

**ВАРИАНТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И МАНИФЕСТАЦИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

А.Г. Петрова<sup>1</sup>, С.В. Смирнова<sup>2</sup>, В.Т. Киклевич<sup>1</sup>, Е.В. Москалёва<sup>1</sup>, С.Н. Шугаева<sup>1</sup>, М.Г. Евсеева<sup>1</sup>, Л.А. Гукалова<sup>3</sup>, Н.А. Грабовецкая<sup>3</sup>, А.А. Деняк<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских инфекционных болезней, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Киклевич; <sup>2</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В.Т. Манчук, отдел структурной физиологии и патологии, зав. — д.м.н., проф. С.В. Смирнова; <sup>3</sup>Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, главный врач О.А. Бурдуковский)

**Резюме.** Целью исследования было установление особенностей клинического течения ВИЧ-инфекции у 194 детей, инфицированных перинатально, на основании динамического проспективного исследования. Отмечено, что ВИЧ-инфекция у детей характеризуется манифестацией в раннем возрасте, широким спектром оппортунистических и неоппортунистических заболеваний, полиорганным вовлечением в процесс и быстрым прогрессированием при естественном течении, что определяет необходимость ранней диагностики и назначения антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова.** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированная патология, дети.

**VARIANTS OF PROGRESS OF PERINATAL HIV-INFECTION AND MANIFESTATION OF HIV-ASSOCIATIVE PATHOLOGY IN CHILDREN**

A.G. Petrova<sup>1</sup>, S.V. Smirnova<sup>2</sup>, V.T. Kiklevich<sup>1</sup>, E.V. Moskaleva<sup>1</sup>, S.N. Shugaeva<sup>1</sup>, M.G. Evseeva<sup>1</sup>, L.A. Gukalova<sup>3</sup>, N.A. Grabovetskaya<sup>3</sup>, A.A. Denyak<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Scientific Medical Research Institute for Northern Problems; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Centre of Prevention Maintenance and Struggle Against AIDS)

**Summary.** A research purpose was establishment of features of clinic course of HIV-infection in 194 children, infected perinatally, on the basis of prospectiv research. It is marked that HIV-infection in children is characterized by a manifestation in early age, by a wide spectrum of opportunistic and nonopportunistic diseases, and rapid progress in a natural course, that determines the necessity of early diagnostic and indication of antiretroviral therapy.

**Key words:** HIV-infection, HIV-associative pathology, children.

Число детей, вовлеченных в эпидемию ВИЧ-инфекции на планете, неуклонно увеличивается. Среди 1,6 млн. детей, живущих с ВИЧ/СПИД, большинство (90 %) инфицированы вследствие перинатального контакта [6]. Иммунодефицитное состояние при перинатальном инфицировании ВИЧ значительно повышает восприимчивость пациентов к инфекциям, которые сокращают продолжительность жизни [4,7]. Несмотря на несомненную тенденцию к повышению эффективности, лечение ВИЧ-инфекции у детей в настоящее время является очень сложной задачей [3,7,11]. Даже при своей вирусологической эффективности антиретровирусная терапия не всегда останавливает прогрессирование иммунодефицита. Среди специалистов в мире имеются сторонники как раннего, так и отсроченного её назначения у детей [5,10]. В результате энергичных поисков и внедрения новых эффективных средств лечения срок выживания ВИЧ-инфицированных детей возрастает, но все еще значительно ограничен [3,5,6,7,9].

**Целью исследования** было установить темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных перинатально.

**Материалы и методы**

Проведено динамическое проспективное исследование клинических и иммунологических стадий перинатальной ВИЧ-инфекции, и её исходов, а также распространенности, клинической структуры и возраста манифестации ВИЧ-ассоциированной патологии у 194 детей (сплошная выборка) на протяжении всей жизни. Возраст пациентов варьировал от 2 месяцев до 9 лет, основное число детей (90,6%) — до 7 лет. Клиническая стадия ВИЧ-инфекции устанавливалась по классификации В.И. Покровского и соавт. (2001), иммунологическая категория — по классификации CDC (1994) [8]. Математическая обработка полу-

ченных результатов проводилась на РС с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и STATISTICA 6.0. При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространенность) P и определение средней ошибки доли m. Для анализа количественных показателей проводилось вычисление медианы Me и интерквартильного размаха (Q25-Q75).

**Результаты и обсуждение**

Средний возраст установления диагноза перинатальной ВИЧ-инфекции в 1999-2007 гг. — 2 г. 3 мес. (14% — до 1 г., 39% — в 1 г., 24% — 2 г., 12% — 3 г.) (рис. 1а). В последние годы он смещается в младшие возрастные группы за счет внедрения методов ПЦР-диагностики. В момент постановки диагноза ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений устанавливалась у 11,3 % детей (n=22), в ней присутствовала только стадия острой инфекции с вторичными заболеваниями (2В). Латентная стадия (3) определялась у 26,3% (n=51) обследованных. Стадию 4 имело большинство пациентов — 59,3% (n=116) в том числе стадию 4А — 52,1% (n=101), 4Б — 5,7% (n=11), 4В — 1,5% (n=3), 5 (СПИД) — 2,6% (n=5) детей (рис. 1б).

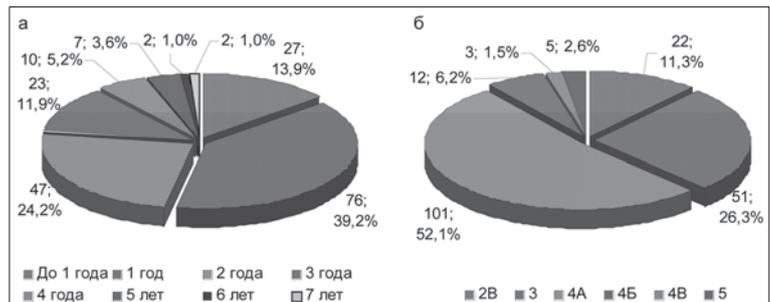


Рис. 1. Структура перинатальной ВИЧ-инфекции у детей на момент установления диагноза, абс., % (n = 194): а) по возрастам, б) по клиническим стадиям

Основные профили изменений клинических стадий ВИЧ-инфекции у детей (возраст установления, годы)

№	Профили изменений	Число детей	Медиана возраста постановки (Ме)	Нижний квартиль (Q25)	Верхний квартиль (Q75)	Время от установления до перехода в следующую стадию (годы)
1	Стадия 2В (без изменений)	11	0,4	0,3	0,6	-
2	Стадия 2В → 4А	10	0,6	0,5	0,9	0,5
3	Стадия 2В → 4А → 4Б → СПИД	1	0,6	-	-	3,2
4	Стадия 3 (стабильная)	9	2,6	2,0	3,6	-
5	Стадия 3 → 4А	40	2,1	1,8	3,0	2,3 (1,5-3)
6	Стадия 3 → СПИД	2	4,8	4,8	4,9	1,75 (0,8-2,7)
7	Стадия 4А (стабильная)	97	2,1	1,50	2,9	-
8	Стадия 4А → СПИД	4	3,7	2,3	4,5	1,8 (0,7-2,4)
9	Стадия 4А (в результате прогрессирования от стадии 3)	40	4,6	3,6	5,2	-
10	Стадия 4Б (стабильная)	10	1,8	1,3	2,1	-
11	Стадия 4Б → СПИД	2	3,3	2,7	3,9	2 (1-3)
12	Стадия 4В стабильная	1	1,4	-	-	-
13	Стадия 4В → СПИД	2	2,4	1,7	3,0	0,15-0,25
14	«Ранний» СПИД	5	0,4	0,3	0,5	-
15	«Поздний» СПИД	11	3,7	3,4	5,6	-

Распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции в зависимости от возраста характеризуется преобладанием стадии 4А при установлении диагноза у детей от 1 года и старше (от 66,7-100%). Латентная стадия 3 встречается от 1 года до 5 лет, при этом доля ее в этих возрастных группах варьирует от 8,7% до 16,3%. Обращает внимание отсутствие ВИЧ-инфекции в стадии 3 (латентная стадия) при установлении диагноза у детей старше 5 лет.

Только у детей до года регистрируется острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями 2В, также только в этой возрастной группе уже при установлении диагноза ВИЧ-инфекции регистрируется терминальная фаза 5, характеризующая крайнюю тяжесть и быстрое прогрессирование заболевания у некоторых грудных детей (5 случаев из 27 детей до 1 года (18,5%); 2,6% от всех детей). Стадии вторичных заболеваний 4Б, 4В встречается при установлении диагноза ВИЧ-инфекции в возрасте 1-3 года, их доли относительно других стадий составили 6,5-10,6% и 2,6-4,3% соответственно.

В динамике наблюдения, в сравнении с распределением стадий у этих пациентов в момент постановки диагноза отмечаются статистически значимые различия, характеризующиеся уменьшением доли стадии 3 с 26,3% до 4,6% (p<0,001), увеличением доли стадии 4А — от 52,1% до 75,8% и стадии 5 — с 2,6% до 8,2% (p<0,03). Различия в структуре стадий 2В, 4Б, 4В произошли, но не являются достоверными. Клинические стадии болезни претерпели изменение у 52 детей (26,8%). В результате динамического анализа было выделено 15 основных профилей изменений клинических стадий болезни (табл. 1).

Наименьшей эволюции от момента постановки диагноза была подвержена стадия 4А, оставшаяся стабильной у 50% пациентов (n=97), медиана возраста при ее постановке 2,1 года, интерквартильный размах 1,5-2,9 года. Всем детям в стадии 4А назначалась антиретровирусная терапия (АРВТ), поэтому длительное отсутствие прогрессирования симптомов заболевания свидетельствует не только об особенностях течения ВИЧ-инфекции при перинатальном инфицировании, но и о своевременности назначения специфической терапии в этот период.

Наиболее часто изменениям в ходе течения инфекционного процесса подвергается первоначально устанавливаемая (в возрасте 2-х лет) латентная стадия 3, переходя в стадию локализованных вторичных заболеваний 4А в среднем в 4,5 года. Большинство детей, у которых при установлении диагноза регистрируется стадия 3, имеют ухудшение в течение болезни — 78,4% из них через 2-3 года переходят в стадию 4А, 3,9% — в стадию СПИДа.

До стадии 5 — СПИДа ВИЧ-инфекция прогрессиру-

Таблица 1

вала у 11 (5,7%) больных, у которых первоначально устанавливались более легкие стадии болезни, 9 из них умерло. СПИД при перинатальной ВИЧ-инфекции был условно разделен нами на ранний, развивающийся до 6-9 месяцев жизни детей (2,6% случаев) и относительно поздний варианты, развивающийся в 3,5-5,5 лет жизни (5,7% больных).

СПИД-индикаторная патология, развившаяся у больных детей, была представлена генерализованными формами туберкулеза, кандидоза, цитомегаловирусной инфекции; генерализованной лимфомой, острым лейкозом, мультифокальной лейкоэнцефалопатией, истощающим синдромом, пневмоцистной пневмонией. На 1.02.2008 г. из 194 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией живы 177 (82,2%), умерло 17 (8,8%), в том числе в стадии СПИДа — 14 человек (7,2%). Причины летальных исходов суммированы в таблице 2.

Таблица 2

Причины смерти детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией

Причина смерти	Абс. число, чел.
В стадии СПИДа	
Генерализованный туберкулез	2
Генерализованная В-лимфома (типа Беркитта)	1
Генерализованный туберкулез в сочетании с генерализованной лимфомой (типа Беркитта)	1
Пневмоцистная пневмония	2
Генерализованная цитомегаловирусная инфекция	4
Генерализованный кандидоз, синдром истощения	1
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия в сочетании с генерализованным кандидозом	1
Острый лейкоз	1
Абсцедирующая стафилококковая пневмония в сочетании с лимфомой головного мозга, синдром истощения	1
До стадии СПИДа (стадии 2В, 4А)	
Гнойный менингоэнцефалит (стадия 2В)	1
Тяжелый гастроэнтероколит (стадия 2В)	1
Тяжелое органическое поражение головного мозга (интранатальный ВЧГС, микроцефалия (стадия 4А))	1
Всего	17

Исходя из динамики стадий у наблюдаемых детей, и с учетом темпов прогрессирования, которые ранее определены у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией И.А. Поповой и соавт. (1997), нами были выделены основные варианты клинического течения перинатальной ВИЧ-инфекции:

Быстро прогрессирующее течение, для которого характерно развитие СПИДа (стадии С2-С3 по классификации CDC, 1994) до 3,5 лет жизни — 6,4±1,9% (11 из 173 детей). Здесь следует выделить ранний СПИД, развивающийся в первые месяцы жизни детей — 2,9±1,3% (5 детей из 173).

Типичное течение со средними темпами прогрессирования к стадии локализованных вторичных заболеваний 4А в 1,5 — 4,5 года жизни (А1-В2 по CDC), в дальнейшем без клинического ухудшения на протяжении 3,5 — 6,5 лет — 79,2±3,1% детей (137 из 173).

Медленно прогрессирующее течение, без клинических симптомов и иммунодефицита на стадии 3 (N1 по CDC) без терапии 5,5-7,5 лет — 4,1±1,5% детей (n=8).

Типичное течение со средними темпами прогрессирования, если учитывать не только межквартильный размах возраста детей, но и минимальные и максимальные его значения, занимает период от 1,5 до 9,5 лет. Эта группа пациентов наиболее многочисленна и гетерогенна, в том

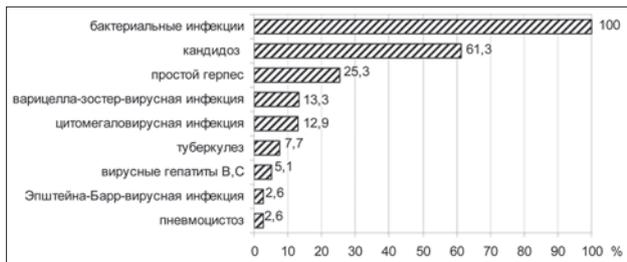


Рис. 2. Частота встречаемости суперинфекций у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, % (n = 194)

числе и по степени иммунодефицита. Непрогрессирующих вариантов при естественном течении болезни нами не отмечено. Несколько случаев заболевания (n=21, 10,8%) было преждевременно отнесено к какому-либо варианту течения из-за малого времени наблюдения за детьми раннего возраста (менее 1 года).

Анализ распространенности клинических форм оппортунистических и неоппортунистических заболеваний у группы детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией при проспективном наблюдении выявил, что среди суперинфекций ведущую роль играют грибковые (61,3%), герпесвирусные инфекции (простого герпеса (25,3%) и цитомегаловирусная (12,9%), варицелла-зостер-вирусная (13,3%)), бактериальные инфекции респираторной системы (100%), ЛОР-органов (100%), желудочно-кишечного тракта (36,5%), в меньшей степени — туберкулез (7,7%) и пневмоцистоз (2,6%) (рис. 2).

Среди широкого перечня соматических заболеваний и синдромов основное место занимают болезни системы крови (100%) — анемия (80,4%), тромбоцитопения (11,3%), лимфопролиферативный синдром (94,3%); поражения кожи и слизистых оболочек (82,1%), нервной системы (73,2%), вторичные поражения сердечно-сосудистой (20,0%), мочевыделительной системы (23,1%) и органов пищеварения (50,4%). Отмечается относительно меньшая распространенность онкопатологии (2,0%). У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией встречаются неходжкинские лимфомы — это редкая (1,5%) и относительно поздняя патология. Высока частота встречаемости отставания в физическом (57,7%) и нейропсихическом (88,7%) развитии детей.

Вместе с тем, целый ряд патологий, в том числе и СПИД-индикаторных, встречающихся у взрослых боль-

ных с ВИЧ-инфекцией [1,2,3], не регистрируются у детей — церебральный токсоплазмоз, криптококкоз, саркома Капоши, инфекционный эндокардит и бактериальный сепсис.

Прослеживается возрастная динамика манифестации основных бактериальных, грибковых, вирусных суперинфекций. Основное значение в структуре оппортунистических заболеваний в грудном возрасте приобретают грибковые заболевания, вызванные грибом рода *Candida* (манифестация в 0,3-2,0 года), протекающие на фоне рецидивирующих бактериальных инфекций (пневмонии, бронхиты, поражения ЛОР-органов и ЖКТ) (0,35-1,9 года), на втором году жизни к ним присоединяются заболевания герпесвирусной этиологии. Среди герпесвирусных инфекций относительно рано у детей манифестирует цитомегаловирусная инфекция (1-2,2 года), несколько позднее — инфекция простого герпеса (2,1-3,5 года), ветряная оспа (1,5-2,4 года), затем вирусная инфекция Эпштейна-Барр (2,3-4,5 года); туберкулез присоединяется в 0,7-2,0 года; наиболее ранней инфекцией является пневмоцистоз (0,3-0,5 года). Заболевания инфекционной природы составляют основную долю СПИД-индикаторной патологии (78,5±2,9%) и вносят наибольший вклад в летальность данной группы пациентов (88,2±5,4%).

Отставание физического развития, поражение центральной нервной системы, гепатолиенальный синдром, генерализованная лимфаденопатия, рецидивирующие бактериальные инфекции ЛОР-органов встречаются практически у всех детей (94-100%) при установлении диагноза перинатальной ВИЧ-инфекции, независимо от клинической стадии болезни, поэтому их можно считать ранними клиническими маркерами перинатальной ВИЧ-инфекции. Частыми проявлениями ВИЧ-инфекции является также анемия 90,5±3,7% и повторные пневмонии 71,4±5,7%.

Таким образом, перинатальная ВИЧ-инфекция характеризуется ранним проявлением клинических симптомов (87,6% в грудном возрасте), преобладанием стадии 4А при установлении диагноза от 1 года до 3 лет (60,8-71,4%), разнообразным спектром оппортунистических и неоппортунистических заболеваний, полиорганным вовлечением в процесс и быстрым прогрессированием при естественном течении болезни, что определяет необходимость раннего установления диагноза (до 6-12 мес.) и широкого назначения антиретровирусной терапии, в которой нуждаются 95,9±1,4% детей в возрасте до 3-3,5 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баянова Т.А., Борисов В.А., Ботвинкин А.Д. Анализ вторичной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных больных, поступивших для стационарного лечения в инфекционную больницу (по материалам Иркутской области) // Сибирский медицинский журнал, 2007. — № 6. — С. 69-73.
2. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция. — Элиста: Джангар, 2006. — 224 с.
3. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией — 15-летнее наблюдение // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 18-20.
4. Козырев О.А. Особенности педиатрической ВИЧ-инфекции // Военно-медицинские аспекты ВИЧ-инфекции. — СПб., 1997. — С. 22-23.
5. Нильсен К. ВИЧ-инфекция у детей: пер. с англ. — СПб.: Канадско-российский проект борьбы со СПИДом, 2000. — 46 с.
6. Садовникова В.Н., Чумакова О.В., Шарапова О.В. и др. Организационные аспекты медико-социальной помощи детям-сиротам с ВИЧ-инфекцией // Детские инфекции. — 2007. — Приложение. — С. 140-141.
7. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years // MMWR. — 1994. — Vol. 43, № 12. — P. 1-10.
9. Surveillance of pediatric HIV infection / **Committee on pediatric AIDS** // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101, № 2. — P. 315-319.
10. Mofenson L.M., Korelitz J., Meyer W.A., et al. The relationship between serum HIV type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children // J. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 175. — P. 1029-1038.
11. Working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV infected children / Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Pediatric and Family HIV Resource center and Health Resources and Services Administration. — 2006 Oct 26. — P. 1-10.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания 1, ИГМУ, кафедра детских инфекционных болезней, Петрова Алла Германовна, ассистент кафедры, д.м.н., e-mail: rudial@rol.ru