

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С БЫСТРЫМ ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Анищенко Е.В., Красавцев Е.Л., Кармазин В.В., Казначеева Е.П.

Гомельский государственный медицинский университет;

Гомельская областная клиническая инфекционная больница, Гомель, Беларусь

Резюме. Проанализированы данные 17 медицинских карт детей областного консультативно-диспансерного кабинета ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы, инфицированных вертикальным путем, у которых наблюдалось быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции (на первом году жизни). В стадии СПИДа находилось 8 пациентов (47%). У большей части детей уровень вирусной нагрузки составил 800000 копий/мл и более. Большинство детей находились в состоянии выраженной иммуносупрессии. Практически у всех были диагностированы генерализованная лимфаденопатия и орофарингеальный кандидоз. У 3 (18%) пациентов диагностировалась врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Введение. У детей ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у взрослых, и скорость прогрессирования у них различна [1–3]. У младших детей, инфицированных перинатально, ВИЧ-инфекция протекает тяжелее и стремительнее. По данным литературы, у этих детей при отсутствии профилактического лечения в 14% диагностируется СПИД в течение 1-го года их жизни, в 11–12% диагноз СПИД устанавливается в каждый последующий год, а к 4 году жизни у половины инфицированных детей устанавливается диагноз конечной фазы болезни — СПИДа [4–6].

По мнению других авторов, у 72–80% детей отмечается медленно прогрессирующее течение заболевания: средний возраст развития СПИДа составляет 6,7 лет. У них достаточно медленно прогрессируют нарушения в иммунной системе, в связи с чем тяжелые оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли и полиорганная патология развиваются в поздние сроки после инфицирования ВИЧ.

Быстро прогрессирующее течение развивается у 20–28% детей, инфицированных ВИЧ, как правило, в антенатальном периоде, у которых глубокая иммуносупрессия и клиника стадии вторичных заболеваний имеют место уже при рождении или возникают в грудном возрасте. Они умирают в течение 1 года жизни, средний возраст возникновения СПИДа — 4 мес. [7].

ВИЧ-инфекция у ребенка раннего возраста всегда протекает на фоне высокой вирусной нагрузки. На фоне незрелости иммунной системы и большого числа клеток-мишеней высокий уровень вирусной нагрузки может сохраняться на протяжении нескольких лет. Однако в отличие от взрослых не существует четкой зависимости между уровнем вирусной нагрузки ребенка и частотой прогрессирования ВИЧ. Если у взрослых больных уровень вирусной нагрузки 100000 и более коп/мл является бесспорным показателем назначения антиретровирусной терапии, то у детей раннего возраста не существует такого однозначного критерия. Только очень высокий уровень РНК ВИЧ (>299000 коп/мл) четко ассоциируется с прогрессированием заболевания и наступлением смерти, однако такие показатели вирусной нагрузки у детей встречаются редко [7].

В норме число CD4+ Т-лимфоцитов у детей значительно выше, чем у взрослых. Количество Т-клеток у них становится таким же, как у взрослых примерно к 6-летнему возрасту. Количество клеток CD4+ и их деление на популяции может быть использовано в качестве суррогатного маркера прогрессирования ВИЧ-инфекции. Глубокие изменения в составе и количестве CD4+ клеток в течение первого года жизни характеризуют быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции.

У детей не определены четкие значения лабораторных показателей, позволяющие диагностировать вариант течения ВИЧ-инфекции [1–3].

Цель: изучение клинко-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей с быстрым прогрессированием заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы данные 17 медицинских карт детей областного консультативно-диспансерного кабинета ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы, инфицированных вертикальным путем.

Дети были обследованы согласно протоколам «Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДОМ (инструкция по применению)» и регламентирующими документами

Министерства здравоохранения (приказы МЗ РБ № 147 от 05.09.03, № 61-А от 06.02.04, № 132 от 17.03.04 и др.).

Диагноз ВИЧ-инфекции считали подтвержденным, если ребенок младше 18 мес. имел положительный результат в качественной полимеразной цепной реакции ВИЧ в двух пробах крови, взятых в разное время (2 и 4 мес.), отмечалось наличие антител к ВИЧ в иммуноферментном анализе и иммуноблоттинге, не менее чем в двух исследованиях крови (для детей старше 18 мес.) или у ребенка имело место верифицированное СПИД-индикаторное заболевание.

Для оценки стадий ВИЧ-инфекции использовалась классификация ВИЧ-инфекции у детей CDC 1994 г., которая наряду с клиническими категориями включает иммунологические критерии степени тяжести процесса [8].

Вирусную нагрузку определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени (Real time PCR). Экстракция из клинических образцов плазмы наборами реагентов фирмы ЗАО «Реал Бест». Второй этап амплификации проводился наборами реактивов этой же фирмы. Интерпритация результатов осуществлялась амплификатором «Rotor Gene 3000» фирмы Corbett-research.

Абсолютное и процентное содержание уровня CD4+ и CD8+ лимфоцитов в крови проводили на оборудовании фирмы Partec (проточный цитофлюориметр) mini POC с использованием моноклональных антител фирмы Partec.

После установления диагноза ВИЧ-инфекции у всех детей, согласно протоколам обследования, определялась ДНК возбудителей группы оппортунистических инфекций (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, токсоплазма). Наборами реагентов «АмплиСенс CMV-FL, EBV-FL, TOX-FL, HSV 1, 2 –FL» выявляли ДНК CMV, ДНК EBV, ДНК TOX, ДНК HSV 1,2 путем амплификации специфического фрагмента ДНК данных вирусов методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Пациенты обследовались также на маркеры вирусных гепатитов В и С (иммуноферментный метод), определялись грибы рода *Candida* (в диагностически значимых титрах) в мазке из слизистой полости рта методом микологического посева на питательные среды (Сабуро, агар Никерсона).

Критерием быстрого прогрессирования заболевания считали наличие у ребенка клинической категории В или С (по классификации CDC 1994 г.), которые развились на первом году жизни.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст детей к моменту установления диагноза ВИЧ-инфекции с быстрым прогрессированием заболевания составил $0,7 \pm 0,07$ мес.. Двум детям (11,7%) ВИЧ-статус был подтвержден в возрасте 1 и 2 мес. жизни. У обоих была диагностирована врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция.

Антиретровирусная профилактика для снижения перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду применялась у 13 человек (76%). Она включала полную профилактику (и матери, и ребенку) и неполную (или только матери, или только ребенку). У 8 (61,5%) детей она была полной и у 5 (38,5%) детей антиретровирусная профилактика применялась только у матери или только у ребенка.

В стадии СПИДа находилось 8 детей (47%). При оценке физического развития по центильным таблицам при рождении среднегармоничными оказались только 2 детей (12%). Большая часть детей (8 человек, 47%) родилась с дефицитом массы тела 1–2 степени.

Результаты лабораторных исследований (количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина) приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели лабораторных исследований крови ВИЧ-инфицированных новорожденных в 1-е сут жизни

Лабораторные показатели	ВИЧ-инфицированные дети с быстрым прогрессированием заболевания ($M \pm m$)
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,3 \pm 0,3$
Гемоглобин, г/л	$187,7 \pm 8,9$
Лейкоциты, $10^9/л$	$15,9 \pm 1,7$
Тромбоциты, $10^9/л$	$260 \pm 16,7$

Показатели периферической крови в 1-е сут жизни детей из группы с быстрым прогрессированием заболевания не отличались от аналогичных показателей у здоровых новорожденных [9, 10].

Результаты выявления маркеров группы оппортунистических инфекций в зависимости от клинической категории представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Выявление маркеров оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от клинической категории

Клиническая категория	Маркеры оппортунистических инфекций					
	ДНК CMV	ДНК EBV	ДНК TOX	Маркеры ВГ	ДНК HSV	Candida
В (n=9)	0	0	0	0	0	1 (11%)
С (n=8)	2 (25%)	0	0	0	1 (12%)	5 (62,5%)

Наиболее часто из группы маркеров оппортунистических инфекций у детей выявлялись в диагностически значимых титрах грибы рода *Candida* (35%) и ДНК CMV (11,7%).

По нашим данным, у 11 детей (64,5%) уровень вирусной нагрузки составил 800000 копий/мл и более. Только у 2 (11,7%) пациентов этот показатель составил менее 300000 копий/мл и у 4 человек (23,5%) вирусная нагрузка была в пределах от 300000 до 800000 копий/мл.

Количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов у детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции составило $16,2 \pm 2,2\%$ (429 ± 77 клетки) и $54,2 \pm 5,3\%$ (2494 ± 633 клетки) соответственно. Согласно классификации CDC 1994 г., 3 детей (17,6%) находились в 1 иммунологической категории (нет иммуносупрессии, уровень CD4 $\geq 25\%$), 4 ребенка (23,5%) были отнесены ко 2 иммунологической категории (умеренная иммуносупрессия, уровень CD4 =25-15%) и 10 детей (58,8%) находились в 3 иммунологической категории (выраженная иммуносупрессия, уровень CD4 <15%).

Клинические проявления ВИЧ-инфекции в группе обследованных детей представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей с быстрым прогрессированием заболевания

Синдромы заболевания	Частота встречаемости (n, %)
Генерализованная лимфаденопатия	17 (100%)
Орофарингеальный кандидоз	13 (76,4%)
Гепатоспленомегалия	12 (70,5%)
Пневмония	12 (70,5%)
Задержка психомоторного развития	12 (70,5%)
Анемия	9 (52,9%)
Тромбоцитопения	4 (23,5%)
Рецидивирующие респираторно-вирусные инфекции	3 (17,6%)
Генерализованная цитомегаловирусная инфекция	3 (17,6%)
Распространенный кандидоз(орофарингеальный, пищевода, кишечника)	2 (11,7%)
Менингоэнцефалит	1 (5,8%)

Практически у всех детей встречались генерализованная лимфаденопатия и орофарингеальный кандидоз. Распространенный кандидоз (орофарингеальный, пищевода, кишечника) наблюдался у 3 детей (17,6%). Одинаково часто встречались гепатоспленомегалия, пневмония и задержка психомоторного развития (70,5%). Пневмоцистная пневмония была у 3 детей (25%).

Генерализованная цитомегаловирусная инфекция у 3 детей (17,6%) была врожденной. Она протекала с поражением головного мозга и была подтверждена лабораторно (выявлялись ДНК CMV в крови и ликворе) у 2 детей (66%).

Выводы. Антиретровирусная профилактика для снижения перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду применялась только у 13 детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции на первом году жизни (76%). В стадии СПИДа находилось 8 пациентов (47%) при уста-

новлении ВИЧ-статуса. При оценке физического развития по центильным таблицам при рождении среднегармоничными оказались только 2 детей (11,7%). У 64,5% детей уровень вирусной нагрузки составил 800000 копий/мл и более. В состоянии выраженной иммуносупрессии находились 10 детей (58,8%). Наиболее часто из группы маркеров оппортунистических инфекций у детей выявлялись в диагностически значимых титрах грибы рода *Candida*. Наиболее часто у детей с быстрым прогрессированием заболевания встречались генерализованная лимфаденопатия и орофарингеальный кандидоз. У 3 (17,6%) детей диагностировалась врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция.

Литература

1. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомина. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
2. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner [et al.]. — Cambridge, 2005. — 784 p.
3. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
4. Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция / Е.С. Белозеров, Е.И. Змушко. — 2-е изд. — СПб., 2003. — 368 с.
5. Петрович, И.В. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: пособие для практ. врачей / И.В. Петрович, Н.В. Голобородько. — Минск, 2004. — 24 с.
6. Villamor, E. Weight loss during pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes among HIV-1 infected women / E. Villamor [et al.] // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134. — P. 1424-1431.
7. ВИЧ-инфекция у взрослых и детей / Н.В. Матиевская [и др.] // Оппортунистические инфекции и заболевания: пособие для студентов лечеб., педиатр., мед.-психол. и мед.-диагн. фак-в. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — 400 с.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years // MMWR. — 1994. — 43 (RR-12). — P. 1-10.
9. Шабалов, Н.П. Детские болезни: учеб.: в 2 т. / Н.П. Шабалов. — М.: СПб.: Питер, 2005. — Т. 1. — 830 с.
10. Шабалов, Н.П. Детские болезни: учеб.: в 2 т. / Н.П. Шабалов. — М.: СПб.: Питер, 2005. — Т. 2. — 734 с.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HIV INFECTION IN CHILDREN WITH RAPID DISEASE PROGRESSION

Anischenko E.V., Krasavtsev E.L., Karmazin V.V., Kaznacheeva E.P.

Gomel State Medical University;

Gomel Regional Clinical Hospital of Infectious Hospital, Gomel, Belarus

Medical records of 17 children infected via vertical transmission with a rapid progression of HIV infection in the first year of life were analyzed. In 8 children (47%) AIDS stage was diagnosed. Viral load of 800.000 copies/mL or greater was observed in 11 children (65%). In a state of severe immunosuppression were majority of children (59%). Almost in all children generalized lymphadenopathy and oropharyngeal candidiasis have been diagnosed. In 3 (18%) children generalized congenital cytomegalovirus infection was diagnosed.

Keywords: HIV-infection, children, rapid progression.

Поступила 02.09.2013