання на інші праці. Це вказуватиме, що робота сучасна, і читач винесе переконання, що дані не застаріли. Посилання не повинні бути всеохоплюючими, як у магістерських тезах чи в докторській дисертації; подаються лише ключові роботи, кількістю, як правило, не більше 12—24.

3) *Матеріали і методи*. Більшості авторів найлегше починати писати з цього, найпростішого підрозділу. Сюди входить опис популяції, що аналізувалася, з причинами, що спонукали до її відбору, стандартизація популяції для дослідницьких та статистичних цілей, а також обґрунтування цього. Найприродніше місце для популяційних даних саме тут. Відповідно визначаються (з посиланням) одиниці вимірювання результатів. В експериментальних роботах важливо включити подробиці, що уможливили б іншим дослідникам відтворити дослідження автора (порода, вік та вага піддослідних тварин, методика операції, методи та пристосування для збирання даних і т.д.). *Наслідки* (результати) можуть бути приведені тут або в підрозділі "Результати", в залежності від типу роботи та ходу викладу, але частіше вони виносяться в окремий підрозділ.

4) *Результати*. Цей підрозділ, зрозуміло, становить осередок роботи, будучи, по суті, причиною публікації. Тим самим він повинен бути спроможним витримати випробування науковою прискіпливістю, а не бути просто описовим, як підрозділ "Матеріали і методи". Усі "п" мають бути значущими; можливі виключення — вказані і обґрунтовані; контролі — відповідно встановлені і вивірені, а значення "р", що вирізняють їх — значущими. Слід включити відповідні таблиці, тобто такі, котрі необхідні для підтвердження положень, висунутих у тексті. Твердження, детально обговорені у тексті, не потребують додаткових таблиць. Тут також додаються експериментальні ілюстрації, що підтверджують знахідки, причому останні чітко виділяються стрілками чи підписами, з ясними і короткими поясненнями.

5) *Обговорення*. В "Обговоренні" повторно формулюється питання, поставлене у "Вступі", пояснюється відповідність експериментального підходу, описаного в "Матеріалах і методах", а гіпотеза, висунута у "Вступі", описується як така, що підтримується якісно і кількісно (тобто статистично) результатами. У більшості робіт у цьому підрозділі важливо підкреслити *значення* виконаної праці, якщо те не очевидне. Допускається також, де це може бути відповідним, роботи припущення щодо впливу знахідок автора.

6) *Висновки*. У цьому підрозділі, що рідко перевищує за обсягом параграф, наводиться те, що автор вважає за доведене чи показане. Сюди належать узагальнення та негативні дані. Відповідною частиною його є також міркування про те, яка подальша робота необхідна для повнішого вивчення питання, як і важливість цього.

7) *Заключення*. Це є найменш необхідний підрозділ, що повинен включатись лише тоді, коли потрібне вагоме кінцеве твердження, як у випадку, якщо ця робота суттєво підтримує попередні роботи в нерозробленій ділянці або недвозначно заперечує попередні загальновизнані результати.



UMANA Leadership 2001-2003

Executive Committee

President	Ihor Voyevidka, MD, Reno, NV
President-Elect	Bohdan Iwanetz, MD, Lansing, IL
Vice President	Ihor Fedoriw, OD, Allentown, PA
Secretary	Adriana Nychka-Czartorysky, MD, Astoria, NY
Treasurer	Andrew Iwach, MD, San Francisco, CA
Branch Representative	Ihor Zachary, MD, Middleburg Heights, OH
Executive Director	George Hrycelak, MD, Elmwood Park, IL

Board of Directors

Members of the Executive Committee

Immediate Past President	Roman Goy, MD, Baltimore, MD
UMANA Foundation President	Bohdan Iwanetz, MD, Lansing, IL
JUMANA Editor	Paul J. Dzul, MD, Grosse Pointe, MI
UMANA News Editor	Adrian Baranetsky, MD, New York, NY
Archivist	Maria Hrycelak, MD, Park Ridge, IL
Sponsorship Coordinator	Roman Dykun, MA, Woodstock, IL
Membership Director	Laryssa Iwanetz, Lansing, IL
Webmaster	Stephanie M. Zachary, RN, Strongsville, OH

UMANA Chapter Presidents

(Representatives to the Board of Directors)

Buffalo	Alexandra Prawak, MD	New England	Maria Dienhart, MD
California North	Ihor Voyevidka, MD	New York Metro	Alexandra Kushnir, MD
California South	To be elected	Ohio	Ihor Zachary, MD
Edmonton	Wayne Tymchak, MD	Pennsylvania	Wasył Salak, MD
Florida	Taras Kochno, MD	Saskatchewan	Taras Mycyk, MD
Illinois	Bohdan Charkewycz, MD	Central New York	Andrij Wojtowycz, MD
Michigan	Christ. Juzych-Kucyj, DDS	Toronto	Wolod. Medwidsky, MD
Minnesota	Petro Popadiuk, MD	Maryland, DC Metro	Daniel Shmorhun, MD
Montreal	Roman Gut, MD	Winnipeg Metro	Bronislaw Gorski, MD

**ВІДДІЛИ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ
CHAPTERS OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA, INC**

Голови відділів Presidents of Chapters	Адреси відділів Addresses of Chapters	
<i>Іллінойс</i> Д-р Богдан Харкевич Bohdan Charkewycz, MD	<i>Illinois</i>	Taisa Senechko, DDS 2010 S. Arlington Heights Rd Arlington Heights, IL 60005
<i>Метрополія Нью Йорк</i> Д-р Олександра Кушнір Alexandra Kushnir, MD	<i>Metro, NY</i>	Marta Kushnir, MD 10234 Arbor Drive. Shrewsbury, MA 01545
<i>Середній Нью Йорк</i> Д-р Андрій Войтович Andrij Wojtowycz, MD	<i>Central, NY</i>	Andrew Wojtowycz, MD 4917 McGregor Lane Syracuse, NY 13125
<i>Буффало</i> Д-р Олександра Правак Alexandra Prawak MD	<i>Buffalo, NY</i>	Alexandra Prawak, MD 80 Deville Circle Buffalo, NY 14221
<i>Мічіган</i> Д-р Христина Юзич-Куций Christina Juzych-Kucyj, DDS	<i>Michigan</i>	Bohdan Pichurko, MD 2032 Babcock Drive Troy, MI 48084
<i>Пенсільванія</i> Д-р Василь Салак Wasył Salak, MD	<i>Pennsylvania</i>	Wasył Salak, MD 46 Lenape Drive New Hope, PA 18938
<i>Огайо</i> Д-р Ігор Захарій Ihor Zachary, MD	<i>Ohio</i>	Ihor Zachary, MD 7003 Pearl Rd. Middleburg Hts., OH 44130
<i>Меріленд</i> Д-р Данило Шморгун Daniel Shmorhun, MD	<i>Washington Metro</i>	George Turiansky, MD 1507 Sanford Road Silver Spring, MA 20902
<i>Нова Англія</i> Д-р Марія Дінгарт Maria Dienhart, MD	<i>New England</i>	Maria Dienhart, MD 1 Garden Lane Cambridge, MA 02138
<i>Північна Каліфорнія</i> Д-р Ігор Воевідка Ihor Voyevidka	<i>California North</i>	Ihor Voyevidka, MD 815 Marsh Ave. Reno, NV 89509
<i>Південна Каліфорнія</i> Д-р Богдан Чарториський Bohdan Chartorysky, MD	<i>California South</i>	Bohdan Czartoryky, MD 26504 Mazur Dr. Rancho Palos Verde, CA 90027
<i>Міннесота</i> Д-р Петро Попадюк Petro Popadiuk, MD	<i>Minnesota</i>	Petro Popadiuk, MD 2831 Cavel Ave. 8 St. Louis Park, MN 55426
<i>Флоріда</i> Д-р Тарас Кохно Taras Kochno, MD	<i>Florida</i>	Taras Kochno, MD 10313 Baltusrol Place Bradenton, FL 34202
<i>Торонто, Канада</i> Д-р Вол. Медвідський Wol. Medwidsky, MD	<i>Toronto, Canada</i>	Wol. Medwidsky, MD 82 Wells Hill Ave. Toronto, Ont. M5R3A8
<i>Монреаль, Канада</i> Д-р Роман Гут Roman Gut, MD	<i>Montreal, Canada</i>	Roman Gut, MD 16 Cambridge Road Kirkland, Que. H9B 3R8
<i>Едмонтон, Канада</i> Д-р Вейн Тимчак Wayne Tymchak, MD	<i>Edmonton, Canada</i>	Wayne Tymchak, MD 2C2 Walter Mackenzie Ctr. Edmonton, Alberta T6G 2R7
<i>Вінніпег, Канада</i> Д-р Б. Горський B. Gorski, MD	<i>Winnipeg, Canada</i>	B. A. Gorski, MD 18 Cathedral Ave. Winnipeg, Manitoba
<i>Саскатун, Канада</i> Д-р Тарас Мицик Taras Mycyk MD	<i>Saskatoon, Canada</i>	Taras Mycyk, MD RR5 Riverside Estate Saskatoon, Sask. S7K 3J4



Харків. Будинки на Бурсацькому узвозі.

**Ukrainian Medical Association
of North America, Inc.**

2247 West Chicago Avenue
Chicago, Illinois. 60622
(0041-607X)

PERIODICALS

Ціна \$10.00