

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра инфекционных болезней**

# **ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ**

**Учебно-методическое пособие**  
**для студентов 4–6 курсов лечебного факультета**  
**и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран,**  
**обучающихся по специальности «Лечебное дело»,**  
**студентов 4–5 курса медико-диагностического факультета,**  
**обучающихся по специальности «Медико-диагностическое дело»**  
**медицинских вузов**

**Гомель**  
**ГомГМУ**  
**2013**

УДК 616.98:578.828НIV-053.2(072)

ББК 55.145:57.33

В 54

**Авторы:**

*Е. И. Козорез, О. Л. Тумаш, О. В. Калачева, Е. В. Анищенко*

**Рецензенты:**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой педиатрии

Гомельского государственного медицинского университета

*А. И. Зарянкина;*

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии

Гомельского государственного медицинского университета

*Д. В. Тапальский*

**ВИЧ-инфекция у детей:** учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов  
В 54 лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для  
зарубежных стран, обучающихся по специальности «Лечебное дело»,  
студентов 4–5 курса медико-диагностического факультета, обучаю-  
щихся по специальности «Медико-диагностическое дело» медицин-  
ских вузов / Е. И. Козорез [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2013. — 68 с.  
ISBN 978-985-506-543-3

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы этиологии, эпидемио-  
логии, клиники, диагностики, лечения ВИЧ-инфекции у детей.

Составлено в соответствии с программой по инфекционным болезням и пред-  
назначено для студентов 4–6 курсов лечебного факультета и факультета по подго-  
товке специалистов для зарубежных стран, обучающихся по специальности «Ле-  
чебное дело», студентов 4–5 курса медико-диагностического факультета, обу-  
чающихся по специальности «Медико-диагностическое дело» медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-  
методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный  
медицинский университет» 1 февраля 2013 г., протокол № 1.

УДК 616.98:578.828НIV-053.2(072)

ББК 55.145:57.33

ISBN 978-985-506-543-3

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2013

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Перечень условных обозначений</i> .....	4
<i>Введение</i> .....	5
<b>ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ ВИЧ</b> .....	<b>5</b>
1.1. Строение ВИЧ .....	5
1.2. Геном ВИЧ.....	6
<b>ГЛАВА 2. ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ</b> .....	<b>7</b>
2.1. Жизненный цикл ВИЧ .....	7
2.2. Клеточные и «анатомические» сайты для ВИЧ.....	9
2.3. Изменения клеточного иммунитета .....	10
2.4. Изменения гуморального иммунитета.....	11
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ</b> .....	<b>12</b>
3.1. Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей .....	12
3.2. Классификация ВИЧ-инфекции у детей .....	14
3.3. Признаки врожденной ВИЧ-инфекции.....	18
3.4. Оппортунистические инфекции .....	19
3.5. Поражение дыхательной системы.....	20
3.6. Поражение желудочно-кишечного тракта.....	34
3.7. Поражение центральной нервной системы .....	38
3.8. Поражение кожи.....	47
<b>ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ</b> .....	<b>51</b>
<b>ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ</b> .....	<b>58</b>
<i>Литература</i> .....	61
<i>Приложение А</i> .....	63
<i>Приложение Б</i> .....	64

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	— антиретровирусная терапия
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВЗВ	— варицелла-зостер вирус
ВН	— вирусная нагрузка
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	— интерлейкин
ИП	— ингибиторы протеазы
НИОТ	— нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	— ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПЦП	— пневмоцистная пневмония
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ТВС	— туберкулез
ТМП/СМК	— триметоприм/сульфаметаксазол
ЦНС	— центральная нервная система
ЦМВ	— цитомегаловирус
CD	— кластер дифференцировки лимфоцитов
CDC	— центр контроля заболеваемости (США)
Ig	— иммуноглобулин

# ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает распространяться, и к настоящему времени в мире насчитывается более 40 млн ВИЧ-инфицированных. Из них более 1,5 млн — дети. Ежегодно женщины с ВИЧ-инфекцией рожают около 600 тыс. инфицированных новорожденных. Во всех странах возрастает число ВИЧ-инфицированных детей, и тенденция эта сохранится и в дальнейшем. Наиболее высокий риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции отмечается у детей раннего возраста, поэтому большое значение имеет ранняя диагностика ВИЧ-инфекции и своевременное назначение АРТ и профилактика оппортунистических инфекций.

## ГЛАВА 1 ЭТИОЛОГИЯ

ВИЧ-1 относится к роду *Lentivirus* семейства ретровирусов. Полагают, что циркуляция вируса у человека началась в Африке около 70 лет назад, вероятно в результате заражения от шимпанзе при добыче и разделке их мяса. Из вирусов, циркулирующих у животных, к ВИЧ-1 ближе всего вирус иммунодефицита обезьян, обнаруженный у шимпанзе; некоторые популяции шимпанзе служат резервуаром большого количества ретровирусов и в настоящее время. ВИЧ-2, менее патогенный вирус, близкий к ВИЧ-1, циркулирует у человека в ряде районов Западной Африки, а в остальных регионах встречается относительно редко. Считается, что ВИЧ-2 произошел от вируса иммунодефицита обезьян; самый близкий к нему вирус — вирус иммунодефицита обезьян вида «воротничковый мангобей». Нелеченная инфекция, вызванная ВИЧ-2, обычно протекает значительно легче, чем вызванная ВИЧ-1. С помощью филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей генома ВИЧ-1 были выделены несколько подтипов вируса — А, В, С, D, E, F, G, H, J и K, и 3 группы — М (*main* — главная), которая включает большинство подтипов, О (*outlier* — обособленная) и N (ни М, ни О). Разные подтипы преобладают в определенных географических районах. Например, подтип А распространен на территории стран СНГ, подтип В — в Западной Европе и США. Существуют рекомбинантные вирусы, примером которых служит подтип E.

### 1.1. Строение ВИЧ

Электронно-микроскопически вирионы ВИЧ имеют округлую форму с диаметром 100–130 нм с электронно-плотным конусовидным нуклеоидом. Наружная липидная мембрана вириона содержит поверхностные белки-гликопротеиды с молекулярной массой 120 кД и 41 кД (gp120 и gp41): gp41 —

трансмембранный белок, gp120 — чистый поверхностный белок. Нуклеокапсид содержит матриксные (p17) и сердцевинные белки (p24 и др.), геном вируса, состоящий из двойного набора одноцепочечных молекул РНК, и комплекс ферментов (обратная транскриптаза, РНКаза, интегразы, протеазы) (рисунок 1).

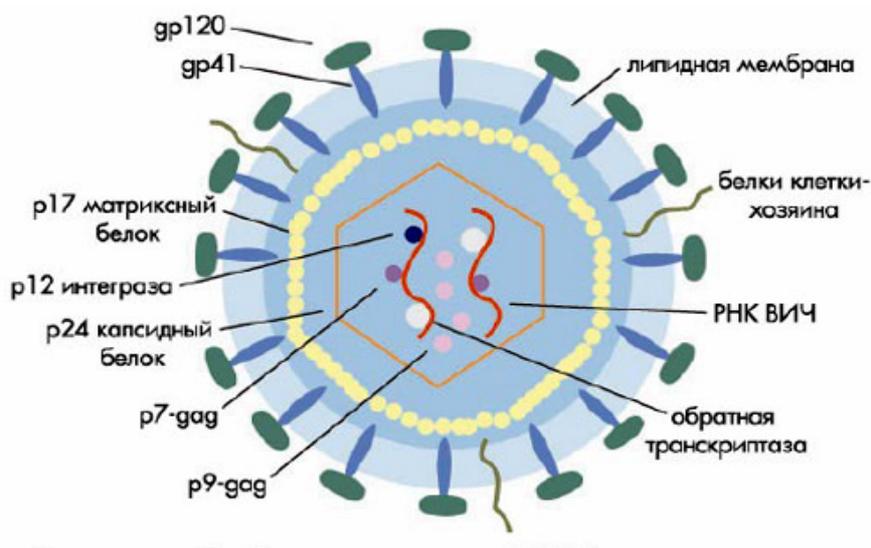


Рисунок 1 — Строение ВИЧ

## 1.2. Геном ВИЧ

Геном ВИЧ существует в 2-х видах: в виде геномной РНК и в виде ДНК, синтезированной из геномной РНК и интегрированной в хромосому клетки-хозяина. Один вирион содержит 2 молекулы такой РНК (рисунок 2).

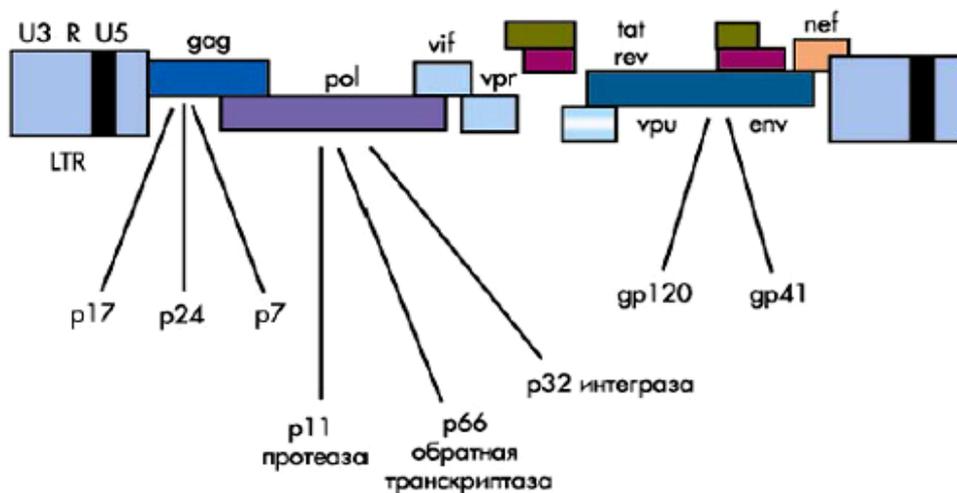


Рисунок 2 — Геном ВИЧ

Структура генома ВИЧ классическая, свойственная всем ретровирусам. Он содержит 3 больших гена кодирующих синтез структурных белков, обозначаемых как gag, pol, env и 6 дополнительных малых генов, ко-

дирующих регуляторные белки — *tat*, *vif*, *nef*, *rev*, *vpr*, *vpr* (имеется у ВИЧ-1, но отсутствует у ВИЧ-2), *vpx* (имеется у ВИЧ-2, но нет у ВИЧ-1).

Ген *gag* (*group-specific antigens*) кодирует белок-предшественник с молекулярной массой 55 кД, который в ходе процессинга расщепляется протеазой вируса на белки p24, p17, p7, p6.

Ген *pol* (*polymerase*) кодирует белок-предшественник, в результате процессинга которого получают 4 продукта: обратная транскриптаза, протеаза, интеграз.

Ген *env* (*envelope*) кодирует белок-предшественник gp160, который в ходе процессинга расщепляется на 2 белка оболочки вириона — gp120 и gp41.

Регуляторные гены не только кодируют соответствующие белки, но каждый из них еще влияет на другие структурные и регуляторные гены. По отдельности или совместно регуляторные механизмы экспрессии генов HIV определяют следующие варианты сосуществования клетки и вируса: вспышка репликации вируса; устойчивый умеренный уровень размножения вируса; состояние покоя.

## ГЛАВА 2 ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ

### 2.1. Жизненный цикл ВИЧ

**Проникновение вируса в клетку.** Инфекция начинается со связывания поверхностного гликопротеида gp120 с рецептором CD4 на поверхности клетки. Связывание CD4 запускает конформационные изменения в gp120, что облегчает его взаимодействие с вирусным корецептором, которым обычно служат белки CXCR4 и CCR5. Связывание с корецептором запускает дальнейшие конформационные изменения в gp41 — гликопротеиде, закрепленном во внешней оболочке вируса и нековалентно связанном с gp120. Изменения в gp41 приводят к внедрению концевой домена gp41 («белка слияния») в клеточную мембрану и образованию в gp41 особой вытянутой спиральной структуры из 6 звеньев наподобие шпильки, в результате чего происходит тесное сопоставление и последующее слияние внешней оболочки вируса и клеточной мембраны с высвобождением вирусного капсида в цитоплазму.

В зависимости от тропности к различным типам клеток штаммы ВИЧ делят на макрофаготропные (М-тропные) и Т-лимфоцитотропные (Т-тропные). М-тропные штаммы способны проникать в макрофаги, моноциты и первичные Т-лимфоциты, но не способны проникать в Т-клеточные линии (т.е. переливаемые культуры Т-лимфоцитов CD4). Т-тропные вирусы могут проникать в Т-лимфоциты CD4, но не могут в макрофаги и моноциты. Способность вируса проникать в те или иные клетки зависит от используемого им корецептора. М-тропные вирусы в качестве корецептора используют CCR5, и по-

этому еще называются вирусами R5. Т-тропные вирусы используют в качестве корцептора CXCR4 и поэтому называются еще вирусами X4. В большинстве случаев заражение происходит вирусами R5, однако позднее, по мере повышения концентрации циркулирующего в крови вируса и снижения числа лимфоцитов CD4 нередко начинает преобладать вирус X4.

Лица с естественными мутациями в генах корцепторов (гомо- и гетерозиготы по делеции 32 пар оснований в гене CCR5 (A32CCR5)) реже заражаются ВИЧ и инфекция у них прогрессирует медленнее. Среди населения земного шара частота таких мутаций составляет около 5 %.

**Обратная транскрипция.** После проникновения в клетку вирусный капсид подвергается «раздеванию» — неполностью изученному процессу, в результате которого в цитоплазму высвобождается геномная РНК, связанная с белками, и тРНК, которая будет праймером для обратной транскрипции. Обратная транскриптаза, кодируемая геном *pol*, катализирует обратную транскрипцию — процесс, в результате которого на вирусной РНК синтезируется комплементарная ДНК (кДНК), которая затем проникнет в ядро. Синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК в цитоплазме клетки под действием фермента обратной транскриптазы — это ключевой момент в репродукции ВИЧ.

ВИЧ проникает как в активированные Т-лимфоциты, так и в покоящиеся, однако в покоящихся клетках не завершается синтез вирусной ДНК. В покоящихся Т-лимфоцитах образованная в результате обратной транскрипции привиральная ДНК не встраивается в геном клетки хозяина. Для того, чтобы клеточная ДНК встроилась в ДНК клетки-хозяина необходимы активация клетки и **перемещение вирусного преинтеграционного комплекса** из цитоплазмы в ядро. Помимо моноцитов, макрофагов и клеток микроглии, невстроенная в клеточный геном провирусная ДНК ВИЧ содержится в покоящихся лимфоцитах CD4 — долгоживущих клетках, — которые являются важным резервуаром ВИЧ и латентной инфекции. Поскольку естественное течение ВИЧ-инфекции характеризуется постоянной репродукцией вируса в активированных лимфоцитах CD4, пребывание вируса в латентном состоянии в покоящихся лимфоцитах CD4, скорее всего является случайным феноменом, не имеющим большого значения в патогенезе этой инфекции. Но этот резервуар латентного провируса приобретает особое значение с началом антиретровирусной терапии: антивирусные препараты не действуют на нереплицированные провирусы, поэтому ВИЧ продолжает персистировать в клетках и способен к репродукции при отмене терапии. Существование этого резервуара латентного вируса — одна из причин, не позволяющая добиться искоренения вируса у ВИЧ-инфицированных с помощью АРТ.

**Интеграция ДНК ВИЧ** в геном инфицированной клетки с помощью фермента интегразы и образование ДНК — провируса ВИЧ.

**Транскрипция и трансляция.** Транскрипция ДНК-провируса с участием РНК-полимеразы. Транспорт информационной РНК ВИЧ из ядра в цитоплазму. Синтез вирусных белков ВИЧ с участием вирусных ферментов. Транс-

порт вирусных белков к месту сборки, упаковка и сборка новых вирионов. Расщепление молекул предшественников ВИЧ ферментом — протеазой, после чего завершается сборка зрелых вирусов и они отпочковываются от клетки.

Для ВИЧ характерна высокая скорость репликации и, соответственно, большой оборот вирусных частиц: в среднем за сутки образуется и разрушается 1 млрд вирусных частиц. Из-за высокой скорости репликации вируса и большой частоты мутаций у одного и того же больного накапливается множество близких вариантов вируса, называемых псевдовидами. В результате естественного отбора преимущественно сохраняются псевдовида, приобретшие в результате мутаций устойчивость к антиретровирусным препаратам и факторам иммунной защиты, таким как нейтрализующие антитела и цитотоксические Т-лимфоциты.

## 2.2. Клеточные и «анатомические» сайты для ВИЧ

### Клеточные сайты

*CD4+Т-лимфоциты* являются основным местом репликации ВИЧ в организме инфицированного, что приводит к уменьшению численности этих клеток с течением заболевания.

*Причины гибели CD4-лимфоцитов.* Те механизмы, которые так или иначе можно связать с непосредственным присутствием ВИЧ в инфицированной CD4+Т-клетке, обычно называют прямыми, а способы уничтожения неинфицированных хелперов объединяют под именем непрямых механизмов. Лишь 1 % Т-клеток погибает, будучи инфицированными ВИЧ, гибель остальных 99 % происходит по другим причинам. Причины:

1. Истинное разрушение клетки за счет повреждения мембраны клетки.
2. Апоптоз инфицированных и неинфицированных CD4+клеток.
3. Образование синцития.
4. Разрушение CD4+Т-клеток под действием цитотоксических клеток.
5. Теория преждевременного строения иммунной системы.
6. Аутоиммунные реакции.
7. Анергия CD4+клеток.
8. Теория хоуминга.
9. «Суперантигены» ВИЧ.

*Дендритные клетки* являются основными антигенпрезентирующими клетками, так как они захватывают ВИЧ, экспрессируют на своей поверхности пептиды ВИЧ, транспортируют их в лимфоидные органы, где презентуют CD4+лимфоцитам. Считается, что сами по себе они менее восприимчивы к ВИЧ, чем CD4+, так как на их поверхности экспрессировано незначительное количество рецепторов для ВИЧ.

*Макрофаги* являются важнейшими клетками-мишенями для ВИЧ, так как инфицированные ВИЧ макрофаги обнаруживаются у пациентов неза-

висимо от того, получает пациент АРТ или нет. Макрофаги становятся первичной мишенью для ВИЧ и источником продукции новых вирионов на манифестных стадиях ВИЧ-инфекции.

*CD8+лимфоциты* становятся инфицированными ВИЧ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, это связано с экспрессией CD4+рецептора на активированных CD8+лимфоцитах.

*Естественные киллеры* (NK) восприимчивы к ВИЧ, поскольку экспрессируют рецептор CD4+ и CCR5, поэтому особенно чувствительны к М-тропным вариантам ВИЧ.

### **«Анатомические» сайты**

*Лимфоидная ткань*, ассоциированная со слизистыми оболочками, является первичным сайтом репликации ВИЧ уже в период острой инфекции, так как слизистые ЖКТ и других органов содержат около половины всех CD4+-лимфоцитов организма человека. Таким образом, наиболее значимые «потери» CD4+-лимфоцитов обнаруживается именно в слизистых уже в фазу острой инфекции и продолжается на протяжении хронической. Несколько позже подключаются другие периферические лимфоидные органы, и в первую очередь *лимфатические узлы*, что проявляется ранним возникновением персистирующей генерализованной лимфаденопатии у инфицированных пациентов. *Тимус и костный мозг* — первичные сайты лимфопоэза, с течением ВИЧ-инфекции характерна инволюция тимуса как у детей, так и взрослых. *ЦНС* — доказанный сайт репликации ВИЧ, поскольку из ткани мозга были выделены инфицированные ВИЧ макрофаги и глиальные клетки, кроме того, ВИЧ был изолирован из спинномозговой жидкости. *Урогенитальный тракт* — репликация ВИЧ была обнаружена в Т-лимфоцитах и макрофагах семенной жидкости и в эпителии почечных канальцев, эпителии цервикального канала.

### **2.3. Изменения клеточного иммунитета**

Нарушение клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных детей приводит к более тяжелому или рецидивирующему течению инфекций, в том числе ветряной оспы и опоясывающего лишая, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, микобактериальных инфекций и сальмонеллеза. По этой же причине у ВИЧ-инфицированных детей чаще возникают лимфомы и некоторые мягкотканые злокачественные новообразования. Кроме того, при нарушениях клеточного иммунитета страдает и гуморальный иммунитет.

Характерная черта ВИЧ-инфекции — снижение как абсолютного числа, так и относительного содержания Т-хелперов (лимфоцитов CD4). Основное нарушение как у детей, так и у взрослых — снижение секреции ИЛ-2 и интерферона  $\gamma$  в ответ на стимуляцию. Поскольку эти цитокины играют важную роль в запуске клеточного иммунного ответа, то снижение их секреции может приводить к нарушению этого звена иммунитета.

Цитотоксические Т-лимфоциты и Т-супрессоры (лимфоциты CD8) обладают направленной цитотоксической активностью в отношении инфицированных и опухолевых клеток и секретируют вещества, которые подавляют рост некоторых возбудителей. Кроме того, они отвечают за подавление иммунного ответа после того, как возбудитель будет уничтожен.

Повышенное число лимфоцитов CD8 может быть связано со снижением соотношения лимфоцитов CD4 и лимфоцитов CD8 (в норме оно больше 1), что может отмечаться еще до того, как произойдет значительное снижение лимфоцитов CD4. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции абсолютное число лимфоцитов CD8 может снижаться в результате лимфопении. Большинство лимфоцитов CD8 имеют фенотип активированных клеток или клеток памяти. У ВИЧ-инфицированных значительная часть лимфоцитов CD8 имеет фенотип клеток со сниженной способностью к пролиферации и готовых к апоптозу.

НК-клетки обеспечивают раннюю антигеннезависимую цитотоксичность против инфицированных и опухолевых клеток. У ВИЧ-инфицированных число НК-клеток меньше, чем у здоровых людей, и снижается по мере прогрессирования заболевания. Уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции как у детей, так и у взрослых выявляют снижение цитолитической активности НК-клеток и синтеза ими интерферона  $\gamma$ . Под действием цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15) *in vitro* функция НК-клеток восстанавливается, что указывает на возможную роль цитокинов в патогенезе нарушения их функции и на возможность восстановления их функции с помощью иммунотерапии.

При ВИЧ-инфекции нарушается секреция цитокинов моноцитами и дендритными клетками. ИЛ-12 — цитокин, секретируемый антигенпредставляющими клетками и стимулирующий клеточный иммунный ответ. При ВИЧ-инфекции механизмы регуляции синтеза ИЛ-12 нарушены, а его уровень снижен. Поскольку интерлейкин-12 стимулирует клеточный иммунитет, то снижение его продукции играет роль в нарушении клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции. В дендритных клетках у ВИЧ-инфицированных детей снижен синтез интерферона  $\alpha$  — важного компонента неспецифического иммунного ответа на инфекции. Возможно, что повышенные уровни факторов некроза опухолей  $\alpha$  и  $\beta$  в сыворотке способствуют развитию ВИЧ-кахексии, хотя больше данных за то, что они вызывают ВИЧ-энцефалопатию. У ВИЧ-инфицированных повышены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста  $\beta$ ). Нарушение соотношения цитокинов нарушает иммунный ответ.

#### **2.4. Изменения гуморального иммунитета**

Гуморальный иммунитет при ВИЧ-инфекции нарушается как у взрослых, так и (в большей степени) у детей. Уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции дети чаще болеют бактериальными инфекциями различной тяже-

сти. Вероятно, это связано с тем, что при ВИЧ-инфекции нарушается синтез антител против новых антигенов еще до того, как ребенок столкнется со многими важными возбудителями. У взрослых могут сохраняться В-клетки памяти против многих инфекций, образовавшиеся еще до ВИЧ-инфекции. При повторном контакте с возбудителем инфекции эти клетки могут вырабатывать защитные антитела, по крайней мере, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Гипергаммаглобулинемия — важное проявление ВИЧ-инфекции, особенно у детей. ВИЧ-1 не заражает В-лимфоциты, однако функция этих клеток при ВИЧ-инфекции заметно страдает, возможно, из-за прямого повреждающего действия вирусного белка gp120, нарушения баланса цитокинов и нарушения функции лимфоцитов CD4. У небольшого числа больных, как правило, на поздних стадиях болезни, возникает гипогаммаглобулинемия. Гораздо чаще происходит неспецифическая поликлональная активация В-лимфоцитов, приводящая к гипергаммаглобулинемии. У многих ВИЧ-инфицированных грудных детей к 6 месяцам повышается уровень IgG, особенно подклассов IgG1 и IgG2. Исследования В-лимфоцитов *in vitro* показали, что при ВИЧ-инфекции повышается спонтанная секреция иммуноглобулинов и пролиферация, но снижается секреция специфических иммуноглобулинов и пролиферация в ответ на известные антигены и специфичные для В-лимфоцитов митогены. Большинство В-лимфоцитов синтезируют поликлональные низкоаффинные антитела, не направленные против какого-либо определенного микроорганизма. Есть данные, что белок gp120 выступает как суперантиген для В-лимфоцитов, несущих особый тип варибельного участка тяжелой цепи иммуноглобулина, что приводит к чрезмерной стимуляции этих клеток. Повышенные уровни ИЛ-10 и ИЛ-15 также приводят к гипергаммаглобулинемии. Несмотря на гипергаммаглобулинемию, у ВИЧ-инфицированных детей имеется функциональная гипогаммаглобулинемия, поскольку у них снижен синтез специфических антител при первичном и вторичном иммунном ответе. Снижен гуморальный ответ как на Т-зависимые, так и на Т-независимые антигены.

## **ГЛАВА 3**

### **КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ**

#### **3.1. Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей**

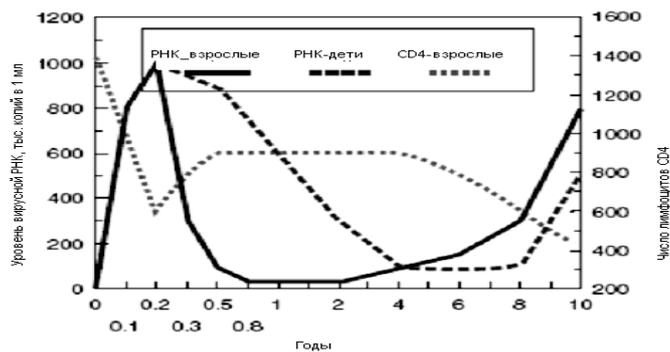
У детей ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у взрослых. Вероятно, это обусловлено незрелостью иммунной системы на момент заражения или наличием большого числа уязвимых к ВИЧ клеток-мишеней. У старших детей, заразившихся парентеральным путем, инфекция может протекать почти как у взрослых — с более поздним наступлением СПИДа

и смерти. У детей, заразившихся вертикальным путем, возможны два варианта течения инфекции. Примерно в 10–25 % случаев уже в первые месяцы жизни развиваются глубокий иммунодефицит, пневмоцистная пневмония, тяжелая энцефалопатия, органомегалия и множественные оппортунистические инфекции; без лечения большинство этих детей умирают, не дожив до двухлетнего возраста. Однако у большинства детей инфекция прогрессирует медленно и приводит к СПИДу в среднем через 6–9 лет. Скорость прогрессирования зависит от разных факторов, включая путь и время инфицирования, количество и фенотип вируса, общие с матерью типы HLA (способствующие репликации ускользающих штаммов) и другие иммуногенетические особенности.

Уже первые исследования четко показали, что дети с ранним появлением симптомов и СПИДа (на первом году жизни) живут меньше, чем дети, у которых симптомы появляются в более старшем возрасте. Возникла гипотеза, что раннее развитие СПИДа обусловлено внутриутробным заражением и, как следствие, сниженной способностью к эффективному иммунному ответу. Другие авторы отмечают, что ВИЧ-инфекция во внутриутробном периоде приводит к такому же типу недостаточности лимфоцитов, как врожденная патология тимуса. Поскольку время внутриутробного заражения нельзя четко установить, стали считать, что внутриутробное заражение имело место, если вирус у ребенка обнаружен в первые 48 ч после рождения, а заражение в родах — если вирус обнаружен на 8-е сутки после рождения и позже. В первые 2 дня жизни вирус обнаруживается примерно у 10–30 % ВИЧ-инфицированных детей. В большинстве исследований показано, что у этих детей раньше появляются симптомы и раньше наступает смерть, кроме того у них обнаруживается большее количество вируса, измеренное по клеточной провирусной ДНК, антигемии p24 и уровню РНК в плазме.

У детей с вертикальным путем передачи ВИЧ острой стадии ВИЧ-инфекции не наблюдается. Наиболее заметное различие между естественным течением ВИЧ-инфекции у взрослых и у детей с вертикальным путем передачи ВИЧ — это исключительно высокие уровни виремии у детей в первые месяцы жизни.

На первом году жизни уровень виремии резко снижается, и в последующие годы снижается медленнее. Примерно к 4–6-летнему возрасту уровень РНК ВИЧ стабилизируется на низком уровне. Взрослые достигают этого стабильного уровня (контрольной точки) через 6 мес после заражения. Устойчиво высокий уровень вирусной РНК в первые годы жизни приписывался как незрелости иммунного ответа, так и относительно повышенному числу клеток-мишеней (лимфоцитов CD4) в ходе быстрого роста организма. Последствия такого количественного различия чрезвычайно важны при рассмотрении естественного цикла развития вируса в плазме грудных детей. Как было показано в нескольких когортных педиатрических исследованиях, уровень вирусной нагрузки может служить независимым прогностическим фактором как для детей, так и для взрослых (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Типичная динамика вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4 для детей и взрослых**

Примечательно, что существует линейная зависимость между уровнем вирусной РНК в плазме и риском прогрессирования заболевания, которая не зависит от возраста. Например, для детей в возрасте 8 месяцев и 8 лет с одинаковым уровнем вирусной нагрузки 100 тыс. копий в 1 мл риск дальнейшего прогрессирования болезни будет одинаковым.

### 3.2. Классификация ВИЧ-инфекции у детей

Для клинического и диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами предложены различные классификации.

Классификация ВИЧ-инфекции у детей CDC 1994 г. наряду с клиническими категориями включает иммунологические критерии степени тяжести процесса.

В описании клинической категории применяется следующая номенклатура: N — отсутствие симптомов и признаков; A, B и C — соответственно умеренная, средней тяжести и тяжелая выраженность признаков и симптомов ВИЧ-инфекции. В категорию C включены все заболевания, характерные для СПИДа за исключением лимфоидной интерстициальной пневмонии и пульмонарной лимфоидной гиперплазии (ЛИП/ПЛГ), так как ряд исследований свидетельствует, что дети с этими состояниями имеют лучший прогноз по сравнению с детьми с другими СПИД-индикаторными заболеваниями.

Иммунологические категории основываются на определении иммуносупрессии по уровню CD4 Т-лимфоцитов (абсолютное число или процентное выражение). Выделяют следующие категории: 1 — отсутствие признаков иммуносупрессии, 2 — умеренная иммуносупрессия, 3 — тяжелая иммуносупрессия (таблица 1).

Таблица 1 — Классификации ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет (CDC, 1994 г.)

Иммунологические критерии	Клинические категории			
	N (без симптомов)	A (слабовыраженные симптомы)	B (умеренные клинические симптомы)	C (симптомы СПИДа)
Без иммуносупрессии	N 1	A 1	B 1	C 1
Умеренная иммуносупрессия	N 2	A 2	B 2	C 2
Тяжелая иммуносупрессия	N 3	A 3	B 3	C 3

*Клинические категории:*

*Категория N.* Нет клинической симптоматики.

*Категория A.* Слабо выраженная клиническая симптоматика

Дети с 2 или более ниже перечисленными состояниями:

- лимфоаденопатия (более 0,5 см в двух группах; билатерально — одна группа);
- гепатомегалия;
- спленомегалия;
- дерматит;
- паротит;
- повторные или рецидивирующие респираторные инфекции, синуситы, средний отит.

*Категория B.* Умеренная клиническая симптоматика

Дети имеют следующие состояния, относящиеся к ВИЧ-инфекции:

- анемию (менее 80 г/л), нейтропению (менее 1000 мм<sup>3</sup>), тромбоцитопению (менее 100 000 мм<sup>3</sup>) в течение 30 дней;
- бактериальный менингит, пневмонию, сепсис (единичный эпизод);
- кандидоз персистирующий более 2 мес у детей младше 6 месяцев;
- кардиомиопатию;
- цитомегаловирусную инфекцию, возникшую в возрасте младше 1 мес;
- стоматит, вызванный вирусом Herpes simplex (более 2 раз в течение 1 года);
- бронхит, пневмонию, эзофагит, вызванные Herpes simplex, возникшие в возрасте младше 1 месяца;
- Herpes zoster (2 и более эпизодов или 2 и более участка поражения);
- лимфоидную интерстициальную пневмонию или легочный лимфоидный гиперпластический комплекс;
- нефропатию;
- лихорадку длительностью более 1 мес;
- токсоплазмоз, возникший в возрасте младше 1 мес.

*Категория C.* Симптомы СПИДа (исключая лимфоидную интерстициальную пневмонию):

- серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие, не менее 2 раз за двухлетний период, подкрепленные гемокультурой, в виде септицемии, пневмонии, менингита, остеомиелита, абсцессов различных органов и полостей (исключая отит, поверхностный кожно-слизистый абсцесс, инфекцию, обусловленную кавакатетером);
- кандидозный эзофагит или легочный кандидоз (bronхов, трахеи, легких);
- кокцидиодомикоз диссеминированный;
- внелегочный криптококкоз;
- криптоспоридиоз или изоспороз с диареей более 1 мес;
- цитомегаловирусная болезнь у ребенка старше 1 мес, исключая изолированные поражения печени или лимфоузлов;

• энцефалопатии: наличие прогрессирующих симптомов более 2 месяцев при отсутствии других заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции:

а) задержка развития мозга или приобретенная микроэнцефалия, атрофия мозга, подтвержденная компьютерной томографией или ЯМР у ребенка старше 2 лет; нарушение интеллекта, подтвержденного нейрофизиологическими тестами;

б) приобретенные моторные нарушения (два или более): парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушение походки;

• *Herpes simplex* вирусная инфекция с кожно-слизистыми язвами, персистирующая более 1 мес, или бронхит, пневмония, или эзофагит у ребенка старше 1 мес;

• диссеминированный гистоплазмоз;

• саркома Капоши;

• первичная лимфома головного мозга;

• лимфома Беркитта;

• лимфома В-клеточная;

• туберкулез, диссеминированный или внелегочный;

• микобактериоз диссеминированный атипичный с поражением нескольких органов;

• микобактериумавиум-комплекс, или микобактериоз Канзаси диссеминированный;

• пневмоцистная пневмония;

• прогрессирующая лейкоэнцефалопатия;

• сальмонеллезная септицемия рецидивирующая;

• токсоплазмоз головного мозга у ребенка старше 1 мес;

• вастинг-синдром, при отсутствии заболеваний сходных с ВИЧ-инфекцией, объясняющий следующие симптомы:

а) стойкую потерю массы тела, более 10 % от должной;

б) хроническую диарею (не менее 2-кратный жидкий стул в течение 30 дней);

в) документированную лихорадку (более 30 дней), интермиттирующую или постоянную.

*Иммунологические критерии:*

Критерием иммуносупрессии является абсолютное или относительное (выраженное в %) количество CD<sup>4+</sup> Т-лимфоцитов (таблица 2).

Таблица 2 — Иммуносупрессия ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет (ВОЗ, 2006 г.)

Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита	Количество CD <sup>4+</sup> -лимфоцитов в зависимости от возраста			
	до 12 месяцев (%)	12–35 месяцев (%)	36–59 месяцев (%)	Старше 5 лет (%)
Незначительный	> 35	> 30	> 25	> 500
Умеренный	30–35	25–30	20–25	350–499
Выраженный	25–29	20–24	15–19	200–349
Тяжелый	< 25	< 20	< 15	< 200 (или < 15 %)

Согласно классификации CDC (1994 г.), если ребенок получил однажды классификационный код, данный классификационный код не может быть изменен на менее тяжелый, невзирая на улучшение клинического или иммунологического статуса в результате проведенной антиретровирусной терапии.

Понятие «ВИЧ-экспонированный ребенок» — ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной женщиной, ВИЧ-статус которого не определен и имеет приставку E перед соответствующим классификационным кодом. Все ВИЧ-экспонированные дети являются позитивными на антитела к ВИЧ, в связи с трансплацентарной передачей антител от матери к плоду во время беременности.

Классификация ВИЧ-инфекции у детей до 15 лет (ВОЗ, 2006 г.) включает только клинические стадии и используется, когда мы не знаем уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (таблица 3).

Таблица 3 — Клиническая классификация ВИЧ инфекции у детей до 15 лет (ВОЗ, 2006 г.)

<i>I клиническая стадия</i>
— бессимптомное течение — персистирующая генерализованная лимфоаденопатия
<i>II клиническая стадия</i>
— гепатоспленомегалия — зудящая папулезная сыпь — контагиозный моллюск с обширными высыпаниями — онихомикоз — рецидивирующие язвы во рту — линейная эритема десен — ангулярный хейлит — увеличение окоушных слюнных желез — опоясывающий лишай — бессимптомная лимфоидная интерстициальная пневмония — рецидивирующие или хронические инфекции лор-органов (средний отит, оторея, синусит)
<i>III клиническая стадия</i>
— умеренные необъяснимые нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению — необъяснимая хроническая диарея (14 суток и более) — необъяснимая персистирующая лихорадка (перемежающая или постоянная, больше месяца) — кандидоз рта (у детей старше 2 месяцев) — волосатая лейкоплакия рта — острый некротизирующий язвенный гингивит или периодонтит — линейная гиперплазия десен — тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония — обширные сливные кондиломы — гигантский обезображивающий контагиозный моллюск — хроническое поражение легких, обусловленных ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы — клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония — необъяснимая анемия (гемоглобин менее 8 г %) или нейтропения (менее 500/мкл) — необъяснимая тромбоцитопения (менее 50000/мкл) длительностью более 1 месяца
<i>IV клиническая стадия</i>
— необъяснимая тяжелая кахексия или выраженные нарушения питания, плохо поддающиеся стандартному лечению

- рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, кроме пневмонии (например, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит)
- пневмоцистная пневмония
- хроническая ВПГ-инфекция (герпес губ и полости рта или кожи длительностью более месяца)
- внелегочной туберкулез
- саркома Капоши
- кандидозный эзофагит
- токсоплазменный энцефалит (кроме новорожденных)
- ВИЧ-энцефалопатия
- ЦМВ-инфекция (ретинит или инфекция внутренних органов, кроме печени, селезенки и лимфоузлов), развившаяся у ребенка старше 1 месяца
- внелегочной криптококкоз, например менингит
- любой диссеминированный эндемичный микоз (например внелегочной гистоплазмоз, кокцидиоидоз, пенициллиоз)
- криптоспориоз
- изоспориаз
- диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями
- кандидоз трахеи, бронхов или легких
- висцеральный герпес
- приобретенный прямокишечный свищ, обусловленный ВИЧ-инфекцией
- лимфома ЦНС или В-клеточная лимфома
- ВИЧ-кардиомиопатия или ВИЧ-нефропатия
- лейомиосаркома или другие ВИЧ-ассоциированные солидные опухоли

### 3.3. Признаки врожденной ВИЧ-инфекции

Клиническая картина врожденной ВИЧ-инфекции зависит от стадии онтогенеза, на которой произошло проникновение вируса (внутриутробное заражение), и от возраста ребенка в случае постнатального заражения.

У части ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным инфицированием клинические проявления возникают рано, заболевание прогрессирует быстро — уже на первом году жизни. У другой части ВИЧ-инфицированных детей манифестация наступает позже, симптомы СПИДа не регистрируются до школьного или даже подросткового возраста. Масса и длина тела при рождении у ВИЧ-инфицированных детей чаще всего находится в пределах нормальных показателей, не отличается от параметров здоровых детей. Существенное отставание в весе у ВИЧ-инфицированных детей без АРТ проявляется к двум годам, к восьми — десяти годам дефицит массы тела составляет в среднем 7,5 кг. Отставание в росте у ВИЧ-инфицированных детей наиболее выражено к десяти годам жизни и дефицит составляет в среднем 7 см. Выраженное отставание в росте ассоциируется с высоким риском ранней летальности и является маркером прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Влияние ВИЧ на плод проявляется задержкой темпов развития и созревания плода, наличием дисморфного синдрома (ВИЧ-эмбриопатии). Характерно развитие ранних метаболических и неврологических нарушений, что в целом проявляется *синдромом ранней дизадаптации новорожденного* (метаболический ацидоз, гипогликемия, гипертермия, приступы апноэ дыхательные расстройства, гематологические нарушения, ДВС-синдром).

*Синдром ВИЧ-эмбриопатии* включает микроцефалию, задержку роста, гипертелоризм, широкие глазные щели, широкий плоско выступающий лоб, треугольный выпирающий желобок верхней губы, голубые склеры, косоглазие, косолапость, незаращение верхней губы, ярко-красную кайму губ. Однако следует отметить, что на плод ВИЧ-инфицированных женщин вредное влияние очень часто оказывают и другие факторы (наркотики, алкоголь, различные заболевания и др.), поэтому специфичность ВИЧ-эмбриопатии сомнительна.

В постнатальный период ВИЧ-инфекция проявляет себя длительной лихорадкой, увеличением лимфоузлов, гепатоспленомегалией, диареей, пятнисто-папулезной сыпью на коже, геморрагическим синдромом, обусловленным тромбоцитопенией, поражением легких, неврологической симптоматикой.

Наиболее частыми оппортунистическими инфекциями у детей с внутриутробной передачей ВИЧ являются врожденная цитомегаловирусная, герпетическая и токсоплазменная, криптококковая инфекции, туберкулез, гистоплазмоз. Оппортунистические инфекции у новорожденных протекают более злокачественно, чем у взрослых.

### **3.4. Оппортунистические инфекции**

**Оппортунистические инфекции** (от лат. *opportunus* — «выгодный», «удобный») — это инфекции, манифестно проявляющие себя в особых, благоприятных для своего развития условиях, например, в условиях Т-клеточного иммунодефицита, развивающегося при ВИЧ-инфекции, характеризуются более тяжелым течением, склонностью к рецидивированию и генерализации, часто плохо поддаются стандартной терапии.

Большинство возбудителей оппортунистических инфекций являются условно-патогенными. Те оппортунистические инфекции, которые сопровождают стадию СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов называют СПИД-ассоциируемыми, или СПИД-индикаторными.

Клиническая картина ВИЧ-инфекции у детей имеет свои отличительные особенности. Наиболее частыми оппортунистами являются инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, Эпштейн-Барра, грибами рода *Candida*. Клинической особенностью ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста является высокая частота тяжелых бактериальных инфекций. Для детей не характерны такие заболевания, как криптоспоридиоз, микоплазмоз. Опухолевые процессы у ВИЧ-инфицированных детей возникают редко; у детей старшего возраста могут наблюдаться В-лимфомы (типа Беркитта), крайне редко - саркома Капоши. У большинства детей отмечаются признаки поражения ЦНС, что является особенностью течения ВИЧ-инфекции у детей. Основные проявления ВИЧ-инфекции у детей представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Проявления ВИЧ-инфекции у детей

Проявления	Критерии
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия	Один или более узлов имеют размеры более 0,5 см и существуют 3 месяца и более (особенно значимы лимфоузлы подмышечной ямки)
Персистирующий или рецидивирующий оральный кандидоз	Длится 2 месяцев и более или рецидив после курса лечения
Персистирующая гепатомегалия	Увеличение печени, регистрируемое 3 месяца и более
Персистирующая спленомегалия	Увеличение селезенки, регистрируемое 3 месяца и более
Персистирующая диарея	Стул 3 раза в день в течение более 1 месяца
Лихорадка	Температура тела 38 °С в течение 4 недель и более, 2 и более эпизодов лихорадки неясной этиологии
Персистирующее увеличение слюнных желез	В течение 3 месяцев и более
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл 2 раза и более
Серьезные бактериальные инфекции	2 и более эпизодов обострения или хронизации инфекции (более 30 дней, независимо от терапии)
Отставание в развитии	Прогрессирующая гипотрофия, энцефалопатия
Кардиомиопатия	Симптомы сердечной недостаточности и (или) патология при эхокардиография
Нефропатия	Нефротический синдром (протеинурия, гипоальбуминемия)
Эмбриофетопатия	Задержка внутриутробного развития по диспластическому типу, микроцефалия, черепно-лицевой дисморфизм

Наиболее частые проявления, согласно ВОЗ, при подозрении на симптоматическую ВИЧ-инфекцию:

- 1) рецидивирующая пневмония;
- 2) длительная диарея;
- 3) хронический отит;
- 4) дефицит массы тела;
- 5) орофарингеальный кандидоз;
- 6) паротит неустановленной этиологии;
- 7) генерализованное увеличение лимфатических узлов.

### 3.5. Поражение дыхательной системы

Респираторный тракт при ВИЧ-инфекции является одной из главных мишеней для оппортунистических инфекций. Клетки респираторного тракта не инфицируются непосредственно ВИЧ, так что легочная патология при ВИЧ-инфекции является вторичной.

#### Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) (возбудитель *Pneumocystis jiroveci*, относится к грибам) — одна из самых частых оппортунистических инфек-

ций у ВИЧ-инфицированных детей. Инфекция развивается в 40–50 % случаев и является наиболее типичным СПИД-индикаторным заболеванием у детей в возрасте 3–6 мес. ПЦП — одна из основных причин смерти у ВИЧ-инфицированных детей на первом году жизни (от нее умирают 50–60 % младенцев с диагнозом СПИДа). Первичное инфицирование пневмоцистой происходит в раннем детском возрасте, считается, что 2/3 детей к возрасту 2–3 лет уже инфицированы. Пневмоцисты распространяются воздушно-капельным путем. Заболевание возникает в результате первичного инфицирования или реактивации латентной инфекции.

ПЦП проявляется развитием интерстициального процесса в легких, что клинически манифестирует тахипноэ, одышкой, сухим частым кашлем, гипоксемией и невысокой лихорадкой. Различают 3 клинико-гистологические стадии болезни:

*Отечная стадия* длится 7–10 дней. У больных появляется сухой кашель и одышка при физической нагрузке, затем в покое. Интоксикация умеренная, температура нормальная или субфебрильная, в легких — ослабленное дыхание.

*Ателектатическая стадия* длится до 4 недель. Характерна резкая одышка, навязчивый кашель со скудной, вязкой, редко пенистой мокротой, вздутие грудной клетки. Повышение температуры необязательно, но может быть до субфебрильных цифр. При аускультации выслушивается жесткое и (или) ослабленное дыхание.

Эмфизематозная стадия характеризуется некоторым улучшением состояния больных, уменьшением одышки. На этой стадии имеются эмфизематозные лобулярные вздутия и возможно разрушение альвеолярных перегородок с развитием пневмоторакса.

На рентгенограмме грудной клетки в первые дни болезни изменений обычно нет или повышена прозрачность легочных полей. В последующем развиваются «интерстициальные изменения» в виде неинтенсивного затемнения легочных полей с сохранением светлых полосок бронхов, что формирует сетчатый рисунок. Затемнение легочных полей обычно распространяется от корней легких к периферии (билатеральные перикорневые диффузные инфильтраты), верхушки легких могут оставаться прозрачными даже на поздних стадиях. Иногда появляется небольшой плевральный выпот. Диагноз ПЦП может быть установлен клинико-рентгенологически (без лабораторного подтверждения), что позволяет рано начать специфическое лечение и в последующем подтвердить диагноз *ex juvantibus*. Вместе с тем, «золотым стандартом» диагностики ПЦП у детей считается выявление возбудителя при микроскопии лаважной жидкости, полученной при бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), или при микроскопии индуцированной мокроты. С целью выявления возбудителя БАЛ можно провести в том числе и в течение первых 48 ч после начала специфического лечения, когда метод еще сохраняет высокую чувствительность. Возбудителя обнаруживают при окрашивании мазков по Романовскому-Гимзе, по Гомори. Используются моноклональные непрямые тест-системы,

иммунофлюоресценция, ПЦР-диагностика. В общем анализе крови выявляется гипохромная анемия, гиперлейкоцитоз до  $50 \times 10^9$ , эозинофилия. В биохимическом анализе крови повышена активность ЛДГ.

У детей с ВИЧ-инфекцией на фоне возрастающего иммунодефицита ПЦП быстро прогрессирует, стремительно нарастает дыхательная недостаточность. Поэтому для всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (как для детей с подтвержденным диагнозом вертикально приобретенной ВИЧ-инфекции, так и для ВИЧ-экспонированных детей, находящихся в процессе диспансерного наблюдения), обязательным является проведение первичной профилактики пневмоцистной пневмонии, которую необходимо начинать с первого месяца жизни ребенка, ориентируясь на клинические признаки иммунодефицита, уровень CD4+-Т-лимфоцитов (таблица 5). При неизвестном уровне CD4+-лимфоцитов профилактика пневмоцистной пневмонии проводится больным с ВИЧ-инфекцией в стадии преСПИД при наличии легочной патологии, а также всем больным в стадии СПИД.

Таблица 5 — Критерии назначения и отмены медикаментозной профилактики ПЦП

Профилактика		Критерии начала	Критерии отмены
Первичная профилактика	ВИЧ-экспонированные дети, ВИЧ-инфицированные дети первого года жизни	От момента отмены медикаментозной АРВ профилактики (2–6 недель жизни), или от 5-го дня жизни (если по каким-либо причинам новорожденному не начато проведение медикаментозной АРВ профилактики)	В возрасте 6 месяцев при условии отсутствия клинических признаков начального иммунодефицита (нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие лимфаденопатии, спленомегалии, гематологических проявлений и клинической симптоматики поражения барьерных органов — частых рецидивирующих инфекций дыхательного, мочевого тракта и кожи), в возрасте 6–12 месяцев рекомендуется возобновление профилактики при каждом эпизоде респираторной инфекции на время ее острых проявлений; или при исключении диагноза ВИЧ-инфекции у ВИЧ-экспонированного ребенка независимо от возраста
	ВИЧ-инфицированные дети старше 1 года	Количество CD4-лимфоцитов соответствует тяжелой иммуносупрессии по ВОЗ: < 25 % для детей до года, < 20 % для детей 1–3 лет и < 15 % для детей старше 3 лет	Восстановление иммунитета на фоне АРТ: количество CD4-лимфоцитов > 15 % (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев)
Вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)		Выздоровление после перенесенной ПЦП	Восстановление иммунитета на фоне АРТ: количество CD4-лимфоцитов > 15 % (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев)

Препаратом выбора для проведения профилактики и лечения ПЦП является **триметоприм/сульфаметоксазол** (ТМП/СМК, ко-тримоксазол). При неэффективности ТМП/СМК или аллергии на него переходят на альтернативную схему (таблица 6). При неэффективности ТМП/СМК решают вопрос о проведении повторного БАЛ или биопсии легкого.

При ПЦП тяжелой или средней тяжести (то есть при выраженной одышке) для уменьшения отека интерстиция назначают глюкокортикостероиды: преднизолон 2 мг/кг/сутки внутрь в течение 1 недели, 1 мг/кг/сутки в течение 1 недели, 0,5 мг/кг/сутки в течение 1 недели.

Таблица 6 — Схемы медикаментозной профилактики и лечения ПЦП

Область применения	Основная схема	Альтернативная схема (препараты второго ряда)
Профилактика	<b>ТМП/СМК</b> 5/25 мг/кг/сутки (дети < 6 месяцев — 20/100 мг, от 6 месяцев до 5 лет — 40/200 мг, 6–14 лет — 80/400 мг, >14 лет — 160/800 мг) внутрь в 1–2 приема ежедневно	<b>Дапсон</b> (детям старше 1 месяца) 2 мг/кг (max 100 мг) в один прием внутрь ежедневно или 4 мг/кг (max 200 мг) в один прием внутрь 1 раз в неделю
Лечение	<b>ТМП/СМК</b> (15–20)/(75–100) мг/кг/сутки внутривенно в 2 введения (с последующим переходом на прием внутрь после разрешения явлений острой пневмонии детям с легким или средней тяжести течением болезни, у которых нет нарушений всасывания и поноса); продолжительность терапии — 21 день	При непереносимости или отсутствии эффекта от лечения ТМП/СМК в течение 5–7 дней возможен переход на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>дапсон</b> 2 мг/кг (max 100 мг) плюс ТМП 15 мг/кг внутрь ежедневно, или</li> <li>• <b>примахин</b> 0,3 мг/кг внутрь (максимально 30 мг) плюс клиндамицин 10 мг/кг внутрь (максимально 300–450 мг) или внутривенно (максимально 600 мг) ежедневно, хотя данные о клинической эффективности этой схемы у детей ограничены;</li> <li>• продолжительность терапии — 21 день</li> </ul>

### Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

Заражение цитомегаловирусом может произойти через кровь, мочу, слюну, слезную жидкость, грудное молоко, фекалии и выделения из половых путей. Ребенок может заразиться от инфицированной матери внутриутробно, во время родов и в постнатальном периоде. Детям более старшего возраста инфекция обычно передается через слюну или мочу. У подростков и молодых людей распространенность антител к цитомегаловирусу коррелирует с половой активностью. ЦМВ является условно-патогенным вирусом, который после инфицирования ребенка переходит в стадию латенции и пожизненно сохраняется в организме. В условиях Т-клеточного иммунодефицита при СПИДе ЦМВ может реактивироваться и вызывать

поражения. Реактивация ЦМВ происходит почти исключительно при глубоко иммунодефиците (когда количество CD4-лимфоцитов  $< 5\%$ , или  $< 50$  клеток/мкл для детей 6 лет и старше).

Цитомегаловирус вызывает следующие клинические синдромы: пневмонию, ретинит, колит, эзофагит, гастрит, энцефалит, полирадикулопатию, гепатит и аденалит. У взрослых чаще всего встречается цитомегаловирусный ретинит (в 50–80 % случаев), за ним следуют колит и пневмония. У детей на долю цитомегаловирусной инфекции приходится 8–10 % всех СПИД-индикаторных заболеваний, ретинитом проявляется только четверть случаев цитомегаловирусной инфекции, остальные 75 % представлены гепатитом, колитом, пневмонией и энцефалитом. При аутопсии признаки цитомегаловирусной инфекции находят у четверти детей, у которых хотя бы однажды цитомегаловирус был выделен из крови или мочи.

Легочная форма цитомегаловирусной инфекции проявляется упорным, мучительным, коклюшеподобным кашлем и одышкой смешанного характера. Заболевание сопровождается продолжительной лихорадкой, общей слабостью, анорексией, ночными потами, миалгией и артралгией. Отмечается цианоз и «мраморность» кожных покровов. При поражении легких цитомегаловирусом воспалительный процесс локализуется преимущественно в интерстициальной ткани. Развивается интерстициальная пневмония, для которой характерно затяжное течение, быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность, обструктивный синдром. Общее состояние может быть относительно нетяжелым, температура тела субфебрильной. Повышение температуры свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Течение процесса волнообразное, длительное. При рентгенологическом исследовании обнаруживается двусторонняя инфильтрация интерстиция, преимущественно в нижних долях, иногда обнаруживаются кисты и эмфизема. В периферической крови отмечается тромбоцитопения, лейкопения, появляются атипичные мононуклеары.

К сожалению, отсутствуют специфические лабораторные маркеры реактивации ЦМВ-инфекции (можно только определить факт инфицирования организма ЦМВ). Для выявления больных с высоким риском развития цитомегаловирусной инфекции пытаются применять различные диагностические методы, в частности определение антигена pp65 цитомегаловируса, качественную и количественную ПЦР, гибридизацию ДНК. В целом, все эти методы позволяют обнаружить цитомегаловирусную инфекцию за 3–6 месяцев до развития клинических синдромов. Для определения в крови антигена pp65 (матриксного белка цитомегаловируса) нейтрофилы окрашивают моноклональными антителами. Клетки пропускают через проточный цитофлюориметр, а результаты исследования выражают как число окрашенных клеток на каждые 50 000 или 200 000 клеток. Выявление вирусной ДНК в плазме с помощью ПЦР — более чувствительный метод, чем выделение цитомегаловируса из крови или мочи в культуре клеток. Качественная ПЦР, по-видимому, обладает наибольшей чув-

ствительностью при выявлении больных с высоким риском развития цитомегаловирусной инфекции (включая ретинит), то есть больных с концентрацией вирусной ДНК в плазме выше 100–1000 копий в 1 мл. Также используется выделение цитомегаловируса в культуре клеток и (или) биопсии (патогномичным признаком цитомегаловирусной инфекции служат внутриядерные включения, расположенные эксцентрично и окруженные зоной просветления, из-за чего пораженная клетка напоминает совиный глаз; встречаются также мелкие зернистые включения в цитоплазме). Для постановки диагноза цитомегаловирусной пневмонии нужно исключить пневмонию другой этиологии, выделить цитомегаловирус из легочной ткани или бронхиального секрета и обнаружить гистологические признаки цитомегаловирусной инфекции (клетки с внутриядерными включениями). Если же состояние больного не позволяет провести ему биопсию, лечение назначают в случае прогрессирующего поражения легких и отсутствия в легких других патогенных микроорганизмов.

Первичная профилактика ЦМВ-инфекции у детей не проводится. Восстановление иммунитета на фоне АРТ ведет к подавлению реактивации ЦМВ. У ЦМВ-серопозитивных ВИЧ-инфицированных подростков с количеством CD4 лимфоцитов < 50 клеток/мкл можно проводить первичную профилактику ганцикловиром или валганцикловиром внутрь. Однако нужно учитывать следующее: эти препараты могут вызывать нейтропению и анемию, данные об их эффективности противоречивы, увеличение выживаемости не доказано, существует риск развития лекарственной устойчивости и стоят препараты дорого. Валганцикловир обладает лучшей биодоступностью при приеме внутрь и меньшими побочными эффектами в сравнении с ганцикловиром, но в настоящее время нет утвержденных рекомендаций по дозированию у детей (таблица 7).

Таблица 7 — Схемы медикаментозной профилактики и лечения ЦМВ-инфекции

Область применения	Основная схема	Альтернативная схема (препараты второго ряда)
Первичная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Валганцикловир</b> подросткам 900 мг 2 раза в сутки внутрь на 21 день, затем поддерживающая дозировка 900 мг 1 раз в сутки внутрь на 3-6 месяцев</li> </ul>	
Лечение ЦМВ-ретинита или диссеминированных поражений	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ганцикловир</b> 5 мг/кг (максимально до 7,5 мг/кг) внутривенно каждые 12 часов 7 суток, затем однократно в сутки 14–21 день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Фоскарнет</b> 60 мг/кг внутривенно каждые 8 часов 14–21 день</li> </ul>
Вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ганцикловир</b> 5 мг/кг внутривенно однократно в сутки ежедневно, или</li> <li>▪ <b>Валганцикловир</b> подросткам 900 мг 2 раза в сутки внутрь на 21 день, затем поддерживающая дозировка 900 мг 1 раз в сутки внутрь на 3–6 месяцев</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ганцикловир</b> по 30 мг/кг внутрь 3 раза в сутки ежедневно</li> </ul>

**Туберкулез.** ВИЧ-инфекция повышает восприимчивость к *Mycobacterium tuberculosis* и риск быстрого прогрессирования туберкулеза.

Основной возбудитель туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*. Помимо этой бактерии в комплекс *Mycobacterium tuberculosis* входят *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. microti* (возбудитель туберкулеза у грызунов) и *M. africanum* (редкая разновидность туберкулеза, эндемичная для Африки). Человек — единственный хозяин *M. tuberculosis*. Туберкулез передается от человека к человеку воздушно-капельным путем. Больной туберкулезом легких или гортани выделяет капельные частицы при разговоре, кашле или чихании.

Как и у взрослых, клиническое течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей зависит от стадии ВИЧ-инфекции. У детей на ранней стадии ВИЧ-инфекции, когда функция иммунной системы сохранена, туберкулез протекает так же, как и у детей, не инфицированных ВИЧ. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и снижения иммунитета повышается риск развития диссеминированных форм туберкулеза; развиваются туберкулезный менингит, милиарный туберкулез и генерализованный туберкулезный лимфаденит.

У детей младше 5 лет заболевание сопровождается интерстициальной пневмонией и увеличением средостенных и прикорневых лимфатических узлов, приводящим к развитию ателектазов. У ВИЧ-инфицированных детей чаще наблюдаются клинические проявления, в том числе лихорадка и кашель. Кроме того, у них чаще обнаруживается атипичная клиническая картина (изолированное увеличение прикорневых лимфоузлов, поражение нескольких долей легких и диффузная интерстициальная инфильтрация). При гиперергической реакции на антигены микобактерий наблюдается резкое увеличение прикорневых и средостенных лимфоузлов, что часто приводит к компрессии бронхов и сегментарным ателектазам. В очаге поражения могут одновременно наблюдаться ателектаз и инфильтрация. Реже лимфаденопатия приводит к эмфиземе сегмента, доли или всего легкого. У детей старшего возраста и у взрослых развитие первичного туберкулезного комплекса обычно сопровождается плевральным выпотом, однако у детей младше 5 лет он встречается редко.

Легочные проявления туберкулеза у подростков могут напоминать картину первичного туберкулеза у детей младшего возраста, однако чаще в этой возрастной группе наблюдается хроническое поражение верхних долей легких с образованием каверн. У детей младшего возраста и у ВИЧ-инфицированных повышен риск гематогенной диссеминации с развитием милиарного туберкулеза. Если лечение не проводится, через несколько недель после гематогенной диссеминации обычно развивается менингит.

Примерно у 25 % случаев больных детей развивается внелегочный туберкулез. Излюбленная локализация внелегочной инфекции — шейные и поднижнечелюстные лимфоузлы. Клинически это проявляется безболезненным лимфаденитом со скудными системными проявлениями. Другие формы внелегочного туберкулеза включают костно-суставной туберкулез и изредка — поражение глаз, среднего уха, ЖКТ и почек.

Возможности диагностики туберкулеза у детей, и в особенности у ВИЧ-инфицированных, ограничены. При туберкулезе легких результат микроскопии мазка мокроты обычно отрицательный. У детей туберкулез диагностируется на основании результатов тщательного физикального исследования и оценки динамики физического развития, изменений на рентгенограммах грудной клетки, результатов туберкулиновых проб и семейного анамнеза по туберкулезу. Важное значение имеют данные о вакцинации и ревакцинации БЦЖ. Выделение *M. tuberculosis* проводят простой бактериоскопией мазка, окрашенного по Цилю-Нельсону, бактериологическим методом (в качестве стандартной применяется среда Левенштейна-Йенсена, рост колоний обычно появляется на 3–4 недели, но отрицательный результат выдается через 3 месяца). В настоящее время появились автоматизированные системы для обнаружения микобактерий и определения их лекарственной чувствительности (ВАСТЕС), в основе радиометрический метод, когда в жидкую питательную среду добавляется меченая  $C^{14}$  пальмитиновая кислота, а выделение микобактериями радиоактивного углерода улавливается специальными датчиками. Также используется ПЦР, ИФА. В качестве патологического материала используется кровь, мокрота, лаважная жидкость, плевральный или перикардиальный биоптаты, СМЖ, аспират из лимфатических узлов, экссудаты из полостей суставов, плевральной, брюшной, перикардиальной. При подозрении на легочной туберкулез у детей менее 5 лет при невозможности получить пробы мокроты ВОЗ рекомендует использовать для диагностики смывы из желудка, полученные с помощью назогастрального зонда в течение трех дней подряд в утренние часы.

Лечение и профилактика туберкулеза представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 — Профилактика туберкулеза у детей

Возбудитель	Показания	Основная схема профилактики	Альтернативная схема профилактики
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> изониазид чувствительная	Туберкулиновый тест $\geq 5$ мм или появление впервые положительного теста при отсутствии лечения: или контакт с больным активным туберкулезом вне зависимости от результата туберкулинового теста	<b>Изониазид</b> 10–15 мг/кг/сут (максимально 300 мг) внутрь ежедневно в течение 9 мес, или 20–30 мг/кг/сут (максимально 900 мг) внутрь 2 раза в неделю в течение 9 мес	<b>Рифампицин</b> 10–20 мг/кг/сут (максимально 600 мг) внутрь ежедневно в течение 4–6 мес
Изониазид устойчивая	То же; высокая вероятность инфицирования изониазид устойчивым штаммом	<b>Рифампицин</b> 10–20 мг/кг/сут (максимально 600 мг) внутрь ежедневно в течение 4–6 мес	
Полирезистентная (к изониазиду и рифампицину)	То же; высокая вероятность инфицирования полирезистентным штаммом	Выбор препаратов и схемы терапии в зависимости от чувствительности выделенной от пациента флоры	

Таблица 9 — Лечение туберкулеза у детей

Возбудитель	Лечение и вторичная профилактика поражений	Основная схема	Альтернативная схема
M. tuberculosis	Лечение	<p><i>Начальная фаза терапии (8 недель):</i>  <b>изониазид</b> 10–15 мг/кг/сутки (максимально 300 мг) внутрь однократно в сутки плюс <b>рифампицин</b> 10–20 мг/кг/сутки (максимально 600 мг) внутрь однократно в сутки плюс <b>пиразинамид</b> 20–40 мг/кг/сутки (максимально 2г) внутрь однократно в сутки плюс <b>этамбутол</b> 15–20 мг/кг/сутки (максимально 1 г) внутрь однократно в сутки;  <i>продолжение лечения при чувствительности к изониазиду:</i>  <i>а) постоянный режим:</i>  <b>изониазид</b> 10–15 мг/кг/сутки (максимально 300 мг) внутрь однократно в сутки плюс <b>рифампицин</b> 10–20 мг/кг/сутки (максимально 600 мг) внутрь однократно в сутки,  <i>или б) прерывистый режим:</i>  <b>изониазид</b> 20–30 мг/кг/сутки (максимально 900 мг) внутрь однократно в сутки 2–3 дня в неделю плюс <b>рифампицин</b> 10–20 мг/кг/сутки (максимально 600 мг) внутрь однократно в сутки 2–3 дня в неделю;  <i>продолжительность терапии:</i>  при легочном туберкулезе — 9 месяцев для ВИЧ-инфицированных детей (6 месяцев для ВИЧ-негативных), при внелегочном туберкулезе — 12 месяцев</p>	<p><i>Альтернативные препараты:</i>  для рифампицина — <b>рифамбутин</b> 10–20 мг/кг/сутки (максимально 300 мг) внутрь однократно в сутки ежедневно (при прерывистом режиме та же дозировка);  для этамбутола — <b>стрептомицин</b> 20–40 мг/кг/сутки (максимально 1 г) внутримышечно однократно в сутки (при прерывистом режиме дозировка 20 мг/кг/сутки); <b>этионамид</b> 15–20 мг/кг/сутки (максимально 1 г) внутрь на 2–3 приема при менингите;  <i>при резистентности к изониазиду:</i>  отменить изониазид, назначаются рифампицин плюс пиразинамид плюс этамбутол (этамбутол может быть заменен на этионамид или стрептомицин при чувствительности к ним);  <i>при резистентности к рифампицину:</i>  отменить рифампицин, назначаются изониазид плюс пиразинамид плюс этамбутол плюс стрептомицин на первые 2 месяца, затем прием в постоянном режиме изониазид плюс пиразинамид плюс этамбутол до завершения 12-месячного курса;  <i>при полирезистентности:</i>  выбор препаратов и схемы терапии в зависимости от чувствительности выделенной от пациента флоры;  <i>продолжительность терапии:</i>  при резистентности к одному из препаратов — 12 месяцев, при полирезистентности — 12–24 месяца</p>

**Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями (МАС-комплекс, *Mycobacterium avium complex*).** Эти инфекции развиваются почти исключительно при глубоком иммунодефиците (когда количество CD4 лимфоцитов  $< 5\%$ , или  $< 50$  клеток/мкл для детей 6 лет и старше). В 90 % случаев возбудителем является комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* (МАС-комплекс), реже возбудителями являются *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. geveanse*. *M. avium-intracellulare* — условно-патогенные микроорганизмы, которые обычно обнаруживаются в почве и воде. Наиболее частый источник заражения — загрязненная вода. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза у детей составляет 6 месяцев.

Клинические симптомы диссеминированной инфекции, вызванной *M. avium-intracellulare*, обычно неспецифичны: длительный кашель с небольшим количеством вязкой, густой мокроты, боли в грудной клетке, кровохарканье, нарастающая одышка, длительная лихорадка, прогрессирующая потеря веса, ночные поты, слабость, анемия (угнетение кроветворения), появление абсцессов в местах инъекций, артралгии, поражение кожи и подкожной клетчатки, хронические желудочно-кишечные нарушения (обычно диарея разной выраженности).

Очаговые инфекции встречаются гораздо чаще, в частности, гнойный лимфаденит. Локализация лимфаденита может быть любой, наблюдались абсцессы шейных, паховых и брюшных лимфоузлов, в некоторых случаях с образованием свищей. Лимфаденит нередко принимает затяжное течение. В число распространенных очаговых инфекций входят также поражения кожи, остеомиелит и гнойный артрит.

Поставить диагноз путем микроскопического исследования окрашенных мазков мокроты нельзя, так как МАС не отличается по внешнему виду от *M. tuberculosis* или других атипичных микобактерий. Диагноз микобактериозов может быть поставлен только путем выделения возбудителя не столько из мокроты (при выявлении кислотоустойчивых бактерий в мокроте или бронхоальвеолярной лаважной жидкости необходимо в первую очередь исключение туберкулеза), сколько из других материалов (кровь, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы). Получение возбудителя из культуры кала скорее указывает на колонизацию, чем на болезнь. В крови обнаруживается повышение активности щелочной фосфатазы. Эту инфекцию следует исключить и при появлении анемии или общих симптомов. Цитопения, особенно анемия, нередко указывает на поражение костного мозга.

Критерий начала первичной профилактики — наличие глубокого иммунодефицита: для детей старше 6 лет при количестве CD4 лимфоцитов  $< 50$  клеток/мкл, для детей 2–6 лет  $< 75$  клеток/мкл, 1–2 лет  $< 500$  клеток/мкл, младше 1 года  $< 750$  клеток/мкл. Первичная профилактика проводится макролидными антибиотиками — кларитромицином или азитромицином (таблица 10).

Лечение включает комплексную терапию тремя препаратами: ципрофлоксацином, рифабутином и кларитромицином, и проводится независимо от возраста. Жидких лекарственных форм рифабутина нет, однако суспензию можно приготовить самостоятельно: содержимое капсул развести в вишневом или сахарном сиропе (10 мг/мл).

Таблица 10 — Схемы медикаментозной профилактики и лечения инфекций МАС-комплекса

Область применения	Основная схема	Альтернативная схема (препараты второго ряда)
Первичная профилактика	<b>Кларитромицин</b> 7,5 мг/кг, (максимально 500 мг) внутрь 2 раза в сутки, или <b>Азитромицин</b> 20 мг/кг (максимально 1200 мг) внутрь 1 раз в неделю	<b>Азитромицин</b> 5 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь ежедневно, — для детей старше 6 лет рифабутин 300 мг внутрь ежедневно
Лечение	<b>Ципрофлоксацин</b> 30 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 750 мг) внутрь ежедневно плюс — <b>рифабутин</b> 10–20 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь ежедневно плюс — <b>кларитромицин</b> 7,5 мг/кг (максимально 500 мг) 2 раза в сутки внутрь ежедневно; продолжительность терапии — 6 месяцев	При непереносимости <b>кларитромицина</b> он заменяется на <b>азитромицин</b> 10–12 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь ежедневно или на <b>этамбутол</b> 15–25 мг/кг (максимально 1 г) внутрь ежедневно; продолжительность терапии — 6 месяцев
Вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<b>Кларитромицин</b> 7,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь 2 раза в сутки плюс — <b>этамбутол</b> 15 мг/кг (максимально 900 мг) внутрь ежедневно с/без — <b>рифабутином</b> 5 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь ежедневно	При непереносимости <b>кларитромицина</b> он заменяется на <b>азитромицин</b> 5 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь ежедневно

Критерием отмены медикаментозной профилактики является восстановление иммунитета на фоне АРТ: повышение количества CD4-лимфоцитов выше оговоренных значений (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев).

**Ветряночная пневмония.** Ветряная оспа и опоясывающий лишай — вирусные заболевания, вызываемые вирусом герпеса 3 типа, получившим название варицелла-зостер вирус (ВЗВ). Ветряная оспа является первичной формой инфицирования ВЗВ. опоясывающий лишай возникает в результате реактивации латентной инфекции. Вирус передается воздушно-капельным путем, через контакт с везикулами кожи, трансплантационно.

У ВИЧ-инфицированных детей может наблюдаться висцеральная форма ветряной оспы. Из внутренних органов чаще всего поражаются печень (ге-

патит), легкие (пневмония), сердце (миокардит). Ветряночная пневмония у ВИЧ-инфицированных детей протекает тяжело, с гипоксией и диффузными сетчато-узелковыми изменениями на рентгенограмме.

Предпочтительный метод лабораторной диагностики — прямая иммунофлюоресценция для выявления антигена ВВЗ в соскобах элементов сыпи на коже, конъюнктиве и слизистых, а также биоптатов легкого, головного мозга, печени и других органов. Также используется выделение вируса в культуре клеток.

Данных об эффективности ацикловира для профилактики ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых нет. Лечение представлено в таблице 11.

Таблица 11 — Лечение ВЗВ-инфекции

Заболевание	Основная схема	Альтернативная схема (препараты второго ряда)
Ветряная оспа	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Умеренная/выраженная иммуносупрессия, высокая лихорадка или некротические поражения: <b>ацикловир</b> 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7 дней или до 2 суток после появления последних высыпаний;</li> <li>▪ Легкая иммуносупрессия, легкие симптомы: <b>ацикловир</b> 20 мг/кг (максимально 800мг) внутрь 4 раза в сутки 7 дней или до 2 суток после появления последних высыпаний</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ При резистентности к ацикловиру: <b>фоскарнет</b> 40–60 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–10 дней</li> </ul>
Опоясывающий лишай	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Выраженная иммуносупрессия, вовлечение тройничного нерва или распространенные поражения с вовлечением нескольких дерматомов: <b>ацикловир</b> 10 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–10 дней;</li> <li>▪ Легкая иммуносупрессия, легкие симптомы: <b>ацикловир</b> 20 мг/кг (максимально 800мг) внутрь 4 раза в сутки 7-10 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Валацикловир</b> для взрослых и подростков 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней,</li> <li>▪ при резистентности к ацикловиру: <b>фоскарнет</b> 40–60 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки 7–10 дней</li> </ul>

ВИЧ-инфицированные дети с иммунодефицитом, восприимчивые к ВВЗ (которые не болели ветряной оспой и опоясывающим лишаем и у которых нет антител к этому вирусу), должны избегать контактов с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем. После любого тесного контакта с такими больными ВИЧ-инфицированным пациентам, восприимчивым к ВВЗ, для профилактики ветряной оспы необходимо как можно скорее ввести иммуноглобулин против ВВЗ, желательно в первые 96 часов после контакта.

### Бактериальные инфекции

Частота бактериальных инфекций растет по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития иммуносупрессии. Кроме того, риск бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных детей повышен из-за частого

использования антибиотиков широкого спектра действия, частых госпитализаций, установки постоянных венозных катетеров и нарушения целостности кожи и слизистых в результате инвазивных исследований.

В большинстве случаев возбудителями являются инкапсулированные бактерии *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными бактериями, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, чаще наблюдаются у детей с тяжелым иммунодефицитом. Бактериальные инфекции имеют склонность к множественным рецидивам.

Клиническая картина **острой бактериальной пневмонии** у детей с ранней стадией ВИЧ-инфекции такая же, как у неинфицированных ВИЧ детей — лихорадка, кашель, тахипноэ, хрипы в легких или изменения на рентгенограмме грудной клетки. Иногда, учитывая общую ареактивность ВИЧ-инфицированных детей, клинические симптомы бывают менее выраженными. Обращает внимание тяжелое, рецидивирующее течение воспалительного процесса, с абсцедированием и вовлечением плевры. Во всех случаях важно делать посев крови, что бы не пропустить первичную септицемию. Для рациональной этиотропной терапии целесообразны бактериологические исследования (посев и микроскопия отделяемого из очага — гной, мокрота).

Лечение. Ребенку с симптомами легочной инфекции необходимо безотлагательно назначить антибиотики широкого спектра действия (**амоксциллин/клавуланат** внутрь или **цефтриаксон** внутривенно). Выбор способа введения антибиотика зависит от состояния больного. При недостаточном эффекте добавляют **азитромицин** (10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 суток) и принимают решение о проведении бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ). Обычно требуется длительное лечение (10–14 суток).

**Лимфоидноинтерстициальный пневмонит.** Специфичным признаком ВИЧ-инфекции у детей является лимфоидно-интерстициальный пневмонит (ЛИП). ЛИП развивается в результате лимфопролиферативного процесса в интерстиции легочной ткани и характеризуется диффузной инфильтрацией альвеолярных септ и перибронхиальных зон мононуклеарами — лимфоцитами (CD8+), плазматическими клетками, иммунобластами. ЛИП преобладает у детей, зараженных ВИЧ перинатально. Одним из кофакторов развития заболевания считают вирус Эпштейн- Бара (ВЭБ). У ВИЧ-инфицированных детей ЛИП наблюдается часто и составляет 30–40 % поражений дыхательных путей. Понятие ЛИП включает в себя лимфоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани легких и гиперплазию лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой бронхов, и окружающих ее альвеол или стромы, называемую легочной лимфоидной гиперплазией (ЛЛГ). Хотя эти 2 типа поражения имеют четкие гистологические различия, их невозможно отличить клинически. Согласно классификации CDC ВИЧ-инфекции у детей, принятой в 1994 г., ЛИП относится к состояниям категории В, обусловленных иммунодефицитом, связанным с ВИЧ.

Клиническое течение ЛИП variabelно — от бессимптомного с изолированными очаговыми поражениями в легких на рентгенограммах грудной клетки до тяжелого буллезного поражения, проявляющегося дыхательной недостаточностью. В среднем ЛИП диагностируется в возрасте 14 месяцев. Начало заболевания часто незаметное, течение торпидное, прогрессирующее. Характерными клиническими признаками является сухой кашель, тахипноэ, длительная субфебрильная температура. При физикальном исследовании грудной клетки отклонения обычно отсутствуют. В далеко зашедшей стадии заболевания при аускультации отмечаются сухие хрипы, шумное «амфорическое» дыхание. При тяжелом течении и на поздних стадиях ЛИП нарастают симптомы дыхательной недостаточности и гипоксии.

На рентгенограмме грудной клетки, как правило, можно обнаружить симметричное двустороннее расположение ретикулонодулярных интерстициальных инфильтратов, наиболее выраженных в нижних долях, однако возможно отсутствие каких-либо изменений, за исключением повышенной прозрачности легочной ткани. Сетчато-узловые инфильтраты часто трудно отличить от изменений, наблюдаемых при инфекционных пневмониях, вызванных грибами, ЦМВ, микобактериями. КТ грудной клетки позволяет подтвердить поражение интерстициальной ткани, выявляемое при рентгенологическом исследовании, а также наблюдать за распространенностью поражения и его тяжестью в динамике. Дополнительным признаком является полное отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии. Неспецифическим признаком ЛИП является подъем активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови выше 500 МЕ/мл; повышенное содержание CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в смыве бронхов; присутствие генома ВЭБ в крови, лаважной жидкости; определение генома ВИЧ в легочной ткани. Несмотря на то, что клиническое, рентгенологическое и лабораторное исследования обычно позволяют предположить ЛИП, окончательный диагноз можно поставить лишь после выполнения биопсии легкого. При гистологическом исследовании биопсийного материала выявляют инфильтрацию интерстициальной ткани лимфоцитами, скопление лимфоидных агрегатов вокруг дыхательных путей.

Клиническое течение ЛИП у детей весьма variabelно. Возможны случаи спонтанной ремиссии, обострение симптомов при интеркуррентных респираторных заболеваниях. На фоне специфической АРТ-терапии ВИЧ-инфекции ЛИП регрессирует. В тяжелых случаях при выраженной дыхательной недостаточности в терапии применяют глюкокортикостероиды (системно из расчета 1–2 мг/кг/сут по преднизолону в течение 2–6 недель, с постепенным снижением дозы в течение нескольких месяцев). Перед назначением глюкокортикостероидов должны быть исключены туберкулез и МАС-инфекция, особенно при наличии в анамнезе лихорадки.

### 3.6. Поражение желудочно-кишечного тракта

**ЦМВ-инфекция.** Желудочно-кишечная форма характеризуется вздутием живота, упорной рвотой, частым до 10–15 раз жидким стулом без патологических примесей, лихорадкой, одинофагией (боли при глотании), за грудиные и эпигастральные боли. В кале присутствует большое количество нейтрального жира, что связано с сочетанным поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения. Практически всегда имеет место нарушение микробиоценоза кишечника. Прогрессирует гипотрофия и задержка темпов психо-моторного развития. На фоне специфического поражения слизистой кишечника могут развиваться язвы пищевода, желудка, кишечника (толстого и тонкого). Язвы могут приводить к кровотечениям, при перфорации развивается перитонит.

Поражение печени при ЦМВ манифестирует у детей на первом году жизни и протекает в виде гепатита с холестатическим синдромом. Внутривнутрипеченочный холестаза является ключевым звеном патогенеза поражения печени и может быть манифестным (проявляться желтухой) или протекать субклинически (без видимой желтухи). У всех детей отмечается гепатомегалия, у половины — спленомегалия. К ранним биохимическим признакам относят повышение тимоловой пробы. Кроме того характерно повышение гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина с преобладанием прямой фракции. В некоторых случаях при первичном обследовании возможно выявить признаки первичного билиарного цирроза: значительная гепатомегалия (более 5–6 см), увеличенный в размере живот, асцит, выраженный сосудистый рисунок на коже груди и животе. При наличии билиарного цирроза состояние ребенка прогрессивно ухудшается, прогноз неблагоприятный.

При цитомегаловирусном колите ректороманоскопия выявляет диффузные гиперемии и изъязвление слизистой и подслизистые кровоизлияния: картина бывает неотличима от неспецифического язвенного колита. Цитомегаловирусный эзофагит чаще всего проявляется крупной одиночной язвой в дистальном отделе пищевода. При биопсии очага поражения в ЖКТ находят васкулит, нейтрофильную инфильтрацию и неспецифическое воспаление. Характерные внутриядерные и цитоплазматические включения, а также выделение цитомегаловируса в культуре клеток помогают подтвердить диагноз.

**Кандидоз слизистых оболочек рта и глотки** (*орофарингеальный кандидоз*) диагностируется клинически и при ВИЧ-инфекции может протекать в разных клинических формах: псевдомембранозный (молочница), эритематозный (атрофический-частая форма, формируется при длительном течении инфекции, в виде гиперемированных атрофических участков слизистой), гиперпластический (гипертрофический или кандидозная лейкоплакия) и ангулярный хейлит (заеды в углах рта). ВИЧ-инфекция способствует селекции особоагрессивных штаммов *Candida spp.*, не только устойчивых к противогрибковым препаратам, но и обладающей большей протеолитической активностью и способностью к адгезии. Транслокация грибов

в системную циркуляцию из зева и желудочно-кишечного тракта является важным звеном в развитии диссеминированных форм кандидоза, наиболее часто развивающихся у ВИЧ-инфицированных детей.

Кандидоз полости рта при ВИЧ отличается большей площадью поражения, вовлечением слизистой щек, неба, языка, красной каймы губ, нередко — глотки и миндалин.

При рецидивирующем или упорном орофарингеальном кандидозе для выбора противогрибковой терапии проводят посев на среды для грибов с последующим определением вида возбудителя и его чувствительности.

**Кандидозный эзофагит** может быть диагностирован клинически по наличию у ребенка с распространенным орофарингеальным кандидозом боли при глотании (одинофагии), затруднений при глотании (дисфагии) или боли за грудиной с усилением при глотании пищи и жидкости, что может привести к развитию у ребенка обезвоживания или мальнутриции. В отличие от взрослых для детей помимо выше перечисленного характерна тошнота и рвота. Подтверждением кандидозного эзофагита является эндоскопия пищевода с обнаружением мелких приподнятых бляшек, которые могут сливаться, сопровождаться гиперемией и обширными изъязвлениями, гистологическое исследование биоптата — обнаружение псевдомицелия, проникающего в ткань.

Первичная профилактика кандидоза не показана. Вторичная профилактика и лечение кандидоза представлена в таблице 12.

Таблица 12 — Профилактика и терапия кандидозов у детей

Возбудитель, заболевание	Предпочтительная терапия	Альтернативная терапия
<i>Candida</i> Орофарингеальный кандидоз	<b>Флуконазол</b> 3–6 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь однократно в сутки 7–14 дней	При устойчивости к флуконазолу: <b>Амфотерицин В</b> в суспензии по 1 мл внутрь 4 раза в день — 14 дней <b>Итраконазол</b> по 5 мг/кг внутрь (максимально 200 мг) в 2 приема 7–14 дней
Эзофагит	<b>Флуконазол</b> 6 мг/кг в первые сутки, затем 3–6 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь 1 раз в день — 2–3 недели	<b>Итраконазол</b> по 5 мг/кг внутрь (максимально 200 мг) в 1–2 приема 14–21 дней <b>Амфотерицин В</b> по 0,3–0,5 мг/кг однократно в внутривенно 1 раз в день — 5–7 дней
Прочие глубокие поражения и кандидемия	<b>Флуконазол</b> 10 мг/кг внутривенно однократно в сутки. При неэффективности флуконазола (резистентные кандиды) <b>амфотерицин В</b> 0,5–1,5 мг/кг внутривенно однократно в сутки; продолжительность — не менее 21 дня (при исчезновении глубоких поражений, при кандидемии — не менее 2–3 недель от последнего положительного посева)	<b>Флуконазол</b> по 5–6 мг/кг 2 раза в день внутрь (максимально 800 мг/сутки) не менее 4 недель, или <b>Липосомальный амфотерицин В</b> 3–5 мг/кг внутривенно однократно в сутки не менее 2–4 недель, или при тяжелых глубоких поражениях, особенно с вовлечением ЦНС — амфотерицин В по указанной схеме плюс флюцитозин 100–150 мг/кг внутрь в 4 приема

## Окончание таблицы 12

Возбудитель, заболевание	Предпочтительная терапия	Альтернативная терапия
Вторичная профилактика (назначается только при частых или тяжелых рецидивах)	Флуконазол 3–6 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь однократно ежедневно или реже (кратность и длительность приема могут варьировать индивидуально)	Итраконазол по 5 мг/кг внутрь (максимально 200 мг) ежедневно

**Вирус простого герпеса (ВПГ)** вызывает чаще всего *афтозно-язвенный гингивостоматит*. Тяжесть заболевания возрастает по мере снижения уровня CD<sup>4+</sup>-клеток. Клинически гингивостоматит проявляется в виде множественных пузырьков, расположенных на эритематозно измененной слизистой неба, щек и десен, а так же на миндалинах и глотке. Пузырьки быстро сливаются, изъязвляются и некротизируются, образуя большие площади поражения с возможным распространением процесса на губы и перiorальную область.

Поражение желудка, пищевода и кишечника возникает при выраженном иммунодефиците и характеризуется острым началом, дисфагией, интенсивными загрудинными болями, водянистой диареей, поражением перианальной области. При эндоскопии обнаруживаются глубокие дефекты слизистой, длительно не заживающие язвы

В диагностике используют метод прямой иммунофлюорисценции с моноклональными антителами, выделение вируса в культуре клеток, выявление вирусной ДНК с помощью ПЦР.

**Криптоспороидоз** — протозойное заболевание, протекающее преимущественно с поражением пищеварительного тракта. Возбудитель криптоспориоза — *Cryptosporidium muris* (синоним — *C. parvum*) относится к семейству *Cryptosporidiidae*. Источником инфекции являются человек и различные дикие и домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот, лошадь, собака, кошка, курица, крыса, мышь и др.). Механизм заражения — фекально-оральный. Заражение происходит при употреблении пищи обсемененной ооцистами криптоспоридий (чаще с молоком), с водой (в том числе плавательных бассейнов), грязными руками. Описаны семейные и внутригоспитальные вспышки криптоспороидоза. Патологический процесс при криптоспороидозе локализуется в основном в желудочно-кишечном тракте, у лиц с иммунодефицитом возможны случаи респираторного криптоспороидоза. При тяжелых формах болезни, характерных при ВИЧ, происходит тотальное поражение микроворсинок, что приводит к нарушению всасывания питательных веществ. Замедляется всасывание воды и электролитов, повышается их секреция из плазмы через кишечную стенку, проявляется это в виде водянистой диареи. Нарушается ферментативная деятельность кишечника. Не-

достаток лактозы, бактериальная ферментация дисахаров в жирные кислоты способствуют дополнительному выходу воды в просвет кишечника и появлению кислого стула с отвратительным запахом.

Течение болезни у больных СПИДом отличается тяжестью и длительностью. Типична фебрильная, стойкая лихорадка, тошнота и многократная рвота, обильный частый водянистый стул, в котором могут быть примеси слизи и крови. Быстро развивается эксикоз (особенно у детей раннего возраста и электролитные нарушения). Характерно длительное течение болезни, у 2/3 больных криптоспороидоз длится более 4 месяцев.

Диагноз подтверждается обнаружением ооцист криптоспоридии в испражнениях, которые интенсивно выделяются в течение первых 4–5 дней болезни (через 2–3 дня после прекращения диареи выделение прекращается).

Препаратов для этиотропной терапии криптоспороидоза пока не найдено (испытывались десятки антибиотиков и антипаразитарных препаратов, но все они оказались неэффективными). При тяжелых формах и выраженной потере жидкости проводят регидратационную терапию.

**Изоспороз** (синоним: **кокцидиоз**) — протозойное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, чаще встречается у детей.

Возбудитель *Isospora belli* (синоним: *Isospora hominis*) относится к семейству *Eimeriida*, локализуется в тонком кишечнике человека. Образовавшиеся ооцисты выделяются во внешнюю среду, где ооцисты сохраняют жизнеспособность в течение нескольких месяцев. Источником инфекции является человек. Заражение происходит при употреблении загрязненной ооцистами воды или пищевых продуктов.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунодефицитом выраженным иммунодефицитом заболевание протекает тяжело. Начинается остро и характеризуется сочетанием симптомов общей интоксикации и поражения желудочно-кишечного тракта. У больных повышается температура тела (до 39 °С), появляется головная боль, боли в мышцах, снижение аппетита. Поражение органов пищеварения характеризуется приступообразными болями в животе, появлением жидкого стула, иногда с примесью небольшого количества слизи; у части больных наблюдается рвота. У половины больных в крови отмечается умеренная эозинофилия. Признаки болезни могут продолжаться в течение нескольких месяцев и даже приводить больных к гибели.

Лечение: *дапрарим* (*Daraprim*); синонимы: *Pyrimethamine*, Тиндурин, Хлоридин. Выпускается в таблетках по 0,025 г. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день в течение 5–7 дней.

**Сальмонеллез** (*Salmonella enteritidis et typhimurium*). Для ВИЧ-инфицированных детей с иммунодефицитом характерна генерализованная форма сальмонеллеза, который имеет тяжелое, рецидивирующее течение независимо от проводимой антибактериальной терапии. Начинается остро, с высокой (гектической) температурой в течение 3–4 недель. Появляются

гнойные очаги в различных органах — образование абсцессов легких, толстой кишки, мозга и оболочек, мочевых путей. Иногда возникают артриты, остеомиелиты. Заболевание сопровождается учащенным («энтеритным») стулом с патологическими примесями. Специфичность множественных очагов воспаления подтверждается обнаружением сальмонелл бактериологическим методом в спинномозговой жидкости, в мокроте, моче, синовиальной жидкости. Типично выделение возбудителя в гемокультуре.

**Волосатая лейкоплакия языка** вызванная вирусом Эпштейн-Барра, представляет собой белые, слегка приподнятые образования на боковых поверхностях языка, слизистой оболочек щек от нескольких мм до 2–3,5 см, четко ограничены от здоровой слизистой, имеют складчатую или «волосатую» поверхность, обычно не вызывают субъективных ощущений.

### 3.7. Поражение центральной нервной системы

#### Первичное поражение ЦНС при ВИЧ

Поражение ЦНС у детей связано с непосредственным воздействием ВИЧ на мозг. Мишенью для ВИЧ в нервной системе являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда: макрофаги, микроглиоциты. ВИЧ может поражать также астроциты, эндотелиальные клетки сосудов и возможно нейроны. Глиальные клетки поражаются не только вследствие инфицирования, т. е. проникновения ВИЧ внутрь клетки, но и вследствие их мембранного лизиса белком *gp120*. Доказано, что гликопротеид *gp120* играет ключевую роль в патогенезе ВИЧ-нейрональных повреждений, за счет блокирования нейроексцитотоксического фактора — лимфокина, обладающего нейротрофическим действием. Под влиянием *gp120* астроциты не удерживают глутамат в синапсах, что ведет к усилению ионной нагрузки  $Ca^{++}$  и цитотоксическому действию. Проникновение ВИЧ в ЦНС не только вызывает развитие неврологических нарушений, но и формирует постоянно существующий очаг репликации вируса. Уровень РНК и провирусной ДНК в ткани мозга сравним с их уровнем в лимфоидной ткани. В цереброспинальной жидкости обнаруживаются антитела к ВИЧ, зрелые вирионы ВИЧ, а также отдельные вирусные белки (p24). Другим маркером повреждения нервной ткани является фактор некроза опухолей. Повышение в сыворотке концентрации опухолевого некротического фактора часто ассоциируется с прогрессирующей энцефалопатией у ВИЧ-инфицированных детей.

По материалам аутопсии признаки поражения ЦНС обнаруживаются у 80–90 % больных. Патоморфологическими изменениями в мозге при ВИЧ-инфекции у детей являются снижение массы головного мозга, наличие периваскулярных воспалительных инфильтратов, представленных многоядерными гигантскими клетками, области демиелинизации, реактивный глиоз, дегенеративные изменения белого вещества. Такая патоморфологическая картина соответствует картине подострого гигантоклеточного энцефалита.

У детей первичное поражение ЦНС часто является наиболее ранним симптомом ВИЧ-инфекции. Всю группу неврологических расстройств, обусловленных непосредственным (первичным) действием ВИЧ на нервную ткань, обозначают термином **ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия**. В этот комплекс нарушений, обозначаемый ранее как СПИД-деменция, сейчас включают:

1. ВИЧ-ассоциированную деменцию (сочетание нарушений познавательных и поведенческих функций с двигательными расстройствами).

2. ВИЧ-ассоциированную миелопатию.

3. ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства.

4. Другие ВИЧ-ассоциированные поражения нервной системы (прогрессирующая энцефалопатия у детей, асептический менингит, множественные невриты, преимущественно сенсорные полиневропатии, миопатии).

У детей первичное поражение ЦНС часто является наиболее ранним симптомом ВИЧ-инфекции и обозначается как **прогрессирующая ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия (ВИЧ-ПЭ)**. Морфологическая картина при ВИЧ-ПЭ сходна с подострым энцефалитом у взрослых. Выделяют следующие типы прогрессирующей ВИЧ-энцефалопатии у детей:

— подострая прогрессирующая ВИЧ-энцефалопатия;

— «плато» энцефалопатия;

— статическая энцефалопатия.

**Подострая прогрессирующая ВИЧ-энцефалопатия.** Это самая тяжелая форма первичного поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции у детей. Характеризуется постепенным медленным развитием клинических симптомов (недели, месяцы), в виде утраты возрастных двигательных и психических навыков: нарушение походки, атаксия; изменение мышечного тонуса (гипотония); спастические гемипарезы, парепарезы; нарушение тонкой моторики при произвольных движениях; нарушение экспрессивной и импрессивной речи; развитие псевдобульбарного и бульбарного синдрома; нарушение речи — дизартрия, дисфония; нарушение глотания, сосания, жевания; нарушение когнитивных функций (память, внимание); нарушение поведения; инверсия сна; мутизм; социальная дезадаптация, апатия, деменция.

Редкими проявлениями подострой прогрессирующей ВИЧ-энцефалопатии являются: глазодвигательные нарушения (страбизм); судорожный синдром (фебрильные судороги, инфантильные спазмы);

**«Плато энцефалопатия».** Характеризуется медленным развитием заболевания. До определенного момента ребенок приобретает двигательные и психические навыки, а затем «останавливается» в дальнейшем развитии, не приобретая, но и не теряя достигнутого.

— двигательные расстройства, не прогрессирующие во времени и проявлениях (чаще всего спастическая диплегия);

— задержка темпов когнитивного развития;

— микроцефалия.

**Статическая энцефалопатия.** Характеризуется задержкой психомоторного развития без прогрессирувания (стабильный дефицит). Приобретенные навыки не утрачиваются, развитие ребенка продолжается, но с задержкой.

- стабильный низкий коэффициент интеллекта;
- двигательные нарушения без признаков прогрессирувания;
- микроцефалия (клинический индикатор нарушения роста головного мозга у детей до 2 лет — «плато» при серийных измерениях окружности головы).

Типы ВИЧ-энцефалопатии представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4 — Типы ВИЧ-энцефалопатии**

Диагноз ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии устанавливают на основании следующих критериев: нарушения познавательной, поведенческой и двигательной функций, прогрессирующие в течение недель и месяцев; отсутствие сопутствующих заболеваний или состояний (отличных от ВИЧ-инфекции), которые могут обусловить эти изменения; отсутствие оппортунистических инфекций или опухолей головного мозга, исключенных с помощью клинико-инструментальных и лабораторных тестов, в том числе путем исследования спинномозговой жидкости.

**Асептический менингит** является результатом прямого поражения оболочек вирусом, который возникает сразу после инфицирования и патогенетически связан с аутоиммунными реакциями при первичном ответе на антигены вируса. Этот серозный менингит проявляется симптомами острого воспаления оболочек (умеренно выраженный общемозговой и менингеальный синдромы), иногда с поражением черепных нервов. Может протекать в острой и хронической форме. При обеих формах наблюдаются менингеальные симптомы. В некоторых случаях отмечается поражение черепных нервов, наиболее часто страдают V, VI и VIII нервы, при этом может наблюдаться рецидивирующий паралич Белла. При исследовании СМЖ определяется мононуклеарный плеоцитоз, умеренное повышение содержания белка.

**Острый энцефалит** — клиническими симптомами являются лихорадка, общее недомогание, изменение настроения, судороги, эпилептические припадки, расстройство сознания. Острый период длится 1 неделю, в который отчетливые клинические симптомы не наблюдаются.

**Прогрессирующая вакуолярная миелопатия (ПВМ)** также является результатом прямого поражения спинного мозга ВИЧ. Она в значительной части случаев сочетается с деменцией, но может развиваться изолированно или преобладать в клинической картине ВИЧ-инфекции. ПВМ проявляется развитием нижнегоспастического парапареза, сенситивной атаксии, ранним нарушением функции тазовых органов. Нарушения чувствительности менее значительны, чем двигательные. Периферические нейропатии (дистальная симметричная полинейропатия, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) и поражения мышц, обусловленные непосредственным воздействием ВИЧ, также неоднократно встречаются на данной стадии болезни.

**Периферические нейропатии** — плечевая плексопатия, мононевриты черепных или периферических нервов, острая демиелинизирующая полиневропатия. Имеют доброкачественное течение.

**Миопатии** развиваются редко, в виде прогрессирующей проксимальной мышечной гипотонии, с болевым синдромом и повышением креатинфосфокиназы.

Диагностика ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии основана на:

- нейропсихологическом обследовании;
- когнитивных тестах (оценка речевого развития, двигательных навыков);
- исключении оппортунистических инфекций, опухолей, цереброваскулярных нарушений;
- инструментальных методах обследования: ЭЭГ, КТ, МРТ.

Признаки первичного поражения ВИЧ центральной нервной системы выявляются при КТ / МРТ исследовании. На КТ головного мозга характерно:

- атрофия головного мозга/мозжечка, увеличение желудочков (рисунок 5);
- кальцификаты базальных ганглиев и (или) фронтального белого вещества (рисунок 5);
- поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия).



**Рисунок 5 — Атрофия головного мозга, кальцификаты базальных ганглиев**

На МРТ головного мозга характерно:

- атрофия головного мозга/мозжечка;
- аномальные сигналы в базальных ганглиях и белом веществе.

АРТ значительно замедляет прогрессирование поражения ЦНС. Возможно частичное обратное развитие ВИЧ-энцефалопатии при применении АРТ в зависимости от степени тяжести повреждения ЦНС. В схему терапии включают препараты, проникающие через гемато-энцефалический барьер (зидовудин, ставудин, невирапин, нельфинавир). Для оценки темпов прогрессирования энцефалопатии, необходимо диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных детей (таблица 13).

Таблица 13 — Схема диспансерного наблюдения детей с ВИЧ-энцефалопатией

1. Антропометрия (вес, рост, окружность головы)	До 1 года — 1 раз в месяц До 3-х лет — 1 раз в 3 месяца 4–14 лет — 1 раз в 6 месяцев
2. Контроль приобретенных навыков (педиатр, невролог, психолог, логопед)	До 3-х лет — 1 раз в 3 месяца 4–7 лет — 1 раз в 6 месяцев 8–14 лет — 1 раз в год
3. Осмотры перед поступлением в ДДУ, школу (педиатр, невролог, психолог, ЛОР, окулист)	3–6 лет — 1 раз в год
4. Инструментальные методы: НСГ	Всем детям до года. Повторно по показаниям
5. КТ, МРТ	По показаниям
6. ЭЭГ	Детям с эпизодами судорог
7. Осмотр глазного дна	1 раз в год, чаще по показаниям

## Вторичные поражения ЦНС

**Оппортунистические инфекции.** Оппортунистические инфекции ЦНС у детей встречаются реже, чем у взрослых.

**ЦМВ-инфекция.** Поражение ЦНС при диссеминированной форме ЦМВ отмечается в 10–20 % случаев в виде подострого энцефалита, менингоэнцефалита, миелита. При морфологическом исследовании в стенках желудочков и прилежащем белом веществе головного мозга обнаруживают очаги некроза и кровоизлияния, в сосудах мозга и вокруг них находятся гигантские клетки с характерными внутриклеточными включениями и положительной иммунопероксидазной реакцией.

Клинически ЦМВ энцефалит характеризуется картиной диффузного поражения головного мозга. Типична головная боль, головокружение, рвота, атаксия, грубый нистагм, интенционный тремор, диффузная мышечная гипотония. Менингеальные симптомы не резко выражены. Характерно нарушение психической функции — спутанность сознания, сомналентность, в тяжелых случаях — кома. Описаны клинические формы с локальным поражением мозга в виде стволового энцефалита.

В неонатальный период менингоэнцефалит проявляется синдромом общего угнетения, мышечной дистонией, с преобладанием гипо-, а затем гипертонуса, судорожным синдромом. В возрасте 2–6 месяцев наиболее типичны признаки внутричерепной гипертензии, в  $\frac{1}{3}$  случаев с расхождением швов и выбуханием родничков (внутренняя гидроцефалия).

У детей первого года в жизни менингоэнцефалит протекает с повышенной судорожной активностью (от судорожной готовности до упорных генерализованных тонико-клонических судорог). Характерна мышечная дистония. Вовлечение в процесс экстрапирамидной системы проявляется тремором век, языка, атетозом пальцев рук, крупноразмашистым тремором конечностей. К 7–12 мес преобладает синдром задержки психомоторного развития. Приблизительно в 40 % случаев отмечается микроцефалия. Течение энцефалита длительное, волнообразное, с прогрессированием поражения ЦНС.

При рентгенографическом исследовании, компьютерной томографии, нейросонографии обнаруживают кальцификаты в перивентрикулярных зонах головного мозга. Изменения спинно-мозговой жидкости характеризуются умеренным лимфоцитарным плеоцитозом и повышением белка до 1–2 г/л. В некоторых случаях могут отсутствовать изменения в ликворе.

Более редкими проявлениями ЦМВ-инфекции является полирадикулоневропатия, которая начинается с болей и парестезий в ногах и крестце с дальнейшим нарастанием слабости и дряблости мышц в ногах, арефлексии, недостаточности сфинктеров.

При поражении цитомегаловирусом ЦНС исследование СМЖ в 50 % случаев выявляет плеоцитоз, нередко с преобладанием нейтрофилов, в 75 % случаев — повышенную концентрацию белка, в 30 % случаев — пониженную концентрацию глюкозы. Почти у 20 % пациентов никаких изменений в СМЖ нет. Выявление ДНК цитомегаловируса в СМЖ с помощью ПЦР — высокочувствительный и специфичный метод диагностики цитомегаловирусного энцефалита, вентрикулита и полирадикулоневрита.

Для постановки предварительного диагноза цитомегаловирусного ретинита обычно достаточно результатов офтальмоскопии. ЦМВ-ретинит проявляется экссудативным воспалением сетчатки (клинически — появление перед глазами мушек, вспышек, искажения участков в поле зрения, при осмотре глазного дна — типичные изменения на сетчатке в виде «ватных наложений» периваскулярно), а в последующем развивается атрофия участков сетчатки (выпадения полей зрения, вплоть до полной слепоты). Как и другие оппортунистические инфекции, заболевание может протекать со спонтанными ремиссиями, но склонность к рецидивированию в итоге обеспечивает прогрессирующее развитие процесса. ВИЧ-инфицированным пациентам с иммуносупрессией следует проводить осмотр глазного дна: для детей 6 лет и старше при количестве CD4 лимфоцитов  $> 100$  клеток/мкл — 1 раз в год, 50–100 клеток/мкл — 1 раз в 6 месяцев,  $< 50$  клеток/мкл — 1 раз в 3–4 месяца; для детей младше 6 лет в стадии СПИДа офтальмоскопию проводят 1 раз в 4–6 месяцев.

**Вирус Варицелла-Зостер (ВВЗ)** вызывает лейкоэнцефалиты, вентрикулиты, менингомиелорадикулиты, при которых кожные высыпания могут иметься или отсутствовать. ВВЗ-энцефалит чаще развивается при глазной форме ВВЗ-инфекции и обычно протекает с симптомами поражения мозжечка: атаксия, тремор и головокружение в сочетании с лихорадкой, головной болью, рвотой и сонливостью.

Для **герпетического энцефалита (ГЭ)** характерно распространенное поражение всего вещества мозга. При подостром и хроническом течении ГЭ основные патоморфологические проявления — наличие кист, глиоза наряду со свежими очагами некроза, а так же перифокальной и периваскулярной локализации мононуклеарных воспалительных инфильтратов. Характерная особенность ГЭ — выраженные изменения мозговой ткани, свидетельствующие об отеке мозга. Проявлением декомпенсации ОГМ являются кровоизлияния и некрозы, возникшие в местах, типичных для вклинения и дислокации (области крючка гиппокамповой извилины, ствол моза, миндалина мозжечка). Клиника характеризуется острым или острейшим началом, когда внезапно возникает гипертермия, судороги (общие или локальные), потеря сознания. В 1/3 случаев отмечается постепенное развитие заболевания, когда в течение нескольких суток нарастают общеинфекционные, общемозговые и локальные симптомы — головные боли, рвота, афазия, эпилептические припадки. Возможен даже «туморозный» тип развития ГЭ, когда эти симптомы появляются при нормальной или незначительной лихорадке.

Второе место по распространенности поражения ЦНС оппортунистическими инфекциями после вирусов герпеса занимают **грибковые инфекции** (менингиты и абсцессы, вызываемые *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*). Для диагностики используется микроскопия ликвора, выделение возбудителей в культуре, иммунологическая и молекулярная диагностика. Лечение представлено в таблице 12. Хотя криптококковый менингит развивается у 5–10 % взрослых больных СПИДом, это заболевание крайне редко диагностируется (менее чем у 1 % больных СПИДом) у детей.

**Токсоплазмоз.** Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* относится к типу простейших. Заражение человека происходит несколькими путями. Доминирующее значение в заражении человека имеют прямой или опосредованный контакт (играя в песочнице) с животными семейства кошачьих, и употребление в пищу продуктов, контаминированных токсоплазмами, и не подвергающихся нормальной термической обработке. Также возможна трансплацентарная передача токсоплазмоза от матери ребенку.

Клиника у ВИЧ-инфицированных детей в основном обусловлена реактивацией латентного токсоплазмоза и проявляется токсоплазменным энцефалитом. Токсоплазменный энцефалит нужно исключать у всех ВИЧ-инфицированных детей с вновь появившимися неврологическими нарушениями. Хотя более типичны очаговые симптомы, начальные проявления болезни могут быть разными, в том числе свидетельствовать о диффузном поражении ЦНС.

Токсоплазмоз ЦНС обычно проявляется в виде паразитарных абсцессов головного мозга. Предварительный диагноз токсоплазменного энцефалита ставится по клинической картине в сочетании с визуализацией очагового образования головного мозга. Диагноз подтверждается *ex juvantibus* при наличии эффекта от 7–14-дневного курса специфического лечения. Дополнительно исследуются серологические маркеры токсоплазмоза.

Клинические симптомы включают длительно существующую головную боль в сочетании с лихорадкой или без нее, позже присоединяются и прогрессируют двигательные расстройства и нарушения речи. У детей возможны также нарушения сознания, судороги, нарушения чувствительности, менингизм. Возможно развитие хориоретинита, который проявляется нечеткостью зрения, болью и светобоязнью, и чаще всего сочетается с энцефалитом.

Нейровизуализационные исследования (компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводятся всем ВИЧ-инфицированным детям с длительно сохраняющейся головной болью и (или) неясной неврологической симптоматикой. При КТ/МРТ токсоплазменные абсцессы имеют характерную картину кольцевидных очагов повышенной контрастности («кольцевидных усилений»), чаще множественных, двусторонних, с преимущественной локализацией в области базальных ганглиев и на границе между корой и белым веществом больших полушарий. При выявлении единичного очага нужно исключать другие заболевания (первичную лимфому ЦНС и туберкулому).

Наличие IgG к *Toxoplasma gondii* свидетельствует об инфицировании токсоплазмой, отсутствие IgG — об отсутствии инфицирования токсоплазмой, но отсутствие антител не исключает диагноз токсоплазмоза. IgM к *Toxoplasma gondii* у ВИЧ-инфицированных детей могут выявляться не только при первичном инфицировании, но и при реактивации инфекции. На основании исследования серологических маркеров у ВИЧ-инфицированных детей нельзя заключить о латенции или реактивации токсоплазмоза.

Гистологическое исследование биоптата ткани головного мозга позволяет окончательно подтвердить диагноз и требуется, когда на фоне 7–14 дней проведения специфического лечения токсоплазмоза не отмечается клинического улучшения или неврологическая симптоматика прогрессирует.

Диагноз токсоплазменного хориоретинита ставится при характерных изменениях сетчатки в сочетании с выявлением в сыворотке специфических IgG.

После терапии острой инфекции необходимо проводить длительную вторичную профилактику. Показаниями к проведению первичной профилактики токсоплазмоза служат выявление антител к токсоплазме (anti-toxo IgG) и тяжелый иммунодефицит (доля CD4-лимфоцитов < 15 %, для детей 6 лет и старше количество CD4 лимфоцитов < 150 клеток/мл) (таблица 12). Для профилактики токсоплазмоза используют **ТМП/СМК**, **атоваквон** или **дапсоном с пириметамином** (таблица 14).

Таблица 14 — Схемы медикаментозной профилактики и лечения токсоплазмоза

Область применения	Основная схема	Альтернативная схема (препараты второго ряда)
Первичная профилактика	<b>ТМП/СМК</b> 5/25 мг/кг/сутки (дети < 6 месяцев — 20/100 мг, от 6 месяцев до 5 лет — 40/200 мг, 6–14 лет — 80/400 мг, > 14 лет — 160/800 мг) внутрь в 1–2 приема ежедневно	<b>Дапсон</b> (дети старше 1 месяца) 2 мг/кг (максимально 25 мг) внутрь ежедневно плюс <b>пириметамин</b> 1 мг/кг внутрь ежедневно плюс <b>фолинат кальция (лейковорин)</b> 5 мг внутрь каждые 3 дня
Лечение приобретенного токсоплазмоза (острая стадия)	<b>Пириметамин</b> начальная доза 2 мг/кг (максимально 50 мг) внутрь однократно в сутки 3 дня, затем 1 мг/кг (максимально 25 мг) внутрь однократно в сутки плюс <b>сульфадиазин</b> 25–50 мг/кг (максимально 1,0–1,5 г/дозу) внутрь 4 раза в день плюс <b>фолинат кальция (лейковорин)</b> 10–25 мг внутрь ежедневно; продолжительность терапии — не менее 6 недель	При непереносимости сульфониламида он заменяется на <b>клиндамицин</b> 5,0–7,5 мг/кг (максимально 600 мг/дозу) внутрь или внутривенно 4 раза в сутки
Вторичная профилактика (профилактика рецидивов после перенесенного заболевания)	<b>Пириметамин</b> 1 мг/кг или (максимально 25 мг) внутрь ежедневно плюс <b>сульфадиазин</b> 85–120 мг/кг/сут в 2–4 приема внутрь ежедневно плюс <b>фолинат кальция (лейковорин)</b> 5 мг внутрь каждые 3 дня	<b>Клиндамицин</b> 20–30 мг/кг/сут в 4 приема внутрь ежедневно плюс <b>пириметамин</b> 1 мг/кг внутрь ежедневно плюс <b>фолинат кальция</b> 5 мг внутрь каждые 3 дня

Критерий отмены медикаментозной профилактики токсоплазмоза — восстановление иммунитета на фоне АРТ: повышение количества CD4-лимфоцитов до уровня > 15 % (при двукратном определении с интервалом не менее 3 месяцев).

**Опухоли. Первичная лимфома ЦНС** — самая частая причина возникновения объемных образований в ЦНС и вторая по частоте (после инсульта) причина развития очаговых неврологических дефицитов у больных СПИДом детей. Первичная лимфома ЦНС, как правило, представляет собой многоочаговую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности. Заболевание характеризуется подострым началом. У больного наблюдаются изменения психического статуса или поведенческих реакций, головные боли, судорожные припадки, появляются очаговые неврологические нарушения. Очаги опухоли располагаются преимущественно в глубоких скоплениях серого вещества (базальных ядрах и таламусе). На изображениях головного мозга опухоль лучше видна при использовании

контраста. На томограммах выявляются также признаки отека и масс-эффекта (сдавления и смещения структур мозга объемным образованием). Прогноз неблагоприятный. Лечение включает применение стероидных гормонов, лучевую терапию, системную химиотерапию. Для вторичной (метастатической) лимфомы головного мозга характерно более периферическое расположение очагов с поражением менингеальных оболочек; у ВИЧ-инфицированных детей она встречается редко.

**Цереброваскулярные нарушения.** Инсульты — самая частая причина появления клинических симптомов очагового неврологического дефицита у ВИЧ-инфицированных детей. Инсульты могут быть геморрагическими (связанными с нарушениями свертывания крови) и ишемическими. Причинами ишемических инсультов могут быть эмболии и инфекционные васкулиты (например, вызванные ВЗВ). У больных СПИДом может также развиваться гиперкоагуляция (повышение свертываемости крови), обусловленная приобретенным дефицитом белков С или S. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных детей наблюдается характерная васкулопатия, которая проявляется в том числе аневризматическим расширением сосудов виллизиева круга и может осложниться развитием ишемического или геморрагического инсульта. Этиология этой васкулопатии неясна; предполагается, что она обусловлена проникновением вируса в стенки сосудов (рисунок 6).

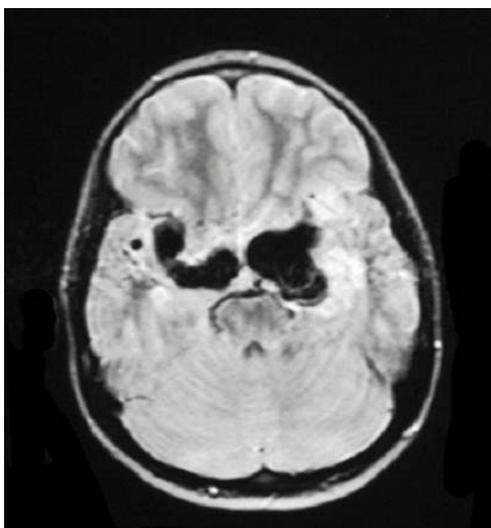


Рисунок 6 — Множественные большие аневризматические расширения сосудов виллизиева круга

### 3.8. Поражение кожи

Частыми дерматологическими изменениями при ВИЧ-инфекции у детей являются грибковые, бактериальные и вирусные поражения кожи, себорейные дерматиты, васкулиты, пятнисто-папулезная сыпь.

**Кандидоз** кожи поражает складки промежности («пеленочный дерматит»), ягодичные, паховые и подмышечные. Вначале в глубине скла-

док появляется белесоватая полоска мацерированного рогового слоя, формируются поверхностные трещины и эрозии. Эрозии имеют полициклические края, резко отграниченные от окружающей кожи и окаймленные белым ободком отслаивающегося эпидермиса. Поверхность крупных эрозий влажная, блестящая, цвет — синюшно-красный. Вокруг основного очага — эрозии — появляются высыпания-«отсевы», представленные мелкими поверхностными пузырьками и пустулами. Поражения сопровождаются выраженным зудом. У ВИЧ-инфицированных детей кандидозный дерматит нередко носит рецидивирующий характер, а поверхностные эрозии легко трансформируются в язвы. Требуется длительное лечение. Лечение представлено в таблице 12.

**Дерматофитии.** Возбудители дерматофитий — *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, and *Epidermophyton floccosum*. Чаще всего встречаются дерматофитии волосистой части головы, туловища и лица. Дерматофития волосистой части головы очень заразна. Клинические формы включают «серое пятно» (шелушащийся очаг облысения); поражение кожи, подобное себорейному дерматиту; «черноточечную» дерматофитию (обломившиеся у самой поверхности кожи волосы); фолликулит; пустулы и керион (мягкий глубокий узел с гнойным отделяемым, лишенный волос). Дерматофитии туловища и лица проявляются шелушащимися пятнами соответствующей локализации, иногда по границе роста волос. Для подтверждения диагноза прибегают к микроскопии волос и соскобов с кожи: препарат либо обрабатывают гидроксидом калия, либо рассматривают в ультрафиолетовом свете после добавления калкофлоруайта; кроме того, используют посев.

### **Другие кожные грибковые инфекции**

Возбудителем разноцветного лишая служит грибок *Malassezia furfur*; заболевание проявляется гипер- или гипопигментированными пятнами на плечах, шее и верхней части туловища. Помимо разноцветного лишая *Malassezia furfur* вызывает фолликулит, себорейный дерматит и др.. Себорейный дерматит — специфическое поражение кожи, характеризующееся эритематозными, покрытыми чешуйками высыпаниями. Высыпания обычно локализуются на лице, вокруг ноздрей, носогубных складках, в области бровей, в подмышечных впадинах, верхней части туловища. При ВИЧ инфекции наблюдается более обширное поражение, элементы дольше сохраняются и чаще рецидивируют. В лечении используют азолы для местного применения, однако нередки рецидивы. Другой эффективный способ лечения — назначение азолов внутрь в течение 2 недель. Онихомикозы можно лечить гризеофульвином или азолами для приема внутрь, но курс лечения должен быть длительным.

### **Инфекция, вызванная вирусом варицелла-зостер (ВЗВ-инфекция)**

ВЗВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных детей характеризуется более тяжелым течением. Возможно развитие висцеральных поражений. До стадии СПИД исход заболевания обычно благоприятный. Кожные высыпания при висцеральной ветряной оспе чрезвычайно обильны. Подсыпания длительны — 7–10 дней и более, элементы длительно проходят обычный метаморфоз, вследствие чего сыпь длительно однотипна и представлена в основном везикулами с мутным содержимым. Очень обширны поражения слизистых. Иногда кожные поверхности и слизистые покрыты сыпью практически полностью, разрывы везикул формируют целые эрозированные поверхности, на которых, как правило активизируется вторичная бактериальная флора. Интоксикация резко выражена, температура гектическая. Типично развитие ДВС-синдрома с кровоизлияниями в кожу, слизистые, внутренние органы.

Вирус ВЗВ вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай. При ВИЧ-инфекции возможно развитие хронической ВЗВ-инфекции, при которой сыпь вначале может напоминать ветряночную, но может перейти в незаживающие некротизированные, покрытые корками язвы с гиперкератозом.

При опоясывающем лишае у ВИЧ-инфицированных сыпь может быть буллезной, геморрагической, некротизированной и с выраженным болевым синдромом, протекать атипично, распространяясь за пределы дерматомы, быть двусторонней, генерализованной, а так же проявляться повторным эпизодом диссеминированной сыпи, больше напоминающей оспу. Пузыри и корки обычно сохраняются 2–3 недели, некротизированные элементы — до 6 недель, оставляя рубцы.

Лечение представлено в таблице 15.

### **Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ-инфекции)**

У новорожденных герпес может протекать как генерализованная инфекция с множественными поражениями кожи, глаз, рта.

У детей старше 1 месяца самая частая ВПГ-инфекции — это герпес лица и полости рта. Первичный гингивит и стоматит характеризуется лихорадкой, раздражительностью, болезненностью поднижечелюстных лимфатических узлов и поверхностными болезненными язвами на деснах и слизистой полости рта и в околоротовой области.

Первичный герпес у ВИЧ-инфицированных детей может протекать с тяжелыми высыпаниями, а в некоторых случаях как генерализованная инфекция с поражением внутренних органов или диссеминированным поражением кожи. При тяжелом иммунодефиците могут развиваться герпетический эзофагит, герпес половых органов, а также поражение внутренних органов. Первичная профилактика не проводится. Лечение герпетической инфекции представлено в таблице 15.

Таблица 15 — Лечение герпетической инфекции

Возбудитель, заболевание	Предпочтительная терапия	Альтернативная терапия
<i>Herpes simplex</i> Начальная терапия	<b>Ацикловир</b> по 400 мг 3 раза в день per os — 7–10 дней	
Повторный эпизод	<b>Фамцикловир</b> по 250 мг 3 раза в день per os — 7–10 дней <b>Валацикловир</b> по 1,0 г 4 раза в день per os — 7–10 дней	
Профилактика	<b>Ацикловир</b> по 400 мг 3 раза в день per os, или по 800 мг 2 раза в день <b>Фамцикловир</b> по 125 мг 2 раза в день per os <b>Валацикловир</b> по 500 г 2 раза в день per os	<b>Ацикловир</b> по 400 мг per os — 3–5 дней
<i>Herpes zoster</i> Кожные проявления — легкая иммуносупрессия	<b>Ацикловир</b> по 20 мг/кг в день в/в или по 800 мг 5 раз в день — 7–10 дней, или <b>фамцикловир</b> по 500 мг 3 раза в день per os, или <b>валацикловир</b> по 1 г 3 раза в день per os	<b>Фоскарнет</b> по 40 мг/кг каждые 8 ч, или по 60 мг/кг каждые 12 ч вв
— выраженная иммуносупрессия	<b>Ацикловир</b> по 30–36 мг/кг в день в/в — 7 дней	<b>Фоскарнет</b> по 40 мг/кг каждые 8 ч, или 60 мг/кг каждые 12 ч в/в

**Контагиозный моллюск.** Это поверхностная кожная инфекция, возбудителем которой является вирус контагиозного моллюска. Инфекция передается при тесном контакте с телом больного, ношении общей одежды, использовании общего постельного белья и полотенец. Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Внедряясь в кожу, вирус вызывает образование плотных папул телесного цвета диаметром 2–5 мм, содержащих белый салыный секрет (моллюсковые тельца). Папулы могут локализоваться в любой части тела, часто остаются без изменений на протяжении нескольких месяцев, затем бесследно исчезают, а спустя некоторое время могут появляться вновь. При ВИЧ-инфекции характерна множественность высыпаний (более 100), элементы более крупного размера и дольше персистируют, трудно поддаются лечению и рецидивируют.

Лечение заключается в удалении мягкого содержимого папул, после чего они исчезают. Каждый элемент приходится обрабатывать отдельно, используя деструктивные методы (выскабливание, прижигание, криотерапия, электрокоагуляция).

## ГЛАВА 4

### ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Проведение антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированного ребенка обеспечивает максимальное и длительное подавление вируса, на фоне чего происходит восстановление и сохранение иммунитета. Все это ведет к снижению связанной с ВИЧ заболеваемости, продлению жизни ребенка и улучшению качества его жизни.

Эффективность АРТ у детей сравнима с эффективностью у взрослых.

Проблемы, связанные с лечением ВИЧ-инфекции у детей:

- возможность развития лекарственной устойчивости, обусловленной профилактическим применением зидовудина и невирапина, а также других АРВ-препаратов во время беременности;
- различия иммунологических маркеров в различных возрастных группах, важность определения процентного содержания CD4 лимфоцитов у детей;
- быстрое прогрессирование заболевания у детей первого года жизни;
- высокая вирусная нагрузка у детей первого года жизни;
- возрастные особенности фармакокинетики лекарственных средств;
- трудность длительного сохранения приверженности комбинированной терапии;
- трудности приема препарата во время, в которое ребенок спит или находится в школе;
- нежелание детей и подростков принимать лекарства.

**Показания** к назначению АРТ у детей определяются на основании оценки двух показателей: клинического состояния ребенка и выраженности иммунодефицита. Критерии для начала АРТ у детей приведены в таблице 16.

Таблица 16 — Критерии для начала АРТ у детей (ВОЗ, 2006)

Клиническая стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006)	Рекомендации по лечению в зависимости от возраста	
	< 12 месяцев	≥12 месяцев
1	Лечить всех*	В зависимости от содержания CD4-лимфоцитов
2	Лечить всех*	В зависимости от содержания CD4-лимфоцитов
3	Лечить всех	
4	Лечить всех	

\* В некоторых случаях возможен индивидуальный подход к старту терапии при условии хорошего диспансерного наблюдения за больным

*Примечание:* до начала АРТ необходимо купировать обострение оппортунистических инфекций. У детей с легочной формой ТБ начало АРТ зависит от противотуберкулезной терапии.

АРТ следует начать при наличии у ребенка клинической симптоматики, соответствующей 3-й и 4-й клиническим стадиям по классификации ВОЗ. В данном случае лечение назначается независимо от содержания CD4-лимфоцитов и ВН у ребенка.

Наличие у ребенка старше года 1-ой или 2-ой клинических стадий по ВОЗ требует дополнительного иммунологического обследования с определением содержания CD4-лимфоцитов, и на основании степени их снижения следует делать заключение о необходимости назначения АРТ.

У детей первого года жизни АРТ должна быть начата уже при появлении любой связанной с ВИЧ клинической симптоматики (как считают европейские эксперты), поскольку темпы прогрессирования заболевания в данной возрастной группе значительно выше, чем у старших детей, лабораторный мониторинг не всегда позволяет вовремя выявить начавшееся прогрессирование, и в итоге у детей первого года жизни высок риск смерти от быстро развившегося СПИДа.

Иммунологические маркеры играют вспомогательную роль и должны использоваться в сочетании с клиническими показаниями.

У детей до 5 лет более точным маркером служит доля лимфоцитов CD4 (%), а у детей старше 5 лет — абсолютное число лимфоцитов CD4. Если долю лимфоцитов CD4 определить нельзя, можно исходить из абсолютного числа лимфоцитов CD4. Оценка иммунологической стадии требует учета возраста ребенка, поскольку у младших детей иммунодефицит констатируется при более высоких значениях CD4 лимфоцитов, чем у старших.

Показанием к АРТ является наличие тяжелого иммунодефицита у ребенка (таблица 17), при его констатации АРТ нужно начинать независимо от клинической стадии.

Таблица 17 — Иммунологические критерии для начала АРТ у детей (ВОЗ, 2006)

Иммунологический показатель	Пороговые значения CD4-лимфоцитов в зависимости от возраста, при которых показано назначение АРТ			
	≤ 11 мес	12–35 мес	36–59 мес	≥ 5 лет
Доля CD4-лимфоцитов плазмы (%)	≤ 25	≤ 20	≤ 15	≤ 15
Абсолютное число CD4-лимфоцитов плазмы (клеток/мкл)	≤ 1500	≤ 750	≤ 350	≤ 200

Не следует допускать продолжения снижения CD4 лимфоцитов ниже границы тяжелого иммунодефицита, поскольку при его развитии резко повышается риск развития СПИД-ассоциированных заболеваний и связанной с ними смертности.

Если у ребенка туберкулез, то по уровню лимфоцитов CD4 и клиническому статусу нужно решить, следует ли АРТ начинать немедленно или ее можно отложить.

**Схемы АРТ первого ряда у детей приведены в таблице 18.**

Таблица 18 — Схемы АРТ первого ряда у детей (ВОЗ, 2006)\*

Дети	Схема
Младше 3 лет (или с массой тела < 10 кг)	[2 НИОТ + 1 ННИОТ]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин) + NVP (невирапин)
Старше 3 лет	[2 НИОТ + 1 ННИОТ]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин) + EFV (эфавиренц)

В клинических исследованиях максимальную эффективность продемонстрировали схемы АРТ, основанные на препаратах класса ННИОТ — [2 НИОТ + 1 ННИОТ] и основанные на препаратах класса ИП — [2 НИОТ + 1 ИП]. Схемы, содержащие три препарата класса НИОТ — [3 НИОТ], могут иметь меньшую вирусологическую эффективность при лечении пациентов с изначально высокой вирусной нагрузкой (что частое явление у детей).

Схемы АРТ первого ряда, используемые при особых обстоятельствах, приведены в таблице 19.

Таблица 19 — Схемы АРТ первого ряда, используемые при особых обстоятельствах (ВОЗ, 2006, с изменениями)\*

Дети	Схема
С выраженной анемией*	[2 НИОТ + 1 ННИОТ]: ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин) + NVP (невирапин) или EFV (эфавиренц)**
Матери которых получили невирапин для ППМР***	[2 НИОТ + 1 ИП]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин) + NFV (нельфинавир) или LPV/r (лопинавир/ритонавир)
Больные туберкулезом****	дети старше 3 лет — основная схема; дети младше 3 лет — [3 НИОТ]*****: AZT (зидовудин) + ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин)
Девочки постпубертатного возраста, ведущие половую жизнь без надежной контрацепции, или в первые 8 недель беременности*****	[2 НИОТ + 1 ИП]: AZT (зидовудин) или ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин) + NFV (нельфинавир) или LPV/r (лопинавир/ритонавир) или [3 НИОТ]: AZT (зидовудин) + ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин)

\* Критерии выраженной анемии у детей: для ребенка от 6 месяцев до 6 лет — Hb < 70 г/л; для ребенка 7–12 лет — Hb < 80 г/л; для ребенка старше 12 лет или подростка — Hb < 90 г/л (гематокрит < 30 %);

\*\* у детей младше 3 лет (или с массой тела < 10 кг) используется NVP (невирапин), у детей старше 3 лет используется EFV (эфавиренц);

\*\*\* имеется высокий риск развития резистентности к невирапину при его однократном приеме для ППМР;

\*\*\*\* смотри протокол обследования и лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом;

\*\*\*\*\* поскольку NVP (невирапин) нежелателен из-за возможности потенциации побочных эффектов при совместном применении с противотуберкулезными препаратами, а препараты класса ИП нежелательны из-за наличия лекарственных взаимодействий с рифампицином;

\*\*\*\*\* EFV (эфавиренц) противопоказан из-за возможного тератогенного действия при приеме в первые 8 недель беременности (на фоне приема EFV показано строгое использование барьерных контрацептивов — презервативы); NVP (невирапин) противопоказан из-за риска развития гепатотоксичности на фоне беременности при CD4 > 250 клеток/мкл

Если мать ребенка получает АРТ и кормит грудью, невзирая на противопоказания к грудному вскармливанию, то некоторые АРВ-препараты (невирапин, зидовудин, ламивудин) проникают в грудное молоко, однако их концентрация и количество, которое ребенок получает с грудным молоком, не достигают терапевтического уровня. Поэтому если у находящегося на грудном вскармливании ребенка имеются показания к АРТ, ему нужно назначить АРВ-препараты в стандартных детских дозах независимо от того, получает мать АРТ или нет.

Коррекция доз АРВ препаратов в процессе роста ребенка. Раз в три месяца (при каждом осмотре ребенка) дозы АРВ-препаратов необходимо проверять и *пересматривать в соответствии с массой тела ребенка*, чтобы обеспечить достаточную концентрацию препаратов в крови и избежать развития лекарственной устойчивости.

Дозировки препаратов, используемых в схемах АРТ, приведены в приложениях 4 и 5. Дозы подсчитывают в миллиграммах на килограмм массы тела или в миллиграммах на квадратный метр площади поверхности тела. Важное значение имеет стандартизация доз; это позволяет персоналу, не имеющему специальной подготовки, проверить правильность дозы и/или дать ребенку соответствующую дозу препарата.

Целесообразна клиническая практика округления доз в большую сторону (при такой тактике родителям легче дать ребенку нужную дозу). Лучше превысить дозу в пределах 10 %, поскольку ребенок быстро растет.

**Соблюдение режима лечения** (приверженность к АРТ) — решающее условие достижения клинической, иммунологической и вирусологической эффективности АРТ. И наоборот, недостаточная приверженность пациента — основной фактор развития неэффективности АРТ.

Ребенок должен принимать не менее 95 % предписанных доз препаратов, иначе резко повышается риск развития резистентности ВИЧ к принимаемым препаратам. При развитии резистентности потребуются смена схемы АРТ. И поскольку число имеющихся препаратов и возможных их комбинаций ограничено, то, по сути, соблюдение пациентом (лицом, ухаживающим за ребенком) приверженности к лечению определяет возможную длительность проведения эффективной АРТ, то есть продолжительность жизни ребенка.

Объективно оценить уровень приверженности пациента к лечению достаточно сложно. Методы оценки приверженности, которые являются простыми (не требуют дополнительного оборудования) и ранними (позволяют выявить проблемы с приверженностью еще до развития неэффективности АРТ), следующие:

- в беседе с пациентом по его собственной самооценке;
- по дневнику приема препаратов, где пациент или ежедневно отмечает принятые дозы, или отмечает пропуски приема препаратов;
- по тому, насколько пациент правильно и непутанно рассказывает о последовательности и деталях приема препаратов, насколько легко пациент узнает «свою» таблетку из нескольких похожих (pill identification test, PIT);
- по тому, остаются ли «лишние» таблетки тогда, когда они уже должны были закончиться. Можно рассчитать уровень приверженности в процентах по формуле:

$$(A - B) / A \times 100 \%,$$

где: А — количество таблеток, которые необходимо принять за 4 недели; В — количество реально принятых за 4 недели таблеток).

Некоторые пациенты опасаются начинать АРТ из-за боязни развития побочных эффектов, а некоторые — бросают прием препаратов уже в первые месяцы приема в связи с развитием не представляющих опасности преходящих побочных эффектов препаратов. Задача врача — знать о побочных эффектах, мониторировать их возможное развитие, а при их возникновении — эффективно с ними справляться.

В начале приема АРВ препаратов практически все они могут оказывать преходящие побочные действия: тошноту, рвоту, диарею, которые купируются самопроизвольно или при назначении симптоматического лечения. При возникновении даже невыраженных и преходящих побочных эффектов пациентам требуется психологическая поддержка, необходимо подробно разъяснить лицам, ухаживающим за ребенком, и самому ребенку причины побочных эффектов и простейшие способы помощи при их развитии.

Развитие выраженных побочных эффектов и их длительное сохранение (в течение 4–6 недель), а также развитие потенциально жизнеугрожающих побочных эффектов обычно требует замены АРВ препарата на не обладающий данным побочным эффектом (или обладающий в меньшей степени) аналог без изменения всей схемы терапии.

Переход к использованию **схемы второго ряда** следует проводить при развитии неэффективности схемы АРТ первого ряда, определяемой на фоне адекватной приверженности пациента к лечению (соблюдении режима лечения) и не ранее чем через 24 недели от начала терапии.

Наиболее частые причины неэффективности лечения — это недостаточная приверженность к лечению, прием АРВ-препаратов в неадекватных дозировках, проблемы с фармакокинетикой (в первую очередь лекарственные взаимодействия препаратов).

**Неэффективность используемой схемы АРТ** констатируется на основании клинических, иммунологических и (или) вирусологических критериев.

Иммунологические критерии:

- доля CD4 лимфоцитов после повышения, зарегистрированного на фоне проводимой АРТ, возвращается к уровню, зарегистрированному до начала АРТ, или опускается ниже его;

- доля CD4 лимфоцитов падает более чем на 30 % от максимальной, зарегистрированной через 6 месяцев и более от начала АРТ.

Клинические критерии:

- появление или рецидив заболеваний, относящихся к 3-й или 4-й клинической стадии (см. таблицу 3), через 24 недели лечения по схеме первого ряда или позднее;

- замедление или остановка физического развития ребенка (при том, что в начале АРТ отмечалась положительная динамика), несмотря на достаточное питание и отсутствие других причин;

- нарушение психомоторного развития (два или более из следующих симптомов: нарушение роста головного мозга, нарушение когнитивных функций; клинически выраженные двигательные нарушения);

- появление новых оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований, рецидив упорного кандидозного стоматита либо кандидозного эзофагита.

Клиническое прогрессирование болезни нужно дифференцировать с обострением оппортунистических инфекций при развитии синдрома восстановления иммунитета (СВИ).

Вирусологические критерии:

Основная цель лечения — снизить ВН до неопределяемого уровня (< 500 копий в 1 мл и менее) и поддерживать ее на этом уровне как можно дольше. И, конечно, вирусологические критерии неэффективности лечения являются самыми прямыми и наиболее ранними: неэффективность АРВ-препаратов в подавлении вируса изначально ведет к повышению вирусной нагрузки, и лишь затем происходит снижение иммунитета и появление клинических признаков иммунодефицита.

Оптимально после начала АРТ регистрировать снижение ВН более чем в 10 раз ( $1,0 \log_{10}$ ) через 8–12 недель, достигнуть неопределяемой вирусной нагрузки через 4–6 месяцев АРТ и сохранять этот статус в течение всего времени терапии.

Вместе с тем, возможности интерпретации вирусологических данных у детей в настоящее время не полностью понятны. Так, у многих детей на фоне лечения ВН остается на уровне от 1 000 до 50 000 копий в 1 мл, но при этом достигаются отличные клинические результаты и сохраняются высокие показатели CD4 лимфоцитов. Поскольку пока невозможно определить, при каких пороговых значениях ВН у детей следует переходить на схемы второго ряда, это решение нужно принимать при наличии клинических и иммунологических критериев неэффективности терапии.

Возможными вирусологическими критериями неэффективности АРТ у детей являются повторное появление определяемого уровня РНК ВИЧ у детей, ранее имевших неопределяемый уровень ВН, или повторное повышение уровня РНК ВИЧ у детей, развивших весомый ответ по снижению ВН (повышение ВН более чем в 3 раза ( $> 0,5 \log_{10}$ ) у детей старше 2 лет и более чем в 5 раз ( $> 0,7 \log_{10}$ ) у детей младше 2 лет).

Делать выводы о неэффективности первой схемы терапии можно **не раньше чем через 24 недели лечения**.

Переход на схему АРТ второго ряда при констатации неэффективности текущей схемы АРТ может быть проведен **только при уверенности в достаточной приверженности пациента к лечению!** Если имеется низкая приверженность к текущей схеме АРТ, то нет смысла в назначении новых АРВ-препаратов — вероятная приверженность к их приему будет также низка.

Чтобы повысить вероятность успеха и сократить риск перекрестной устойчивости, схема второго ряда должна включать не менее трех новых препаратов, хотя бы один из которых должен принадлежать к новому классу. Основу схемы должны составлять препараты, сохраняющие активность в отношении штамма ВИЧ, которым инфицирован ребенок.

Схему, основанную на ННИОТ [2 НИОТ + 1 ННИОТ], следует заменить на схему, основанную на ИП [2 НИОТ + 1 ИП]. Учитывая наличие перекрестной резистентности препаратов ННИОТ внутри класса, при констатации неэффективности основанного на ННИОТ режима АРТ, другие препараты ННИОТ в новом режиме не используют. Препараты НИОТ, имеющие ограниченную перекрестную резистентность внутри класса, должны быть заменены на другие препараты НИОТ.

Схему, основанную на ИП [2 НИОТ + 1 ИП], следует заменить на схему, основанную на ННИОТ [2 НИОТ + 1 ННИОТ], или на схему, основанную на ИП, имеющим более высокий порог резистентности, чем ИП, использовавшийся в схеме первого ряда. Возможность замены одного ИП на другой обусловлена тем, что резистентность к ИП не всегда является перекрестной, и препараты с более высоким порогом резистентности (числом мутаций, требующихся для развития резистентности) могут быть назначены.

Схему, основанную на трех НИОТ [3 НИОТ], следует заменить на схему, включающую ННИОТ и ИП [1 НИОТ + 1 ННИОТ + 1 ИП] (таблица 20).

Таблица 20 — Схемы АРТ второго ряда (ВОЗ, 2006, с изменениями)

Неэффективная схема первого ряда	Предпочтительная схема второго ряда	
<b>[2 НИОТ + 1 ННИОТ]</b>	<b>[2 НИОТ** + 1 ИП]</b>	
AZT + 3TC + NVP (EFV)	ddI + ABC	LPV/r или SQV/r **** или NFV
d4T + 3TC + NVP (EFV)		
ABC + 3TC + NVP (EFV)	ddI + AZT	
<b>[2 НИОТ + 1 ИП]</b>	<b>[2 НИОТ** + 1 ННИОТ]</b>	
AZT + 3TC + LPV/r (NFV)	ddI + ABC	EFV *** или NVP
d4T + 3TC + LPV/r (NFV)		
ABC + 3TC + LPV/r (NFV)	ddI + AZT	

## Окончание таблицы 20

Неэффективная схема первого ряда	Предпочтительная схема второго ряда	
[3 НИОТ]	[1 НИОТ ** + 1 ННИОТ + 1 ИП]	
AZT + 3ТС + ABC	ddI + EFV *** или ddI + NVP	LPV/г или SQV/г **** или NFV
d4T + 3ТС + ABC		

\* Из-за высокого риска быстрого развития резистентности 3ТС (ламивудин) в схему второго ряда не включают;

\*\* у детей младше 3 лет (или с массой тела < 10 кг) используется NVP (невирапин), у детей старше 3 лет используется EFV (эфавиренц);

\*\*\* SQV/г (саквинавир/ ритонавир) не используется у детей с массой тела < 25 кг

Существуют клинические и социальные показания к отмене проводимой АРТ.

При развитии тяжелых/угрожающих жизни побочных эффектов следует временно отменить АРТ по клиническим показаниям. К проведению АРТ следует вернуться после купирования проявления побочного эффекта, при этом тот АРВ препарат, который предположительно вызвал данный побочный эффект, не следует назначать больше никогда, а перейти к схеме АРТ с другим препаратом/препаратами.

Социальные показания к полной отмене АРТ предполагают невозможность обеспечения приверженности к лечению — обозначены ситуации, говорящие о том, что лечение ребенка не проводится должным образом, и организовать его качественное проведение не представляется возможным. Это ситуация, когда пациент (лицо, ухаживающее за ребенком) не приходит на осмотры (пропущено более трех плановых осмотров); если патронажная сестра сообщает, что осуществляющее уход лицо не соблюдает режим АРТ ребенка, а других лиц, способных полностью взять на себя уход за ребенком (например, бабушек или дедушек) в семье ребенка нет. В детской практике неназначение или отмена проведения АРТ по социальным показаниям должны быть исключением.

## ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Дети и (или) лица, ухаживающие за ними, должны получить у врача рекомендации по неспецифической профилактике оппортунистических инфекций, то есть рекомендации по выработке гигиенических навыков и по избежанию рискованного поведения, основанные на данных об эпидемиологии оппортунистических инфекций и о возможности конкретного ребенка заразиться ими. Некоторые из рекомендаций приведены в таблице 21.

Таблица 21 — Рекомендации по неспецифической профилактике некоторых инфекций

Возбудитель	Источник инфекции	Рекомендации по профилактике
<b><i>Зоонозные инфекции (передающиеся от животных)</i></b>		
<i>Toxoplasma gondii</i>	Кошки (несвежие экскременты и контаминированные ими почва и продукты), сырое мясо животных и рыбы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить контакт с несвежими экскрементами кошки, кормить кошку готовыми сухими кошачьими кормами или хорошо приготовленным мясом;</li> <li>• Мясо и морепродукты употреблять в термически обработанном виде, не пробовать на вкус сырой фарш, после контакта с сырым мясом тщательно мыть руки;</li> <li>• Работу с землей (на огороде, домашнее цветоводство, контакт с песком) осуществлять только в перчатках, тщательно мыть овощи и фрукты</li> </ul>
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Кошки, собаки, другие домашние и с/х животные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Избегать прямого контакта с фекалиями домашних животных, мыть руки после ручной уборки фекалий;</li> </ul>
<i>Salmonella</i> spp.	Собаки, кошки, с/х животные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проводить обязательный осмотр животных с длительной диареей ветеринаром;</li> <li>• Употреблять термически обработанные мясо, субпродукты и яйца</li> </ul>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Домашние птицы (особенно голуби)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Избегать загрязненных фекалиями клеток, насестов и другие места обитания птиц, где возможно вдыхание аэрозолей со спорами гриба</li> </ul>
<i>M. avium</i>	Домашние птицы (цыплята)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изоляция и лечение птиц с клиникой туберкулезной инфекции</li> </ul>
<i>M. marinum</i>	Рыба	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гигиена аквариумов, одевать перчатки при чистке аквариумов</li> </ul>
<b><i>Антропонозные инфекции (передающиеся от человека)</i></b>		
вирусы гепатитов В и С	человек	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование индивидуальных предметов гигиены, имеющих контакт с микрочастицами крови (зубные щетки, маникюрные принадлежности, бритвы);</li> <li>• Для подростков — использование барьерных контрацептивов (презервативы), отказ от внутривенных наркотиков или выполнение правил их безопасного введения или переход на контролируемое врачом использование пероральных препаратов (заместительная опиоидная терапия)</li> </ul>
Вирус гепатита А	Человек	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключение употребления возможно контаминированной питьевой воды (рекомендуют питье бутилированной питьевой воды или кипячение водопроводной воды перед питьем);</li> <li>• избегать контакта с больными гепатитом А</li> </ul>

## Окончание таблицы 21

Возбудитель	Источник инфекции	Рекомендации по профилактике
Аэрозольные инфекции (пневмоцистоз, туберкулез, грипп, детские инфекции)	Человек	• Избегать контакта с больными активным туберкулезом, неспецифической респираторной патологией, детскими респираторными инфекциями

### **Иммунопрофилактика**

Иммунопрофилактика ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей (вакцинация и введение иммуноглобулинов) осуществляется на основании приказов МЗ РБ от 05.09.2003 г. № 147 «Об утверждении перечня документов по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным женщинам и детям» и от 05.12.2006 г. № 913 «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок».

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Либман, Г.* ВИЧ-инфекция / Г. Либман, Х. Дж. Макадон. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 560 с.
2. *Бартлетт, Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
3. *Хоффман, К.* Лечение ВИЧ-инфекции 2011 / К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М.: Р. Валент, 2012. — 736 с.
4. *Белозеров, Е. С.* ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — СПб: Питер, 2003. — 363 с.
5. *Бобкова, М. Р.* Иммуитет и ВИЧ-инфекция / М. Р. Бобкова. — Москва: Олимпия PRESS, 2006. — 240 с.
6. ВИЧ-инфекция / А. Г. Рахманова [и др.]; под общ. ред. А. Г. Рахмановой. — СПб.: Питер, 2004. — 696 с.
7. ВИЧ-инфекция клиника, диагностика, лечение / В. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
8. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией / Е. Е. Воронин [и др.]. — М., 2006. — 82 с.
9. *Доценко, М. Л.* Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: рук-во для врачей / М. Л. Доценко, И. А. Карпов. — Минск: Тесей, 2008. — 346 с.
10. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ диагностики и лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]: приложение 1 к приказу № 66 Министерства Здравоохранения Республики Беларусь 05.02.07. — Минск, 2007. — 23 с.
11. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция и СПИД / Т. Н. Ермак [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.
12. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 25.03.05. — Минск: Белсэнс, 2005. — 130 с.
13. Клинический протокол лечения детей с ВИЧ / СПИДом: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.05.05. — Минск: Белсэнс, 2005. — 77 с.
14. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе Клинические протоколы для европейского региона ВОЗ [Electronic resource] / Ed. I. Eramova, S. Matic, M. Munz. — Phoenix Design Aid, Denmark, 2007. — Mode of access: <http://www.euro.who.int/aids>. - Date of access: 14.12.2012.
15. *Малый, В. П.* Новейший медицинский справочник ВИЧ/СПИД / В. П. Малый. — М.: Эксмо, 2009. — 672 с.
16. *Рахманова, А. Г.* ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.

17. Сугак, Н. К. Особенности поражения ЦНС у детей, больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы) / Н. К. Сугак, И. А. Швед // Медико-социальные аспекты ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем: материалы междунар. науч.-практ. респ. конф., Минск, 10 ноября 2006 г. / под общ. ред. М. И. Римжи. — Минск: ДокторДизайн, 2006. — С. 92–97.

18. Клинический протокол профилактики ВИЧ-инфекции от матери ребенку: приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 сент. 2010 г. № 1008. — Минск, 2010. — 20 с.

19. Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению): утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 20.09.08. — Минск, 2008. — 100 с.

20. Зайхнер, С. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / С. Зайхнер, Дж. Рид. — Изд-во Кембриджского университета, 2005 — 709 с.

21. ВИЧ-инфекция у детей / Э. Н. Симованьян [и др]. — Ростов н/Д.: Феникс, 2010. — 221 с.

22. ВИЧ-инфекция у взрослых и детей. Оппортунистические инфекции и заболевания / Н. В. Матиевская [и др]. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — 400 с.

Таблица А. 1 — Классификация АРВ препаратов

Класс препаратов	Аббревиатура	Химическое название	Торговые названия
<b>НИОТ</b> (нуклеозидные/ нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы)	AZT (или ZDV)	Азидотимидин (зидовудин)	<i>Ретровир*</i> , <i>азидотимидин**</i>
	3TC (или LMV)	Ламивудин	<i>Эпивир*</i> , <i>ламивир**</i>
	ddI	Диданозин	<i>Видекс*</i> , <i>дивир**</i>
	d4T	Ставудин	<i>Зерит*</i> , <i>ставир**</i>
	ABC	Абакавир	<i>Зиаген*</i>
	TDF	Тенофовир	<i>Виреад*</i>
	FTC	Эмтрицитабин	<i>Эмтрива*</i>
	(AZT+3TC)	(Комбинированные НИОТ)	<i>Комбивир*</i> , <i>дуовир**</i>
	(AZT+3TC+ABC)	(Комбинированные НИОТ)	<i>Тризивир*</i>
	(3TC+ABC)	(Комбинированные НИОТ)	<i>Кивекса*</i> , <i>эзиком*</i>
	(FTC+TDF)	(Комбинированные НИОТ)	<i>Трувада*</i>
<b>ННИОТ</b> (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	NVP	Невирапин	<i>Вирамун*</i> , <i>невимун**</i>
	DLV	Делавердин	<i>Рескриптор*</i>
	EFV (или EFZ)	Эфавиренц	<i>Сустива, стокрин*, эфавир**</i>
	(AZT+3TC+NVP)	(Комбинация ННИОТ + 2НИОТ)	<i>Дуовир-N**</i>
	(TDF+FTC+EFV)	(Комбинация ННИОТ + 2НИОТ)	<i>Атрипла*</i>
<b>ИП</b> (ингибиторы протеазы)	SQV-HGC	Саквинавир твердые капсулы	<i>Инвираза*</i>
	SQV-SGC	Саквинавир мягкие капсулы	<i>Фортоваза*</i>
	/r (или RTV)	Ритонавир	<i>Норвир*</i>
	IDV	Индинавир	<i>Криксиван*</i>
	NFV	Нельфинавир	<i>Вирасепт*, нелвир**</i>
	LPV/r	Лопинавир/ ритонавир	<i>Калетра*</i>
	APV	Ампренавир	<i>Агенераза*</i>
	FPV (или f-APV)	Фосампренавир	<i>Лексива*</i>
	ATV (или ATZ)	Атазанавир	<i>Рейатаз*</i>
	TPV	Типранавир	<i>Антивус*</i>
	TMC114	Дарунавир	<i>Презиста*</i>
<b>ИС</b> (ингибиторы входа и слияния)	ENF (или T-20)	Инфувиртид	<i>Фьюжн*</i>
	MVC	Maraviroc	<i>Selzentry*</i>
<b>ИИ</b> (ингибиторы интегразы)	MK-0518	Raltegravir	<i>Isentress*</i>

\* Брендовые (выпускаемые непосредственно разработчиком) препараты;

\*\* Дженерические аналоги с установленной биоэквивалентностью брендовым препаратам

Приложение Б

Выдержка из приказа МЗ РБ  
24.09.2010 № 1008

Таблица Б.1 — Мероприятия по профилактике пмр вич у новорожденного

Нозологическая форма заболевания (шифр по МКБ-10)	Организации здравоохранения	Лечение		Исход заболевания (критерий эффективности лечения)
		Необходимое	Длительность лечения	
1	2	3	4	5
ВИЧ-экспонированный новорожденный [Z20.6]	РУ, ОУ, Респ. У (отделения неонатологии, детские поликлиники)	<p><b>1. Доношенный ребенок, мать которого во время беременности получала АРВ-ЛС в течение 4-х и более недель.</b>                      Полный отказ от грудного вскармливания, проводить искусственное вскармливание адаптированной молочной смесью<sup>1</sup> с рождения.                      АРВ-профилактика<sup>2</sup>: зидовудин сироп по 4 мг/кг внутрь 2 раза в сутки (начать в первые 8 часов после рождения<sup>5,3</sup>).</p>	7 дней	Отсутствие ПМР ВИЧ
		<p><b>2. Доношенный ребенок, мать которого во время беременности получала АРВ-ЛС в течение менее чем 4-х недель, или недоношенный ребенок (гестационный возраст менее 33 недель) при любой длительности приема АРВ-ЛС беременной.</b>                      Полный отказ от грудного вскармливания, проводить искусственное вскармливание адаптированной молочной смесью<sup>1</sup> с рождения.                      АРВ-профилактика<sup>2</sup>: зидовудин сироп по 4 мг/кг внутрь (недоношенным сироп по 2 мг/кг внутрь или раствор для внутривенного введения по 1,5 мг/кг внутривенно) 2 раза в сутки (начать в первые 8 часов после рождения<sup>3</sup>).</p>	28 дней	
		<p><b>3. Ребенок, мать которого во время беременности не получала АРВ-ЛС, за исключением АРВ-профилактики в родах (мать ВИЧ-инфицирована и диагноз ей установлен до, во время или в первые 72 часа после родов; или мать с неизвестным ВИЧ-статусом при получении первичного положительного результата определения антител к ВИЧ в крови методом ИФА или положительного результата определения антител к ВИЧ в крови при помощи экспресс теста).</b>                      Полный отказ от грудного вскармливания, проводить искусственное вскармливание адаптированной молочной смесью<sup>1</sup> с рождения.                      АРВ-профилактика<sup>2</sup>: зидовудин сироп по 4 мг/кг внутрь (недоношенным сироп по 2 мг/кг внутрь</p>	28 дней	

## Окончание таблицы Б.1

1	2	3	4	5
		или раствор для внутривенного введения по 1,5 мг/кг внутривенно) 2 раза в сутки (начать в первые 8 часов после рождения <sup>3</sup> ) + ламивудин раствор для приема внутрь по 2 мг/кг внутрь 2 раза в сутки (начать в первые 8 часов после рождения <sup>3</sup> ) + невирапин сироп 2 мг/кг внутрь однократно (в течение 48–72 часов после рождения <sup>4</sup> ).		

### *Примечание.*

<sup>1</sup>Выбор адаптированной молочной смеси осуществляется врачом-педиатром в зависимости от возраста ребенка и наличия сопутствующей патологии. Необходимое суточное количество адаптированной молочной смеси рассчитывается в соответствии с «Примерным суточным набором основных продуктов питания для детей первого года жизни» (Приложение 4 к «Положению о порядке бесплатного обеспечения продуктами питания детей первых двух лет жизни»; утверждено Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 01.03.2007 г. № 271): до 2 месяцев — 100–130 г сухой адаптированной молочной смеси в сутки, 2–4 месяца — 120–130 г, 4–6 месяцев — 80–90 г, 6–9 месяцев — 50–60 г, 9–12 месяцев — 25–30 г.

<sup>2</sup>Сироп зидовудина и раствор ламивудина для приема внутрь следует давать ребенку перед кормлением или во время кормления; можно смешивать его с небольшим количеством молочной смеси. Пропуски в приеме препаратов не допускаются. Если ребенок обильно срыгнул в течение 2 часов с момента приема препарата, то следует повторно дать ту же дозу; если прошло более 2 часов с момента приема, то следует в положенное время принять следующую дозу. При развитии частой рвоты или поноса на фоне приема зидовудина возможно назначение симптоматических средств, влияющих на моторику. Следует производить перерасчет доз препаратов при увеличении массы тела ребенка на каждые 10% и более.

Если по каким-либо причинам АРВ-профилактика (монопрофилактика зидовудином, или тройная профилактика зидовудин + ламивудин + невирапин) не была назначена новорожденному, находящемуся на искусственном вскармливании, в течение первых 72 часов жизни, то назначение ее в более поздние сроки не проводится в связи с отсутствием эффективности.

В случае несоблюдения матерью рекомендаций по полному отказу от грудного вскармливания, АРВ-профилактику следует продолжить: матери — на весь период, пока продолжается грудное вскармливание и затем еще в течение недели после его прекращения, по трехкомпонентной схеме, которая была назначена ей во время беременности; ребенку — до возраста 6 недель по схеме: зидовудин сироп по 4 мг/кг (недоношенным по 2 мг/кг) внутрь 2 раза в сутки + ламивудин раствор для приема внутрь по 2 мг/кг внутрь 2 раза в сутки + невирапин сироп по 4 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем по 7 мг/кг внутрь 2 раза в сутки.

<sup>3</sup>Если мать не получала зидовудин и ламивудин в родах, ребенку нужно дать зидовудин и ламивудин как можно раньше после рождения.

<sup>4</sup>Если мать не получала невирапин в родах или от приема невирапина матерью до рождения ребенка прошло менее 2-х часов, одну дозу невирапина необходимо дать ребенку сразу же после рождения и вторую дозу — в возрасте 72 часов.

Таблица Б.2 — Медикаментозная профилактика пневмоцистной пневмонии и иммунопрофилактика инфекций у ВИЧ-экспонированного ребенка

Нозологическая форма заболевания (шифр по МКБ-10)	Организации здравоохранения	Лечение		Исход заболевания (критерий эффективности лечения)
		необходимое	длительность лечения	
1	2	3	4	5
ВИЧ-экспонированный ребенок [Z20.6]	РУ, ОУ, Респ. У (отделения неонатологии, детские поликлиники)	<p><b>1. Медикаментозная профилактика пневмоцистной пневмонии.</b> Триметоприм/ сульфаметоксазол в суточной дозе 5/25 мг/кг (или 150/750 мг/м<sup>2</sup>) внутрь в 2 приема, начиная от момента завершения приема АРВ-ЛС новорожденным (или с 5-х суток жизни, если АРВ-ЛС новорожденному не назначались) ежедневно до возраста 6 месяцев<sup>1</sup>, в возрасте 6–12 месяцев – при каждом эпизоде любой респираторной инфекции на время ее острых проявлений. Прием триметоприма/сульфаметоксазола следует прекратить раньше оговоренных выше сроков в случае, если у ВИЧ-экспонированного ребенка получены два отрицательных результата исследования на ДНК ВИЧ в крови методом ПЦР (качественный анализ)</p> <p><b>2. Иммунопрофилактика инфекций.</b> Проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок<sup>2</sup> с учетом следующего: 1) вакцинация проводится в период ремиссии острых инфекций, длящейся не менее 1 месяца; 2) ограничено использование некоторых живых вакцин: вакцинация против туберкулеза проводится вакциной БЦЖ-М<sup>3</sup>; вакцинация против полиомиелита (как самих ВИЧ-экспонированных детей, так и проживающих с ними детей) проводится только инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ), но не живой оральной (ОПВ); 3) вводятся дополнительные вакцины: против гриппа (инактивированной вакциной — расщепленной или субъединичной) и против гемофильной инфекции; 4) при наличии признаков выраженного иммунодефицита (клинические категории 3 и 4 по ВОЗ, или снижение уровня CD4-лимфоцитов &lt; 25 %) — вакцинация не проводится, следует ввести</p>	<p>Обязательный прием препарата до возраста 6 месяцев или до получения двух отрицательных результатов исследования на ДНК ВИЧ в крови методом ПЦР (качественный анализ)</p> <p>В декретированные сроки на протяжении всего периода наблюдения</p>	<p>Снижение риска развития пневмоцистной пневмонии</p> <p>Соблюдение календаря профилактических прививок, отсутствие развития вакциноконтролируемых инфекций</p>

Окончание таблицы Б.2

1	2	3	4	5
		иммуноглобулин человека нормальный 0,2–0,4 г/кг внутривенно однократно и далее, на время сохранения признаков выраженного иммунодефицита, — повторять введения 1 раз в месяц; после купирования признаков выраженного иммунодефицита в результате проводимой АРТ — ребенок подлежит вакцинации		

*Примечание.*

<sup>1</sup>Ежедневный прием триметоприма/сульфаметоксазола ВИЧ-экспонированным ребенком следует прекратить в возрасте 6 месяцев при условии отсутствия у него клинических признаков иммунодефицита (нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие лимфаденопатии, спленогепатомегалии, гематологических проявлений и клинической симптоматики поражения барьерных органов — частых рецидивирующих инфекций дыхательного тракта, мочевыводящих путей и кожи).

<sup>2</sup>Согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.12.2006 г. № 913 «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок».

<sup>3</sup>В соответствии с Инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.07.2008 г. № 071-0608 «Оптимизация противотуберкулезной вакцинации».

Таблица Б.3 — Диагностика и диспансерное наблюдение за ВИЧ-экспонированными детьми

Нозолог. форма (шифр МКБ-10)	Организации здравоохранения	Диагностика	Нозологическая форма заболевания (шифр по МКБ-10)	Организации здравоохранения
ВИЧ-экспонированный новорожденный [Z20.6]	РУ, ОУ (отделения неонатологии, детские поликлиники)	Осмотр врача-неонатолога. Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови: определение концентрации билирубина, общего белка и белковых фракций, тимоловой пробы, активности АСАТ, АЛАТ. Консультация невролога.	Однократно в период пребывания в отделении неонатологии.	При подозрении на антенатальное инфицирование ВИЧ: определение ДНК ВИЧ в крови методом ПЦР (качественная). При развитии клинических проявлений ВИЧ-инфекции у новорожденного: определение ДНК ВИЧ в крови методом ПЦР (качественная), определение ВН и CD4 в крови.
ВИЧ-экспонированный ребенок в возрасте 1–24 месяца [Z20.6]	РУ, ОУ (детские поликлиники)	Осмотр врача-педиатра и, по показаниям, врача-инфекциониста.  Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, общий анализ мочи. Биохимическое исследование крови: определение концентрации билирубина, общего белка и белковых фракций, тимоловой пробы, активности АСАТ, АЛАТ. Определение ДНК ВИЧ в крови методом ПЦР (качественный анализ). Определение антител к ВИЧ в крови методом ИФА. Консультация врача-невролога. ЭКГ.  УЗИ органов брюшной полости. Прочие обследования и консультации узких специалистов согласно действующим нормативным документам <sup>1</sup> .	Ежемесячно до возраста 12 месяцев, затем в 15 и 18 мес. В возрасте 1, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев. В возрасте 4, 12 и 18 месяцев.  В возрасте 2 и 4 месяцев.  В возрасте 9, 12, 15 и 18 месяцев. В возрасте 3, 6, 9, 12 и 18 мес.. В возрасте 3, 9 и 18 месяцев. В возрасте 6 и 18 месяцев.	При развитии клинических проявлений ВИЧ-инфекции (вне зависимости от того, подтвержден ВИЧ-статус ребенка или нет): определение ВН и уровня CD4 лимфоцитов в крови. При ко-инфекции ВГС у матери: определение РНК ВГС в крови методом ПЦР в возрасте 2 и 4 месяцев и (или) anti-HCV методом ИФА в возрасте 9, 12 и 18 месяцев. При ко-инфекции ВГЕ у матери: определение HBsAg и anti-HBs методом ИФА в возрасте 4 и 9 месяцев.

*Примечание.*

<sup>1</sup>Диспансерное наблюдение здорового ребенка регламентировано «Инструкцией о порядке проведения диспансеризации детей», утвержденной Приказом МЗ РБ № 352 от 10.05.2007 г. в редакции Приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.08.2008 г. № 811.

Учебное издание

**Козорез** Елена Ивановна  
**Тумаш** Оксана Леонидовна  
**Калачева** Ольга Владимировна  
**Анищенко** Елена Васильевна

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ  
У ДЕТЕЙ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 4–6 курсов лечебного факультета  
и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран,  
обучающихся по специальности «Лечебное дело»,  
студентов 4–5 курса медико-диагностического факультета,  
обучающихся по специальности «Медико-диагностическое дело»  
медицинских вузов**

**Редактор** *Т. Ф. Рулинская*  
**Компьютерная верстка** *С. Н. Козлович*

Подписано в печать 06.05.2013.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 3,95. Уч.-изд. л. 4,32. Тираж 100 экз. Заказ № 183.

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.