

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет

Факторы риска развития оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией при парентеральном пути заражения

Контактная информация:

Денисенко Валентин Борисович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней РостГМУ

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Статья поступила: 13.07.2010 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Высокая заболеваемость и неблагоприятное течение оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией диктуют необходимость поиска факторов риска их развития. **Цель исследования:** выявить факторы риска локализованных и генерализованных форм оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся парентеральным путем. **Методы:** на первом этапе исследования у 98 детей ретроспективно изучены факторы риска присоединения локализованных оппортунистических инфекций в течение первых 12 мес после заражения ВИЧ парентеральным путем. На втором этапе проведено проспективное наблюдение в течение 120 мес, в ходе которого анализировались факторы риска развития генерализованных оппортунистических инфекций. **Результаты:** в течение 12 мес после заражения ВИЧ локализованные оппортунистические инфекции были диагностированы у 41% больных. Независимыми предикторами их развития являлись грудной возраст в момент инфицирования ВИЧ (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,0–13,2) и острая ВИЧ-инфекция (ОШ 4,4; 95% ДИ 1,3–15,1). В течение 120 мес проспективного наблюдения генерализованные оппортунистические инфекции возникли у 46% пациентов. Независимыми факторами риска генерализации являлись наличие локализованных оппортунистических инфекций в анамнезе (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,1), отставание в физическом развитии > 10% (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,4–12,8) и уровень CD4+ лимфоцитов < 15% при первичном обследовании (ОШ 46,1; 95% ДИ 9,9–213,1). **Заключение:** продемонстрирована значимость клинических и лабораторных показателей, отражающих состояние иммунной системы и интенсивность репликации вируса, в прогнозе развития локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, факторы риска.

В настоящее время в Российской Федерации отмечается значительное увеличение числа детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Преобладающим путем передачи ВИЧ у детей в России является вертикальный (от матери к новорожденному), однако в последние годы заметно возросло число

детей старшего возраста и подростков, инфицированных парентеральным путем при употреблении наркотиков [1, 2]. У пациентов детского возраста заболевание характеризуется неблагоприятным течением, быстрым развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и наступлением летального исхода [2–4].

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

Rostov State Medical University

Risk factors of opportunistic infections in children with parenteral HIV infection

High incidence and unfavorable clinical course of opportunistic infections in children with HIV-infections lead to the study of risk factors of their development. **Objective:** to reveal risk factors of local and generalized opportunistic infections in children with parenteral HIV-infection. **Methods:** at the first stage of a study, risk factors of local opportunistic infections starting in 12 months after parenteral HIV-infection were retrospectively estimated in 98 children. At the second stage, prospective observation during 120 months with analysis of risk factors of generalized opportunistic infections was performed. **Results:** local opportunistic infections were detected in 41% of patients in 12 months after HIV-infection. Independent predictors of their development were infantile age at the moment of HIV-infection (OR 3.7; 95% CI 1.0–13.2) and acute HIV-infection (OR 4.4; 95% CI 1.3–15.1). Generalized opportunistic infections were detected in 46% of patients during 120 months of observation. Independent risk factors of generalization were the presence of local opportunistic infection in medical history (OR 2.7; 95% CI 1.2–6.1), delay of physical development > 10% (OR 4.2; 95% CI 1.4–12.8) and the level of CD4+ lymphocytes < 15% at the time of initial examination (OR 46.1; 95% CI 9.9–213.1). **Conclusion:** authors demonstrated the significance of clinical and laboratory tests of immune system and virus replication intensity for the prognosis of development of local and generalized opportunistic infections in children with HIV-infection.

Key words: children, HIV-infection, opportunistic infection, risk factors.

В результате прогрессирования иммуносупрессии, маркером которой служит снижение числа Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов) в крови, развиваются оппортунистические инфекции (чаще у детей) и злокачественные опухоли (чаще у взрослых) [3–6]. В условиях глубоких нарушений в иммунной системе оппортунистические инфекции приобретают затяжное и хроническое течение, характеризуются формированием генерализованных форм, приводящих к гибели больного [3–5]. Это диктует необходимость прогнозирования развития оппортунистических инфекций, что позволит своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

Целью настоящего исследования явилось определение факторов риска развития локализованных и генерализованных форм оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся парентеральным путем.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проводилось на базе отдела диспансерного наблюдения и инфекционного отделения Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской области (Ростов-на-Дону).

Участники исследования

В исследование включали детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем в нозокомиальных очагах в 1988–1989 гг. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливали на основании данных эпидемического анамнеза, клинической симптоматики и результатов лабораторного обследования — обнаружения анти-ВИЧ-антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Рекомбинант-ВИЧ» (Россия) и иммуноблота (Du Pont, США). Время инфицирования установлено по результатам эпидемиологического расследования внутрибольничных вспышек ВИЧ-инфекции [7]. От родителей пациентов было получено информированное согласие на участие ребенка в исследовании, которое начинали через 12 мес после инфицирования ВИЧ. На первом этапе проводили диагностику локализованных оппортунистических инфекций и ретроспективно оценивали значимость анамнестических показателей в качестве факторов риска их развития. На втором этапе осуществляли проспективное наблюдение за больными, которое завершали по истечении 120 мес от начала исследования или наступлении летального исхода. В последующем выжившим пациентам назначали высокоактивную антиретровирусную терапию, которая существенным образом модифицировала естественное течение заболевания [8].

Обследование

Изучение клинических и лабораторных показателей осуществляли в соответствии с алгоритмом обследования больных ВИЧ-инфекцией, разработанным Российским научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом [5]. При первичном обследовании изучали жалобы, анамнез заболевания и жизни, проводили клинический осмотр больного, параклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови), определение числа Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов) в крови, исследовали лабораторные маркеры оппортунистических инфекций. Критерием диагностики локализованных оппортунистических инфекций считали клинические признаки поражения одного локуса в сочетании с выделением из него возбудителя и/или наличие серологических показателей активности инфекционного процесса.

В дальнейшем, на протяжении 120 мес проводили клиническое наблюдение за больными и исследование лабораторных маркеров оппортунистических инфекций с частотой один раз в 3 мес, по показаниям — чаще. У умерших больных исследовали биопсийный материал. Диагностику генерализованных оппортунистических инфекций проводили на основании клинической симптоматики поражения двух и более локусов в сочетании с выделением из них возбудителя.

Бактериологическое, вирусологическое и микологическое исследование биологических материалов проводили по стандартным методикам. В крови методом ИФА определяли антитела классов IgM и IgG к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусам, токсоплазмам, (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Серологическими маркерами активности считали IgM антитела и/или достоверное увеличение титра IgG антител. Исследовали мочу и слюну на наличие клеток-цитомегалов. Для диагностики пневмоцистоза использовали микроскопию мокроты. По показаниям проводили инструментальное обследование — рентгенографию органов грудной клетки, черепа и придаточных пазух носа, компьютерную, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, электрокардиографию.

Количество CD4+ лимфоцитов в крови определяли с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием мышиных моноклональных антител («Сорбент ЛТД», Россия). Учет полученных результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Определение степени иммуносупрессии осуществляли по критериям Центра по контролю над заболеваниями (США) [9]. Иммунодефицитное состояние (ИДС) 1-й степени диагностировали при числе CD4+ лимфоцитов > 25%, 2-й степени — от 15 до 24%, 3-й степени — < 15%.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы «R» (версия 12.11.1). Соответствие вариационных рядов количественных показателей нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В связи с тем, что вариационные ряды не соответствовали нормальному распределению, для их характеристики рассчитывали медианы (25; 75 процентиля). Определение прогностических факторов для локализованных оппортунистических инфекций проводили при ретроспективном исследовании частоты анамнестических показателей в группах детей, у которых на момент начала исследования (через 12 мес после инфицирования ВИЧ) имели место или отсутствовали эти формы инфекций. Факторы риска генерализованных оппортунистических инфекций устанавливали путем сопоставления частоты анамнестических, клинических и иммунологических показателей на момент начала исследования в группах пациентов, у которых в течение 120 мес наблюдения развились или отсутствовали эти формы оппортунистических инфекций. Достоверность различий качественных признаков оценивали по двустороннему варианту точного критерия Фишера. Анамнестические, клинические и иммунологические показатели, имевшие статистически значимые различия между группами (при $p < 0,05$), исследовали методом регрессионного анализа. Для оценки прогностической значимости предикторов локализованных оппортунистических инфекций использовали метод логистической регрессии, для генерализованных оппортунистических инфекций — метод пропор-

циональных рисков Кокса. Факторы риска тестировали в однофакторной модели. При наличии статистической значимости ($p < 0,05$) их включали в многофакторную модель. Для каждой переменной вычисляли отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Независимыми считали предикторы при $p < 0,05$ в многофакторной модели. Чувствительность и специфичность прогнозирования локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций с использованием независимых предикторов рассчитывали по формулам [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследование были включены 98 детей с ВИЧ-инфекцией. Срок от момента заражения ВИЧ до установления диагноза составил 10,5 мес (9,5; 11,5). Исследование начинали через 12 мес после инфицирования ВИЧ и завершали по истечении 120 мес от начала исследования (57 больных; 58%) или наступлении летального исхода (41 человек; 42%). Медиана срока наблюдения составила 99,5 мес (82; 110).

Анализ анамнестических данных показал, что у всех детей ВИЧ-инфекция развилась на отягощенном преморбидном фоне. Имела место высокая частота патологий периода беременности и родов у матерей: гестоз у 59 (60%), угроза прерывания беременности — у 40 (41%), анемия во время беременности — у 19 (19%), хроническая внутриутробная гипоксия плода — у 17 (17%), синдром задержки развития плода — у 12 (12%), гестационный пиелонефрит — у 10 (10%), стремительные роды — у 31 (32%), слабость родовой деятельности — в 17 (17%) случаях. В постнатальном периоде у всех детей диагностированы фоновые состояния и заболевания, в том числе перинатальное поражение ЦНС у 51 (52%), отставание в физическом развитии $> 10\%$ — у 25 (25%), острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой эпизодов > 4 раз в год — у 56 (57%), пневмонии — у 19 (19%), острые кишечные инфекции — у 40 (41%), атопический дерматит — у 19 (19%) пациентов. На искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес переведены 49 (50%) детей.

При изучении анамнеза заболевания и медицинской документации установлено, что заражение ВИЧ в грудном возрасте произошло у 50 (51%) пациентов, в возрасте старше одного года жизни — у 48 (49%). Все больные были инфицированы ВИЧ во время пребывания в стационарах при проведении парентеральных вмешательств. Заражение ВИЧ у 69 (70%) детей произошло на фоне тяжелых инфекционных заболеваний (острых кишечных и респираторных инфекций, сепсиса, вирусного менингоэнцефалита), у 29 (30%) больных — на фоне неинфекционной патологии (ожогов, хирургических болезней, отравлений). После инфицирования ВИЧ у 52 (53%) детей имел место бессимптомный вариант стадии первичных проявлений 2 (2А) по классификации В. Покровского (1989, 2001) [11]. У 46 (47%) больных развилась симптоматика острой ВИЧ-инфекции без оппортунистических инфекций (вариант 2Б) или в сочетании с ними (вариант 2В). В последующем ВИЧ-инфекция перешла в латентную стадию 3, у части детей — в стадию вторичных заболеваний 4 (А или Б).

При первичном клиническом обследовании через 12 мес после инфицирования ВИЧ латентная стадия 3 диагностирована у 58 (59%) детей, стадия вторичных заболеваний 4А и 4Б — у 40 (41%) больных. У всех пациентов обнаружены ВИЧ-ассоциированные симптомы, в том числе генерализованная лимфаденопатия — у 100%, гепа-

томегалия — у 83 (85%), отставание в физическом развитии ($> 10\%$) — у 61 (62%), спленомегалия — у 36 (37%), ВИЧ-энцефалопатия — у 30 (31%), немотивированная лихорадка более 1 мес — у 7 (7%), энтеропатия — у 5 (5%), нефропатия — у 4 (4%).

При первичном иммунологическом обследовании у всех пациентов обнаружено снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови. ИДС 1-й степени диагностировано у 48 (49%) больных, 2-й степени — у 31 (32%), 3-й степени — у 19 (19%). В течение 120 мес проспективного наблюдения у всех детей происходило прогрессирование ВИЧ-инфекции. К моменту окончания исследования стадия вторичных заболеваний 4А имела место у 13 (13%) детей, 4Б — у 40 (41%), 4В — у 4 (4%) больных. У 41 (42%) пациента развилась терминальная стадия 5, все дети погибли. Летальный исход наступил через 70 мес (40; 99) от момента инфицирования ВИЧ (диапазон от 15 до 119 мес).

Локализованные формы оппортунистических инфекций

На момент начала исследования локализованные оппортунистические инфекции диагностированы у 40 (41%) пациентов. Чаще регистрировались бактериальные инфекции — у 21 (21%) ребенка. Клиническими формами бактериальных инфекций являлись пневмония (у 11 детей), инфекции кожи и подкожной клетчатки (у 10), отит (у 9), синусит (у 6), лимфаденит (у 2) и остеомиелит (у 2). Бактериальные инфекции характеризовались затяжным течением, частыми рецидивами. У 12 (12%) детей отмечены проявления кандидозной инфекции, в том числе орофарингеальный кандидоз (у 8), ангулярный хейлит (у 2), кандидоз кожи и ее придатков (у 2). У 11 (11%) детей диагностирована инфекция простого герпеса (ИПГ), в том числе орофациальная форма ИПГ — у 8, гингивостоматит — у 6.

Анализ анамнестических данных показал, что с развитием локализованных оппортунистических инфекций через 12 мес после инфицирования ВИЧ ассоциированы такие признаки, как наличие гестоза, угрозы прерывания беременности у матери, ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес (табл. 1). Эти больные чаще заражались ВИЧ в грудном возрасте и на фоне инфекционного заболевания. У пациентов данной группы с более высокой частотой развивалась острая ВИЧ-инфекция (варианты 2Б и 2В). Тестирование этих факторов риска в однофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало статистическую значимость для всех показателей (табл. 2). В связи с этим они были протестированы путем многофакторного регрессионного анализа, который показал, что независимыми предикторами присоединения локализованных оппортунистических инфекций через 12 мес после заражения ВИЧ являлись грудной возраст в момент инфицирования и развитие острой ВИЧ-инфекции.

Генерализованные формы оппортунистических инфекций

Генерализованные формы оппортунистических инфекций в течение 120 мес проспективного наблюдения были зафиксированы у 45 (46%) пациентов, медиана времени возникновения — 66 мес (46; 97). Наиболее часто диагностирован бактериальный сепсис (у 17 детей), который сопровождался формированием множественных очагов в различных органах. У 5 таких больных из крови выделен один возбудитель, у 12 пациентов — ассоциация двух

Таблица 1. Ассоциация анамнестических показателей с возникновением локализованных оппортунистических инфекций у детей в течение 12 мес после инфицирования ВИЧ

Показатели	Дети без локализованных ОИ, n = 58 (%)	Дети с локализованными ОИ, n = 40 (%)	p
Патология периодов беременности и родов у матери			
Гестоз	29 (50)	30 (75)	0,020
Угроза прерывания беременности	18 (31)	22 (55)	0,022
Анемия	11 (19)	8 (20)	1,000
Гестационный пиелонефрит	6 (10)	4 (10)	1,000
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	10 (17)	7 (18)	1,000
Синдром задержки развития плода	6 (10)	6 (15)	0,540
Слабость родовой деятельности	7 (12)	10 (25)	0,110
Стремительные роды	14 (24)	17 (43)	0,076
Фоновые состояния и перенесенные заболевания у ребенка			
Отставание в физическом развитии (> 10%)	12 (21)	12 (30)	0,343
Перинатальное поражение ЦНС	27 (47)	24 (60)	0,220
Перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес	23 (40)	26 (65)	0,023
ОРИ с частотой более 4 раз в год	32 (55)	24 (60)	0,681
Пневмония	12 (21)	7 (18)	0,797
Острые кишечные инфекции	23 (40)	17 (43)	0,835
Атопический дерматит	10 (17)	9 (23)	0,605
Возраст в момент инфицирования ВИЧ			
Младше 1 года	19 (33)	31 (78)	0,001
Старше 1 года	39 (67)	9 (23)	0,001
Заболевание в момент инфицирования ВИЧ			
Инфекционное	36 (62)	33 (83)	0,042
Неинфекционное	22 (38)	7 (18)	0,042
Стадия первичных проявлений 2			
Бессимптомная (2А)	43 (74)	9 (23)	0,001
Манифестная (2Б, 2В)	15 (26)	31 (78)	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ОИ — оппортунистические инфекции; ОРИ — острые респираторные инфекции.

Таблица 2. Независимые предикторы развития локализованных оппортунистических инфекций у детей в течение 12 мес после инфицирования ВИЧ

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Грудной возраст в момент инфицирования ВИЧ	6,8 (2,4–21,6)	0,001	3,7 (1,0–13,2)	0,043
Острая ВИЧ-инфекция	10,0 (1,7–15,4)	0,003	4,4 (1,3–15,1)	0,018
Гестоз	6,0 (1,4–14,5)	0,011	2,2 (0,6–8,8)	0,248
Инфекционное заболевание в момент инфицирования ВИЧ	2,9 (1,3–6,9)	0,02	1,1 (0,3–4,4)	0,942
Перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес	2,8 (1,0–7,5)	0,035	2,0 (0,6–6,0)	0,230
Угроза прерывания беременности	2,7 (1,0–6,8)	0,048	1,2 (0,4–3,8)	0,876

и более. Среди возбудителей инфекции преобладали эпидермальный и золотистый стафилококки (8 и 7 человек, соответственно), реже встречались сальмонеллы (у 4), протей (у 4), стрептококки (у 3), эшерихии (у 3) и цитробактеры (у 3). Более редкими генерализованными бактериальными оппортунистическими инфекциями являлись внелегочный туберкулез (у 1 больного), протекавший с поражением лимфоузлов, печени, оболочек и вещества головного мозга, почек, костей; а также атипичный микобактериоз (у 1 пациента), проявлениями которого являлись пневмония, гепатит, нефрит и кардит.

К наиболее частым генерализованным оппортунистическим инфекциям вирусной этиологии относилась цитомегаловирусная инфекция, которая развивалась у 11 детей и сопровождалась формированием полиорганной патологии (энцефалита, пневмонии, гепатита, эзофагита, энтероколита, кардита, нефрита, эпинефрита, хориоретинита, сиалоаденита). У 5 больных диагностирована генерализованная форма ИПГ с поражением кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы, склеры, головного мозга, легких; у 1 пациента — генерализованная форма инфекции, вызванная вирусом *Varicella zoster*, при которой отмеча-

лось вовлечение в патологический процесс кожи, слизистых оболочек, головного мозга, легких и печени.

Самой частой генерализованной грибковой инфекцией являлся инвазивный кандидоз (у 6 больных), при котором имело место поражение кожи, ротовой полости, пищевода, кишечника, легких, печени, желчного пузыря и головного мозга. У 2 пациентов выявлена генерализованная форма криптококкоза с развитием менингоэнцефалита, пневмонии и энтероколита; у 1 ребенка — генерализованная форма пневмоцистоза с поражением легких, печени и желчного пузыря.

Из числа протозойных инвазий у 4 детей развилась генерализованная форма токсоплазмоза, протекавшая с менингоэнцефалитом, пневмонией, гепатитом, энтероколитом, нефритом, тимитом, спленитом, лимфаденитом. Сопоставление анамнестических показателей выявило более высокую частоту острой ВИЧ-инфекции в группе больных, у которых в течение 120 мес развились генерализованные оппортунистические инфекции (табл. 3). При первичном клинико-иммунологическом обследовании этих детей чаще встречались гепато- и спленомегалия, отставание в физическом развитии (> 10% возрастной

Таблица 3. Ассоциация анамнестических показателей с развитием генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес у детей с ВИЧ-инфекцией

Показатели	Дети без генерализованных ОИ, n = 53 (%)	Дети с генерализованными ОИ, n = 45 (%)	p
Патология периодов беременности и родов у матери			
Гестоз	31 (59)	28 (62)	0,836
Угроза прерывания беременности	24 (45)	16 (36)	0,410
Анемия	10 (19)	9 (20)	1,000
Гестационный пиелонефрит	5 (9)	5 (11)	1,000
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	9 (17)	8 (18)	1,000
Синдром задержки развития плода	6 (11)	6 (13)	0,768
Слабость родовой деятельности	8 (15)	9 (20)	0,597
Стремительные роды	13 (25)	18 (40)	0,128
Фоновые состояния и перенесенные заболевания у ребенка			
Отставание в физическом развитии (> 10%)	15 (28)	13 (29)	1,000
Перинатальное поражение ЦНС	29 (55)	23 (51)	0,839
Перевод на искусственное вскармливание в возрасте младше 3 мес	23 (43)	27 (60)	0,110
ОРИ с частотой более 4 раз в год	28 (53)	28 (62)	0,414
Пневмония	10 (19)	9 (20)	1,000
Острые кишечные инфекции	20 (38)	20 (44)	0,580
Атопический дерматит	10 (19)	9 (20)	1,000
Возраст в момент инфицирования ВИЧ			
Младше 1 года	24 (45)	26 (58)	0,231
Старше 1 года	29 (55)	19 (42)	0,231
Заболевание в момент инфицирования ВИЧ			
Инфекционное	35 (66)	34 (76)	0,376
Неинфекционное	18 (34)	11 (24)	0,376
Стадия первичных проявлений 2			
Бессимптомная (2А)	34 (64)	18 (40)	0,025
Манифестная (2Б, 2В)	19 (36)	27 (60)	0,025

Таблица 4. Ассоциация клинической симптоматики и показателей иммунного статуса, зафиксированных при первичном обследовании ВИЧ-инфицированных детей, с развитием генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес

Показатели	Дети без генерализованных ОИ, n = 53 (%)	Дети с генерализованными ОИ, n = 45 (%)	p
Клинические симптомы			
ВИЧ-ассоциированные симптомы	53 (100)	45 (100)	1,000
Генерализованная лимфаденопатия	53 (100)	45 (100)	1,000
Гепатомегалия	41 (77)	42 (93)	0,046
Спленомегалия	14 (23)	22 (49)	0,034
Отставание в физическом развитии (> 10%)	23 (43)	38 (84)	0,001
ВИЧ-энцефалопатия	7 (13)	23 (51)	0,001
Немотивированная лихорадка более 1 мес	2 (4)	5 (11)	0,242
Энтеропатия	1 (2)	4 (9)	0,180
Нефропатия	1 (2)	3 (7)	0,330
Локализованные ОИ	16 (30)	24 (53)	0,024
Бактериальные инфекции	8 (15)	14 (31)	0,088
Инфекция простого герпеса	5 (9)	6 (13)	0,749
Кандидоз	5 (9)	7 (16)	0,375
Состояние иммунного статуса			
Иммунодефицит 1–2-й степени	49 (93)	30 (67)	0,001
Иммунодефицит 3-й степени	4 (8)	15 (33)	0,001

53

Таблица 5. Независимые предикторы развития генерализованных оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией в течение 120 мес

Факторы риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Иммунодефицит 3-й степени	64,6 (21,6–193,1)	0,001	46,1 (9,6–213,1)	0,001
Отставание в физическом развитии (> 10%)	4,2 (1,8–10,1)	0,001	4,2 (1,4–12,8)	0,010
Локализованные ОИ	5,7 (3,1–10,7)	0,001	2,7 (1,2–6,1)	0,021
ВИЧ-энцефалопатия	9,6 (4,8–19,1)	0,001	1,7 (0,7–4,2)	0,254
Спленомегалия	3,5 (1,9–6,5)	0,001	0,9 (0,4–2,6)	0,634
Гепатомегалия	3,6 (1,4–9,1)	0,001	0,7 (0,2–2,6)	0,778
Острая ВИЧ-инфекция	1,9 (1,0–3,6)	0,042	0,9 (0,4–1,9)	0,819

нормы), ВИЧ-энцефалопатия, локализованные оппортунистические инфекции и ИДС 3-й степени (табл. 4). При тестировании в рамках однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса все показатели были статистически значимо ассоциированы с анализируемым исходом. Их анализ в рамках многофакторной модели показал что независимыми предикторами развития генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес являлись отставание в физическом развитии (> 10%), наличие локализованных оппортунистических инфекций и количество CD4+ лимфоцитов < 15% (табл. 5). Все больные с генерализованными оппортунистическими инфекциями умерли в течение 7 мес (6; 12,5) от момента генерализации. Независимыми предикторами летального

исхода в течение 120 мес также являлись отставание в физическом развитии > 10% (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2–10,9), локализованные оппортунистические инфекции (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–4,2) и ИДС 3-й степени (ОШ 11,3; 95% ДИ 4,4–29,1) на момент начала исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у значительного числа обследованных детей с ВИЧ-инфекцией уже в течение первого года после инфицирования развились локализованные, а затем (в последующие 120 мес) — генерализованные формы оппортунистических инфекций. Среди причин заболеваний преобладали бактериальные инфекции, реже —

оппортунистические инфекции вирусной, грибковой и протозойной этиологии. Независимыми предикторами присоединения локализованных оппортунистических инфекций в течение первых 12 мес после заражения ВИЧ являлись грудной возраст в момент инфицирования и развитие острой ВИЧ-инфекции. Значимость возрастного фактора можно объяснить незрелостью иммунной системы грудного ребенка и большим количеством клеток-мишеней для вируса из-за высокого содержания лимфоцитов в крови [3, 4]. Симптоматика острой ВИЧ-инфекции (острого ретровирусного синдрома) отражает интенсивную репликацию ВИЧ уже на ранних этапах развития заболевания [5, 6]. В результате происходит инфицирование значительного числа клеток-мишеней (прежде всего Т-хелперов), быстрое прогрессирование иммуносупрессии и присоединение локализованных оппортунистических инфекций. Для показателя «грудной возраст в момент инфицирования ВИЧ» чувствительность в качестве прогностического критерия развития локализованных оппортунистических инфекций составила 78%, специфичность — 67%, для острой ВИЧ-инфекции — 78 и 74%, соответственно.

Проспективное исследование в течение 120 мес показало, что независимыми предикторами формирования генерализованных форм оппортунистических инфекций служили отставание в физическом развитии > 10%, локализованные оппортунистические инфекции и количество CD4+ лимфоцитов < 15% при первичном обследовании. Известно, что Т-хелперы играют ведущую роль в регуляции иммунного ответа и, с другой стороны, являются основной клеткой-мишенью для ВИЧ [5, 6]. Поэтому при значительном снижении числа CD4+ лимфоцитов происходит нарушение противоинфекционного иммунологического контроля, в результате чего локализованные оппортунистические инфекции приобретают генерализованное течение. Что касается отставания в физическом развитии, то к его причинам у детей с ВИЧ-инфекцией относят недостаточное поступление, усиленные потери и повышенные потребности в питательных веществах,

различные метаболические и эндокринные нарушения [3]. Наиболее частой причиной катаболической направленности обменных процессов является репликация вируса в моноцитах/макрофагах, что ведет к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [12]. Фактор некроза опухолей α стимулирует липолиз в жировой ткани, а интерлейкин 1 усиливает катаболизм белка в клетках [4]. Кроме того, инфицирование ВИЧ моноцитов/макрофагов приводит к нарушению инициации иммунного ответа, что является возможной причиной развития генерализованных оппортунистических инфекций [4, 6, 12]. Полученные нами данные совпадают с результатами исследования С. Chantry и соавт., выявивших влияние питания ребенка на прогноз ВИЧ-инфекции независимо от уровня вирусемии, возраста и количества CD4+ лимфоцитов [13]. Чувствительность для показателя «отставание в физическом развитии» > 10% в качестве критерия прогнозирования генерализованных оппортунистических инфекций в течение 120 мес составила 62%, специфичность — 81%, для локализованной оппортунистической инфекции — 60 и 65%, соответственно, для ИДС 3-й степени — 79 и 62%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 12 мес после заражения ВИЧ парентеральным путем у 41% детей развились локализованные, а в течение последующих 120 мес у 46% — генерализованные оппортунистические инфекции. Сроки присоединения и характер течения оппортунистических инфекций определялись возрастом ребенка, скоростью репликации ВИЧ и состоянием иммунного статуса. Независимыми предикторами присоединения локализованных оппортунистических инфекций являлись грудной возраст в момент заражения ВИЧ и острая ВИЧ-инфекция; для развития генерализованных оппортунистических инфекций — отставание в физическом развитии > 10%, локализованные оппортунистические инфекции и количество CD4+ лимфоцитов < 15%, выявленные при первичном обследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Садовникова В. Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. — 2010; 1: 14–20.
2. Баликин В. Ф., Белина Л. А., Климова О. А. и др. Течение ВИЧ-инфекции у детей и подростков / Материалы V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». — М., 2006. — С. 28.
3. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
4. Textbook of pediatric HIV care / ed. by S. Zeichner, J. Read. — Cambridge, 2005. — 784 p.
5. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 496 с.
6. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
7. Саухат С. Р., Покровский В. В., Воронцов Д. В. и др. Влияние случаев ВИЧ-инфекции, связанных с нозокомиальными очагами, на дальнейшее развитие эпидемического процесса // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004; 4: 16–20.
8. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (2): 41–45.
9. Center of disease control and prevention. 1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age // MMWR. — 1994; 43: 1–10.
10. Кельмансон И. А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 240 с.
11. Покровский В. И., Покровский В. В., Юрин О. Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001; 1: 7–10.
12. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
13. Chantry C. J., Byrd R. S., Englund J. A. et al. Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003; 22 (12): 1033–1039.