

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

И. Г. Германенко, А. А. Астапов, В. А. Логотько

# ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2008

УДК 616–097–022.36–053.2 (075.8)  
ББК 55.14 я 73  
Г 38

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 29.11.2007 г., протокол № 3

Р е ц е н з е н т ы: зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последипломного образования, проф. А. А. Ключарева; проф. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета М. Л. Доценко

**Германенко, И. Г.**

Г 38 ВИЧ-инфекция в практике врача-педиатра : учеб.-метод. пособие / И. Г. Германенко, А. А. Астапов, В. А. Логотько. – Минск : БГМУ, 2008. – 43 с.

ISBN 978–985–462–856–1.

Приведены основные сведения об этиологии, патогенезе, современных эпидемиологических и клинических особенностях ВИЧ/СПИДа у детей. Рассмотрены классификации, диагностические возможности и терапевтические подходы к лечению.

Предназначено студентам педиатрического и лечебного факультетов.

УДК 616–097–022.36–053.2 (075.8)  
ББК 55.14 я 73

ISBN 978–985–462–856–1

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2008

## Список сокращений

АГ — антиген  
АДС — адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин  
АКДС — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина  
АРВ — антиретровирусные  
АРТ — антиретровирусная терапия  
АТ — антитела  
ВЗВ — варицелла зостер вирус  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИБ — иммуноблотинг  
ИЛ — интерлейкин  
ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина  
ИФА — иммуноферментный анализ  
КТ — компьютерная томография  
ЛИП/ПЛГ — лимфоидная интерстициальная пневмония/пульмонарная лимфоидная гиперплазия  
ЛЭД — линейная эритема десен  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина  
ПГЛ — персистирующая генерализованная лимфаденопатия  
ПКП — постконтактная профилактика  
ПЦП — пневмоцистная пневмония  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
РИФ — реакция иммунофлюоресценции  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СДС — центр контроля болезней (Атланта, США)  
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФНО — фактор некроза опухоли  
ЦМВ — цитомегаловирусная (инфекция)  
ЦНС — центральная нервная система  
ЭКГ — электрокардиограмма

## Введение

Эпидемия СПИДа — уникальное явление в истории человечества из-за скорости распространения, масштабов и глубины последствий. Начиная с 1981 г., когда был диагностирован первый случай данного заболевания, мир прилагает немалые усилия, чтобы осознать ее огромные размеры. Сегодня, по прошествии более чем 25 лет, от СПИДа уже умерло 20 млн человек, и около 40 млн во всем мире живут с ВИЧ. И тем не менее ВИЧ-инфекция продолжает неумолимо наступать, разрушая жизни людей и, во многих случаях, нанося серьезный ущерб обществу.

Дети являются самой незащищенной частью населения земли. Абсолютное большинство детского населения, инфицированного ВИЧ, заражаются перинатально. Вместе с тем грамотная работа по профилактике вертикального пути заражения позволяет достичь минимальной вероятности передачи ВИЧ от инфицированной матери ребенку (менее 1 %). Современные методики диагностики и терапии ВИЧ-инфекции способны длительное время поддерживать у инфицированного ребенка нормальный иммунный статус.

Таким образом, владение современной информацией по проблеме ВИЧ/СПИДа у детей является обязательным для работы педиатра любого профиля.

Вместе с тем явно ощущается недостаточное количество учебной литературы по этому разделу медицины. Данное учебно-методическое пособие имеет своей целью восполнить этот пробел.

## Этиология

ВИЧ относится к семейству *Retroviridae*. Первые ретровирусы были обнаружены в начале XX в., но в самостоятельное семейство их выделили лишь в 1974 г. Характерная особенность этого семейства — наличие обратной транскриптазы (РНК-зависимая ДНК-полимераза). В латинском варианте их названия приставка *retro* (обратный) также обозначает обратную направленность потока генетической информации (не от ДНК к РНК, а наоборот). Вирусы покрыты липидной оболочкой; геном представлен однонитевой +РНК, образующей комплекс из двух идентичных субъединиц около 3000 кД каждая.

Семейство *Retroviridae* состоит из трех подсемейств: *Oncoviridae*, *Spumaviridae*, *Lentiviridae* (медленные ретровирусы). ВИЧ относится к подсемейству *Lentiviridae*, которое включает также Т-клеточные лимфотропные вирусы человека (HTLV).

Возбудитель вируса СПИДа был выделен в 1983 г. L. Montagnier в институте Пастера во Франции из Т-клеток больного лимфаденопатией и был назван LAV (*Lymphadenopathy-Associated Virus*). В 1984 г. R. C. Gallo в национальном институте здоровья США из крови больного СПИДом был выделен идентичный вирус, который получил название HTVL-III. В мае 1986 г. по рекомендации Международного комитета по таксономии вирусов этот вирус получил название «**вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV)**». В том же году в Западной Африке был выделен новый, родственный ВИЧ вирус, имеющий, однако, определенные иммунологические различия с ним. Тем не менее оба были названы вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2) и имеют не только установленные с помощью электронного микроскопа сходства в структуре, но и различия по молекулярной массе и некоторым дополнительным генам.

Для описания основных структурных белков ВИЧ используют две номенклатурные системы: первая базируется на химической природе и молекулярной массе, т. е. белки обозначают буквой «р», а гликопротеины «gp» — с указанием молекулярной массы. Другая основана на топографии белка и использует сокращения МА (матриксный), СА (капсидный), SA (поверхностный), ТМ (трансмембранный) с последующим обозначением молекулярной массы (например, МА17).

ВИЧ имеют сферическую форму, их размеры не превышают 100–120 нм в диаметре (рис. 1). Наружная оболочка образована двойным липидным слоем с гликопротеиновыми «шипами». Каждый слой содержит две субъединицы (gp41 и gp120); первый белок пронизывает липидный слой насквозь. Внутри к липопротеидной оболочке прилежит матриксный белок р17. Под оболочкой расположена сердцевина цилиндрической или

конусовидной формы; ее образуют белки p18 и p24. В сердцевине располагаются РНК, внутренние белки (p7 и p9) и обратная транскриптаза. Вирус содержит все необходимые для репликации ферменты: обратную транскриптазу, интегразу p32 и протеазу p11.

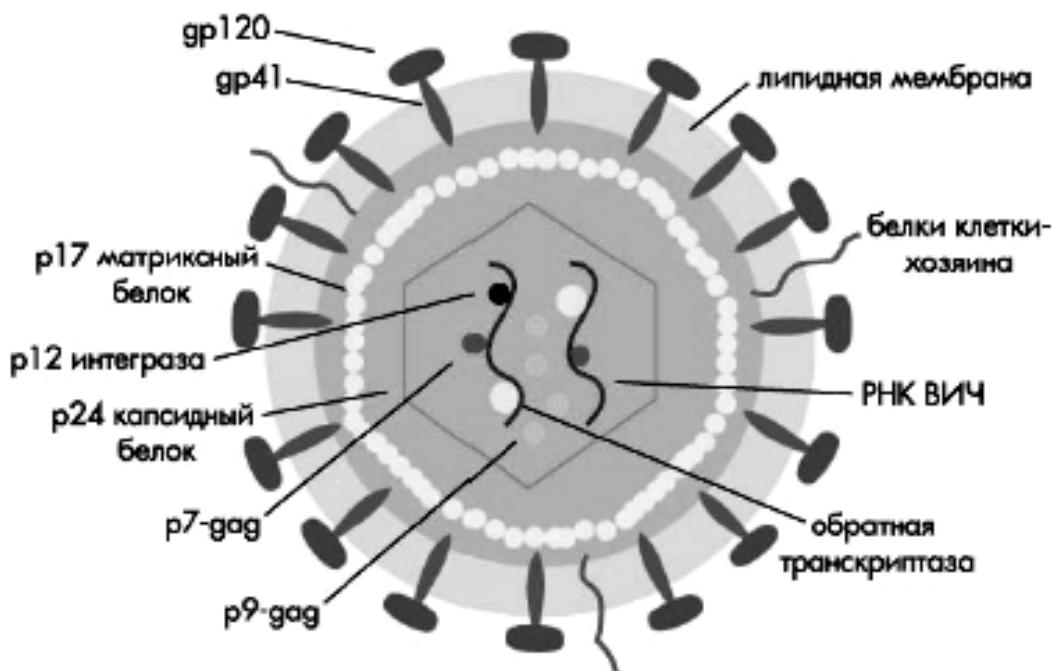


Рис. 1. Схема строения ВИЧ (пояснения в тексте)

Таким образом, структура ВИЧ позволяет ему проникать в клетки, имеющие СД-4, и в дальнейшем активно реплицироваться.

ВИЧ высокочувствителен к нагреванию. Так, при температуре +56 °С он погибает в течение 30 мин, а при температуре +100 °С вирус погибает в течение 1 мин. В то же время ВИЧ устойчив к действию ультрафиолетового и гамма-излучения в дозах, обычно применяемых для стерилизации. Хлорсодержащие дезинфектанты в обычно применяемых концентрациях (1–3%-ный хлорамин, 3%-ный раствор хлорной извести) инактивируют вирус в течение 10–20 мин, 3%-ный фенол — 20 мин. Ацетон, этиловый или изопропиловый спирты также быстро инактивируют вирус.

Оптимальной рН для проявления биологической активности вируса является 7,0–8,0; при снижении или повышении рН среды активность ВИЧ снижается. Стандартные процедуры и дезинфектанты, используемые в учреждениях здравоохранения, вполне приемлемы для инактивации вируса. ВИЧ обладает относительно невысокой устойчивостью во внешней среде. В нативном состоянии в крови на предметах внешней среды сохраняет заразную способность до 14 дней, а в высушенных субстратах — до 7 суток при температуре +22 °С.

## Эпидемиология

По степени эпидопасности ВИЧ отнесен к 11-й группе патогенности (наряду с возбудителями холеры, бешенства, сибирской язвы и др.). ВИЧ-инфекция относится к категории антропонозов с контактным (половым), парентеральным и вертикальным (трансплацентарным) механизмами передачи. Восприимчивость очень высокая (до 100 %). Инфицирующая доза — 1 вирусная частица, попавшая в кровь. Источником инфекции является человек в любой стадии ВИЧ-инфекции. Наибольшие концентрации вируса содержатся в крови, сперме, секретах женских половых желез, цереброспинальной жидкости. Далее, по убывающей степени концентрации ВИЧ содержится в околоплодных водах, грудном молоке, слюне, поте, слезах, экскрементах, моче. Чем ниже концентрация возбудителя в биологической жидкости, тем меньше риск заражения.

К настоящему времени доказано существование трех путей передачи ВИЧ:

1. Половые контакты.
2. От матери к плоду или ребенку.
3. Переливание ВИЧ-инфицированной крови и введение ее препаратов, трансплантация тканей или органов, а также совместное использование одних и тех же шприцев и игл для внутривенных инъекций без стерилизации.

При любом способе передача ВИЧ осуществляется только в результате контакта здорового человека с инфицированными биологическими жидкостями. Вероятность заражения реципиента после однократного переливания инфицированной крови составляет более 90 %. Второе место по «эффективности» заражения занимает перинатальная передача ВИЧ: вероятность заражения ребенка от инфицированной матери составляет от 11 до 70 % (в среднем 20–40 %). При половом контакте вероятность передачи ВИЧ значительно ниже: для мужчин 11 %, а для женщин — 20 %. Наконец, наиболее низка вероятность инфицирования при случайных уколах иглой — около 0,3 %.

Республика Беларусь относится к странам с относительно низким уровнем инфицирования ВИЧ. По состоянию на 1 июня 2008 г. зарегистрировано 9142 ВИЧ-инфицированных (94,3 на 100 тыс. населения). На первом месте находится Гомельская область — 4831 случай (328,9 на 100 тыс. населения). На 2-м и 3-м местах — г. Минск — 1288 случаев (71,0 на 100 тыс. населения) и Минская область — 1146 случаев (78,4 на 100 тыс. населения). Подавляющее число ВИЧ-инфицированных — это молодые люди в возрасте от 15 до 29 лет (70,3 %). Основной путь передачи парентеральный (при инъекционном введении наркотических веществ) —

58,3 %. В последние годы отмечена тенденция к увеличению удельного веса людей, инфицированных в результате сексуальных контактов. В 2007 г. половым путем инфицировалось 66,8 % впервые выявленных больных (2005 г. — 57,2 %). За 5 месяцев 2008 г. половым путем инфицировалось 72,8 %.

Увеличение роли полового пути передачи инфекции, а также высокий удельный вес больных детородного возраста неизменно влечет за собой увеличение количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин. За период с 1987 по 01.06.2008 гг. от ВИЧ-инфицированных матерей родилось 1155 детей, из них 184 — в 2006 г. (в 2005 г. — 145 детей), за 5 мес. 2008 г. — 55 детей. Диагноз «ВИЧ-инфекция» подтвержден у 115 детей. Всего в республике зарегистрировано 141 случай ВИЧ-инфекции в возрастной группе от 0 до 14 лет.

Всего в Республике Беларусь по состоянию на 1 июня 2008 г. зарегистрировано 1351 летальный случай среди ВИЧ-инфицированных (из них — 8 детей), 978 (72,4 %) из числа умерших — наркопотребители. Однако следует учитывать, что эти цифры постоянно меняются, и, несмотря на проведение профилактики, число инфицированных постоянно растет.

### **Патогенез**

Известно, что проникновение ВИЧ в клетки-мишени организма осуществляется с помощью поверхностных рецепторов, состоящих из гликопротеидов gp120 и gp41, обладающих комплементарностью к клеткам хозяина, поверхность которых снабжена белком-рецептором (СД-4). Сюда относятся: Т-лимфоциты-хелперы, моноциты-макрофаги, в том числе кожные макрофаги — клетки Лангерганса, нейроглиальные клетки ЦНС — астроциты, лимфоэпителиальные клетки кишечника, эндотелиоциты. Специфически адсорбируясь на поверхности СД-4 клеток, ВИЧ сливается с их мембраной и, освободившись от оболочки, проникает внутрь, где высвобождается вирусная РНК. С помощью обратной транскриптазы вирусная РНК «переписывается» в ДНК, после чего с помощью интегразы вирусная ДНК «встраивается» в ДНК клеточного генома. После слияния вирусной и клеточной ДНК вирусный геном превращается в часть наследственного вещества хозяина — провирус. В организме формируется интегративная вирусная инфекция, развивающаяся в дальнейшем по типу медленной инфекции.

Выделяют ряд дополняющих друг друга иммунопатологических механизмов взаимодействия ВИЧ с СД-4-клетками:

– интенсивный лизис Т-лимфоцитов в результате репродукции и массивного выхода из клеток вирионов (несколько тысяч в генерации одной клетки);



– интеграция геномов вируса и клетки. Хронические инфекции и ряд других воздействий ведут к дополнительной стимуляции CD-4, что, в свою очередь, приводит к диссеминации ВИЧ-инфекции и поражению еще большего количества лимфоцитов;

– вирус резко изменяет мембраны Т-лимфоцитов и приводит к их слиянию в нежизнеспособные многоядерные клетки-монстры;

– скорость гибели зараженных клеток пропорциональна количеству CD-4-рецепторов на их поверхности. В результате некоторая часть клеток выживает и сохраняет вирус в латентном состоянии в виде провируса;

– в инфицированных клетках снижается количество белков 1-го класса главного комплекса гистосовместимости на их поверхности. Без этого цитотоксические лимфоциты не способны связывать АГ. Таким путем ВИЧ избегает любых воздействий со стороны иммунной системы (ситуация «иммунного паралича»);

– в инфицированных клетках ВИЧ вызывает секрецию растворимого фактора супрессии, который блокирует иммунные реакции. В результате угнетается образование специфических антител и пролиферация Т-клеток;

– ВИЧ изменяет геном CD-4-лимфоцитов, в результате чего они лишаются способности к трансформации и нормальному ответу на ИЛ-2.

На основании четкой связи прогрессирования заболевания со снижением у больного количества CD-4-лимфоцитов, считается, что уменьшение количества этих клеток является главной особенностью патогенеза заболевания. Нарушается и функция CD-8-лимфоцитов, приводящая к спонтанной активации В-лимфоцитов и развитию поликлональной гипергаммаглобулинемии за счет продукции неспецифических иммуноглобулинов, увеличению количества циркулирующих иммунных комплексов. Изменение хелперной и координирующей функций лимфоцитов и макрофагов приводит к нарушениям во всех звеньях иммунитета. Нарушается нормальная выработка лимфокинов: снижается продукция ИЛ-2. ИЛ-1 и ФНО вырабатываются непрерывно, оказывая действие на центральные органы иммунной системы — костный мозг и тимус, что вызывает лихорадку, анемию, снижение массы тела. В результате снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и новообразованиям. Кроме того, за счет прямого цитопатического действия вируса или в результате опосредованного действия (аутоиммунные механизмы) происходит поражение клеток системы крови, нервной системы, сердечно-сосудистой, костно-мышечной, эндокринной и других систем.

У детей, из-за незрелости иммунной системы, отмечается более ранняя недостаточность В-системы иммунитета по сравнению с Т-клеточным звеном, в связи с чем отсутствует прямая корреляция между снижением содержания CD-4-клеток и развитием стадии СПИДа. В клинике преобла-

дают рецидивирующие бактериальные инфекции. У недоношенных детей может встречаться гипогаммаглобулинемия. В случаях внутриутробного инфицирования, наряду с поражением клеток лимфоретикулярной системы, характерно воздействие вируса непосредственно на клетки мозговой ткани и ткани вилочковой железы.

### **Клинические симптомы, состояния и заболевания при вич-инфекции у детей**

Учитывая вышеуказанные особенности патогенеза и иммунологических реакций при ВИЧ-инфекции, следует помнить, что могут проявляться как патогномоничные симптомы данной инфекции (генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, синдром истощения, цитопенический синдром, энцефалопатия), так и вторичные заболевания инфекционного (оппортунистические инфекции) и неинфекционного генеза. Кроме этого, нередко этому сопутствуют другие инфекции, имеющие общие пути инфицирования, которые обладают специфическими проявлениями.

Известный постулат о том, что ребенок не является уменьшенной копией взрослого человека, заставляет выделять основные отличия в манифестации и развитии ВИЧ-инфекции у детей, к которым относятся:

- клинические проявления у 20 % ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным путем заражения возникают рано, заболевание прогрессирует уже на первом году жизни. Смерть от СПИДа или связанных с ним состояний нередко наступает еще до уточнения ВИЧ-статуса ребенка;

- болезнь развивается медленно у 80 % ВИЧ-инфицированных детей, когда симптомы СПИДа не проявляются до школьного или даже подросткового возраста. По данным Европейского реестра ВИЧ-инфицированных, около 50 % перинатально инфицированных детей, доживали до 9 лет.

Доказано, что риск быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у ребенка связан со стадией инфекции и выраженностью иммуносупрессии у беременной, а также временем инфицирования (раннее — во внутриутробном периоде, позднее — во время родов или после рождения).

Наличие каких клинических признаков должно заставить врача задуматься о возможной ВИЧ-инфекции у ребенка при отсутствии эпидемиологических данных. К сожалению, все проявления неспецифичны. Однако следует выделить следующие основные клинические маркеры ВИЧ-инфекции у детей:

1. Увеличение лимфатических узлов (л/у) — один из ранних симптомов ВИЧ-инфекции у детей. Особенно характерно увеличение затылочных, подчелюстных, подмышечных, паховых л/у (значимо увеличение аксиллярных). Морфологически — гиперплазия фолликулов. При

этом основными клиническими признаками генерализованной лимфаденопатии являются:

- увеличение одного или более периферических л/у размером 0,5–1 см в двух группах или билатерально в одной группе;
- л/у безболезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями, кожа над ними не изменена;
- увеличение л/у носит стойкий характер, длится 3 месяца и более и не связано с острыми воспалительными процессами.

2. Увеличение печени и селезенки — также один из наиболее частых симптомов ВИЧ-инфекции уже на ранних стадиях заболевания. Гепатоспленомегалия связана как с непосредственным воздействием ВИЧ, так и возможным присутствием гепатотропных вирусов и длится более 3 месяцев. Этому сопутствуют изменения биохимических показателей — значительное увеличение показателей тимоловой пробы и умеренное повышение уровня трансаминаз. В тоже время гипербилирубинемия не характерна (она чаще встречается при ко-инфекции — вирусном гепатите).

3. Нарушение темпов физического развития, что связано как с частыми инфекционными заболеваниями, так и с повышенными энергетическими затратами организма и нарушением всасывания питательных веществ в кишечнике (синдром мальабсорбции). Кроме этого, ряд психосоциальных причин может играть значительную роль в развитии данных изменений, среди них — низкие экономические возможности семьи, наркомания, алкоголизм родителей.

4. Рецидивирующие бактериальные инфекции: гнойные отиты, гнойничковые поражения кожи, пневмонии, гастроэнтероколиты, менингит; остеомиелит, бактериальный сепсис.

5. Поражения кожи и слизистых, среди которых следует отметить атопический или себорейный дерматит, ихтиоз, отличающиеся стойкостью проявлений, несмотря на проводимое лечение. Кроме этого, характерны такие инфекционные поражения кожи и слизистых, как кандидозы (*Candida albicans*), дерматофитоз, герпетические инфекции (вызванные ВПГ и ВЗВ), контагиозный моллюск, бактериальные инфекции, чесотка и папилломавирусная инфекция. Нередки периодонтальные поражения — от легкой гиперемии до некротизирующего язвенного периодонтита, изъязвления и разрушения ткани десен.

6. Диарея — длительностью более 1 месяца. Возбудителями могут быть как бактериальные агенты (*Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, из рода *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Enterobacter*), так и вирусы, и простейшие (*Cryptosporidium*).

7. Поражение слюнных желез — чаще паротит одно- или двусторонний, длительностью  $\geq 14$  дней, однако нередко вовлечение подчелюст-

ных. При пальпации слюнные железы эластичные, безболезненные, кожа над ними не изменена.

8. Затяжная и/или рецидивирующая лихорадка в течение  $\geq 7$  дней или повторяющаяся более 1 раза в течение 7-дневного периода.

9. Поражение ЦНС — прогрессирующие нарушения функции ЦНС, энцефалопатия, полинейропатия, невриты черепных нервов, неврозы, симптоматическая эпилепсия, деменция.

Кроме данных клинических признаков, ВИЧ-инфицированные дети нередко имеют длительный субфебрилитет или генерализованные заболевания различной этиологии.

Вследствие перинатального инфицирования в ранние сроки нередко новорожденный имеет признаки дисморфного синдрома (ВИЧ-эмбриофетопатии):

- деформация черепа по типу микроцефалии;
- дисплазия лица: гипертелоризм, широкие глазные щели, широкий плосковыступающий лоб, короткий нос с уплощенным корнем;
- голубые склеры;
- незарращение верхней губы;
- ярко-красная кайма губ;
- экзофтальм.

Однако специфичность этих признаков дискутабельна, т. к. нередко сочетание ВИЧ-инфекции у беременной с ее социальными проблемами, среди которых алкоголизм, наркомания, а также с другими сопутствующими заболеваниями матери.

Ранними признаками ВИЧ-инфекции у детей первых месяцев жизни являются клинические и лабораторные параметры, среди которых гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, оральная кандидоз, задержка физического развития, диарея, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гипергаммаглобулинемия (признак гуморального дисбаланса иммунной системы) и повышение тимоловой пробы. Однако при неизвестном ВИЧ-статусе матери дети нередко инфицируются интранатально, и первые клинические маркеры появляются значительно позже.

Степень прогрессирования инфекционного процесса у ВИЧ-инфицированных детей зависит от ряда факторов. Так, признаками быстрого прогрессирования являются:

- незрелость;
- недоношенность;
- клинические проявления при рождении;
- положительные результаты ПЦР при рождении;
- раннее развитие оппортунистических инфекций;
- ранняя прогрессирующая неврологическая симптоматика;
- нарушения развития;

- раннее начало диареи.

А у детей раннего возраста маркерами прогрессирования ВИЧ-инфекции считаются:

- высокая вирусная нагрузка в первые 3 месяца жизни;
- CD4-Т-лимфоциты <1500 мкл;
- ПЦП (7–20 %);
- рецидивирующие, генерализованные бактериальные инфекции, кандидоз легких и пищевода, ВИЧ-энцефалопатия, тяжелая ВПГ-инфекция, криптоспоририоз;
- ранняя ЦМВ-инфекция (летальность 45–65 %).

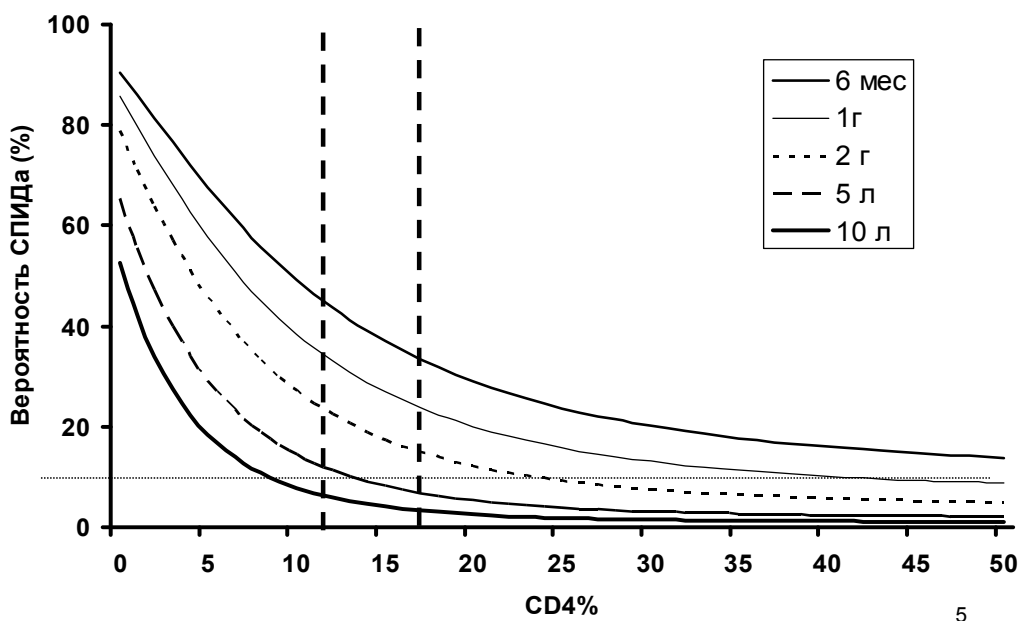
Таким образом, можно систематизировать данные о клинических симптомах и заболеваниях у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин (табл. 1).

Таблица 1

**Клинические симптомы, состояния и заболевания у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами**

<b>Специфичность для ВИЧ-инфекции</b>	<b>Симптомы/состояния/заболевания</b>
Часто наблюдаются как у инфицированных ВИЧ, так и у неинфицированных	– хронический рецидивирующий отит; – хроническая рецидивирующая диарея; – нарушение физического развития (замедление роста, потеря или нарушение прибавки массы тела)
Часто наблюдаются у инфицированных ВИЧ, реже — у неинфицированных ВИЧ детей	– рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции; – рецидивирующий стоматит; – хронический сиалоаденит; – персистирующая генерализованная лимфаденопатия; – гепатомегалия, спленомегалия; – хроническая рецидивирующая гипертермия; – неврологические нарушения; – ВЗВ-инфекция, локализованное поражение; – персистирующий генерализованный дерматит
Специфичны для ВИЧ-инфицированных детей	– пневмоцистная пневмония; – кандидоз пищевода; – ЛИП/ПЛГ; – Varicella-zoster-вирусная инфекция с поражением нескольких участков; – саркома Капоши (дети старшего возраста, подростки)

Изучены маркеры прогрессирования ВИЧ-инфекции с учетом уровня CD4-лимфоцитов, имеющие прямую зависимость от степени их снижения. Известно, что при активном размножении вируса, он инфицирует и убивает CD4-лимфоциты, играющие ключевую роль в защите организма от инфекций. Это и способствует прогрессированию инфекции, что и представлено на рис. 2.



[www.pentatrials.org](http://www.pentatrials.org)

*Dunn D, Lancet 2003, 362:1605-1611*

Рис. 2. Прогрессирование ВИЧ-инфекции в зависимости от CD4

Как указывалось выше, ВИЧ-инфекция не имеет специфических проявлений, а вследствие утраты иммунитета развиваются различные оппортунистические инфекции, а также рецидивирующие или генерализованные заболевания различной природы. Ребенок становится восприимчивым к оппортунистическим инфекциям после появления тяжелого подавления иммунной системы ( $CD4 < 15\%$ ). У детей первых месяцев жизни уровень лимфоцитов — ненадежный критерий, т. к. при нормальном количестве лимфоцитов их функциональная активность снижена. Это служит обоснованием целесообразности проведения антибактериальной профилактики до тех пор, пока не будет исключена ВИЧ-инфекция.

Остановимся на основных системных поражениях при ВИЧ-инфекции у детей:

1. Индикаторы начинающейся дисфункции иммунной системы (СД4 200–500 кл/мкл):

- кандидозная инфекция;
- ВЗВ-инфекция;
- туберкулезная инфекция;
- бактериальные гнойничковые инфекции кожи;
- дерматофитоз;
- саркома Капоши.

2. Индикаторы начинающегося «паралича» иммунной системы (стадия вторичных проявлений (СД4 100–200 кл/мкл):

- ПЦП;
- ВИЧ-связанная деменция;

- синдром истощения;
- криптоспоридиоз;
- ВПГ-инфекция;
- криптококкоз;
- токсоплазмоз.

3. Индикаторы тяжелейшего иммунодефицита (поздняя стадия вторичных проявлений) ( $CD4 < 50$  кл/мкл):

- атипичные микобактериозы;
- ЦМВ-инфекция;
- полная анергия гиперчувствительности замедленного типа;
- ПЦП;
- вторичные ВИЧ-связанные инфекции у детей.

Остановимся на наиболее специфичных **оппортунистических инфекциях**, характерных для ВИЧ-инфицированных детей.

**Пневмоцистоз.** Пневмоцистная пневмония является СПИД-индикаторным заболеванием и одной из наиболее частых оппортунистических инфекций, развивается у 40–50 % детей с клинической манифестацией ВИЧ-инфекции в возрасте 3–6 мес. при быстром прогрессировании заболевания или старше года при тяжелой иммуносупрессии. Кроме этого, ПЦП остается одной из самых частых причин смерти ВИЧ-инфицированных младенцев (в 50–60 % случаев). Возбудителем является *Pneumocystis jiroveci* — одноклеточный аскомицетный грибок округлой формы с толстой стенкой, окрашиваемый по Романовскому–Гимзе.

В клинике пневмонии после инкубационного периода (от 2 до 5 недель) отмечается внезапное начало в виде лихорадки и нарастающей ДН. Это сопровождается болями в грудной клетке, покашливанием и несоответствием тяжести и физикальных данных. Может отмечаться разжижение стула и лимфаденопатия. Однако нередко встречается постепенное начало болезни с развитием в течение одной–двух недель тахипноэ на фоне субфебрильной температуры. Сильный кашель появляется в период развернутых проявлений. На рентгенограмме грудной клетки в первые дни нет изменений или несколько повышена прозрачность легочных полей. Далее быстро развивается полное затемнение легочных полей с сохранением светлых полосок бронхов. Затемнение распространяется от корней легких к периферии, верхушки легких остаются прозрачными даже на поздних стадиях, иногда появляется плевральный выпот. Классическим рентгенологическим признаком считается облаковидное снижение прозрачности в нижних отделах легких, а настораживающим — гомогенные затемнения по типу «матового стекла». В редких случаях наблюдаются буллы, кисты, пневмоторакс.

Первым проявлением инфекции может быть внелегочный пневмоцистоз с поражением глаз, ушей, щитовидной железы, селезенки, ЖКТ,

надпочечников, костного мозга, сердца, почек, лимфоузлов, мозговых оболочек, коры головного мозга, скелетных мышц.

Решающее значение имеет обнаружение тканевых форм возбудителя в биологическом материале. Оптимальным методом диагностики считается бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем. У интубированных больных лаваж можно провести через назогастральный зонд.

Для профилактики используют котримоксазол (ТМП/СМК).

Профилактика в дозе 150/750 мг/м<sup>2</sup> поверхности или 5/25 мг/кг/сут 3 раза/нед. (последовательно или альтернативно).

При налаженной профилактике бисептолом (ТМП/СМК) ПЦП встречается редко.

**Диссеминированные инфекции** вызваны атипичными микобактериями. Как установлено, атипичные микобактериозы в 90–95 % случаев вызываются *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (МАС), значительно реже — *M. kansasii* и др.

Характерны диссеминированные поражения в виде рассеянных изменений в лимфоидной ткани, костном мозге, дыхательной системе, печени, селезенке.

Симптомы неспецифические:

- высокая температура;
- потеря массы тела;
- угнетение кроветворения — анемия, тромбоцитопения, лейкопения;
- ночная потливость;
- хронические нарушения ЖКТ;
- клинические симптомы поражения многих органов (л/у, печень, селезенка).

Диагностика: выделение кислотоустойчивых бактерий из мокроты, промывных вод бронхов, крови, кала, мочи, костного мозга, биоптатов.

Рекомендуется профилактика при CD4 < 50 /мкл: азитромицин 20 мг/кг 1 раз/нед. (макс. доза 600 мг)

**Туберкулез** у ВИЧ-инфицированных детей имеет особенности в связи с высоким риском гематогенной диссеминации микобактерий туберкулеза, что может привести к милиарному туберкулезу или менингиту. Характерны внелегочные формы с преимущественным поражением костного мозга, лимфатических узлов, костей, плевры, перикарда, брюшины. Среди лимфоузлов чаще всего поражаются внутригрудные, а также подчелюстные и тонзиллярные группы. Лимфаденит (безболезненные увеличенные лимфоузлы), сопровождающийся минимальными общими симптомами. Возможно системное поражение с длительной лихорадкой, ночными потами, слабостью и потерей веса, часто анемия. При вовлечении других органов наблюдаются фокальная лимфаденопатия, холодные абсцессы,



асептические пиурия, перикардит, асцит, плевральный выпот, менингит, артрит, орхит, lupus vulgaris.

**Цитомегаловирусная инфекция** с органными поражениями или ретинитом, гепатитом, колитом. При врожденной ЦМВ инфекции наиболее уязвима ЦНС, что манифестирует в виде резистентных судорог, формирования гипертензионно-ликворного синдрома. Возможна панцитопения вследствие нарушения гемопоэза. Нередко одним из первых симптомов является снижение зрения как признак прогрессирования инфекции с развитием ретинита, нередко приводящего к слепоте.

Поражение легких в виде пневмонии может развиваться при острой ЦМВ инфекции или при реактивации. Клинические и рентгенологические данные сходны с данными при ПЦП. Возможна ко-инфекция с ПЦП, которая подозревается при отсутствии ответа на терапию ПЦП.

В лечении успешно используют валганцикловир, ганцикловир, цидофовир и другие противовирусные препараты.

**Токсоплазмоз** у ВИЧ-инфицированных часто манифестирует острым энцефалитом с развившимися неврологическими реакциями в виде головной боли, двигательных расстройств, судорог, нарушений сознания, появлением очаговой неврологической симптоматики. У детей появляются парезы черепных нервов, дефекты полей зрения, нарушения чувствительности, мозжечковая атаксия и менингизм. Кроме этого, патогномично развитие хориоретинита, что проявляется нечеткостью зрения и светобоязнью. На КТ головного мозга видны одиночные или множественные кольцевидные очаги повышенной контрастности, а в ликворе нет специфических изменений.

**Кандидозная инфекция** проявляется поражением кожи и слизистых оболочек. Поражается кожа в области естественных складок — «памперсный» дерматит. Встречаются различные клинические формы кандидоза полости рта и других отделов пищеварительного тракта. Среди них ангулярный хейлит (заеды), псевдомембранозные (молочница) и гиперпластические (лейкоплакия) поражения. При молочнице выявляют кремоватобелые творожистые бляшки, при снятии которых обнажается «лакированная» слизистая. Кандидозные поражения кожи и слизистых, как правило, сопровождаются зудом. При бессимптомном течении поражения ЖКТ отмечается жжение во рту во время еды, при вовлечении пищевода появляются боли при проглатывании пищи, загрудинные боли и повышенное слюноотечение. При продвинутой стадии инфекции появление лихорадки нередко является признаком кандидемии, осложнением которой может быть эндофтальмит. Нередко встречаются грибковые поражения ногтей. При частых и тяжелых рецидивах инфекции рекомендуют профилактику флуконазолом (3–6 мг/кг 1 раз/день) или нистатином. Для лечения используют противогрибковые препараты.

**ВЗВ-инфекция** проявляется генерализованной везикулезной сыпью, сопровождающейся зудом. Нередко она переходит в незаживающие некротизированные, покрытые корочками язвы с гиперкератозом. Кроме этого, классическим проявлением этой инфекции является опоясывающий герпес, захватывающий несколько дерматом. Сыпь у ВИЧ-инфицированных нередко носит буллезный, геморрагический или некротизированный характер, сохраняется в течение 2–3 недель, оставляет после себя рубцы. У пациентов с выраженной иммуносупрессией инфекция поражает легкие и ЦНС. Для диагностики используют прямую и непрямую иммунофлюоресценцию, позволяющую выявить АГ в биологическом материале (соскобы с элементов сыпи, конъюнктивы, слизистых, биоптаты легкого, мозга, печени и др.).

**ВПГ-инфекция** имеет различные клинические проявления. У новорожденных — нередко генерализованная форма с поражением многих органов и систем, прежде всего, ЦНС, что проявляется энцефалитом. У детей старше 1 мес. наиболее часто поражаются кожа лица и орофарингеальная зона в виде дерматита и гингивостоматита. По мере прогрессирования иммунодефицита увеличивается кратность рецидивов и объем поражения, что обосновывает целесообразность химиопрофилактики ацикловиром.

**Контагиозный моллюск** — поражение кожи в виде куполообразных папул жемчужного или телесного цвета диаметром 3–5 мм с центральным ядром. При выраженном иммунодефиците возможны гигантские поражения с высокой частотой рецидивов.

**Криптоспоридиоз**, или изоспороз (с диареей более 1 мес.). Хроническая диарея — часто профузная водянистая с потерей веса, возможны боли в животе, тошнота и рвота, лихорадка обычно отсутствует или минимальная; подтверждение при микроскопии.

**Бактериальные инфекции** с поражением кожи в виде стрептодермии, стафилодермии, стафилококкового фолликулита, абсцессов, флегмон, а также тяжелые генерализованные формы с септициемией. Нередко встречается асимптомное развитие пневмонии. Одними из наиболее частых клинических проявлений являются рецидивирующие отиты, аденоидиты, синуситы.

**Дерматофитозы** вызываются *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *E. floccosum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. soudanense*. Чаще встречаются у детей 2 лет и старше. Имеют следующие формы: дерматомикоз гладкой кожи (*tinea corporis*); паховый дерматомикоз (*tinea cruris*); дерматомикоз стоп (*tinea pedis*); онихомикоз (*tinea unguium*); дерматомикоз волосистой части головы (*tinea capitis*).

### **Сопутствующие заболевания**

**ЛИП/ПЛГ** — одним из ко-факторов развития является вирус Эпштейна–Барр. Встречается у детей старше 1 года (в 2,5–3 года). Характеризуется постепенным развитием — сухой кашель, тахипноэ, аскультаивные изменения, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, увеличение слюнных желез, лихорадка не характерна. При прогрессировании заболевания — явления бронхообструкции. Тем не менее, встречается бессимптомное начало болезни. Клиническое течение variabelьно — подострое или хроническое; могут быть спонтанные ремиссии в сочетании с обострениями или медленное прогрессивное ухудшение с интеркуррентными инфекциями и бронхоэктазами. Хроническая гипоксия приводит к формированию «барабанных палочек» и «часовых стекол».

R-грамма грудной клетки: симметричное двустороннее расположение ретикулонодулярных интерстициальных инфильтратов, иногда в сочетании с увеличением прикорневых легочных л/у.

Окончательный диагноз ставят по результатам биопсии легких.

Легкие и среднетяжелые формы лечат ингаляционными кортикостероидами и бронходилататорами, тяжелые формы — системно стероидами (преднизолон 2 мг/кг/день 6 недель с постепенным снижением дозы в течение нескольких месяцев, переход на минимальную поддерживающую дозу). Однако до уточнения причины изменений в легких и назначения глюкокортикостероидов, рекомендуют лечение антибактериальными препаратами.

**Опухоли** (саркома Капоши, лимфомы) встречаются у детей относительно редко. У детей старшего возраста могут наблюдаться В-клеточные лимфомы (типа Беркитта — мелкоклеточная лимфома). Симптомы, ассоциированные с лимфомой: лихорадка, ночные поты, анорексия, потеря веса, лимфаденопатия, спленомегалия, панцитопения, кишечная обструкция, асцит, поражения черепных нервов, спинного мозга или корешков, поражения кожи, яичек или ткани легких; отсутствие эффекта от противотоксоплазмозного и противотуберкулезного лечения; при визуализации головного мозга (рентгенография, КТ, МРТ) — наличие по крайней мере одного очага с масс-эффектом; гистология; наличие ответа на цитотоксическую химиотерапию.

При саркоме Капоши на коже или видимых слизистых появляются элементы в виде плоских очагов розового или синюшного цвета, с последующим развитием в узлы, которые сопровождаются лимфостазом. Эти элементы можно обнаружить и в ротовой области — на твердом нёбе, языке, миндалинах и деснах. Некоторые крупные элементы могут располагаться на ножке. При генерализованном процессе поражаются легкие, ЖКТ, лимфоузлы. Увеличенные лимфоузлы плотные и безболезненные. Поражение легких носит инфильтративный характер, нередко с плевраль-

ным выпотом, сопровождается дыхательной недостаточностью. Лечение проводят онкологи. В терапии генерализованной формы используют цитостатическую химиотерапию.

Гладкомышечные опухоли у детей с ВИЧ-инфекцией поражают чаще легкие, селезенку и ЖКТ. Описаны случаи внутричерепных поражений и надпочечников, однако течение болезни характеризуется медленным прогрессированием. Возникновение лейкомиом и лейкомиосарком нередко сопровождается поражением мозга.

**Заболевания слизистой оболочки полости рта:** рецидивирующие афтозные стоматиты, волосатая лейкоплакия (очаги скопления нитей по боковой поверхности языка, не снимающиеся шпателем), линейная эритема десен (эритематозные полосы по контуру десны, сопровождающиеся кровоточивостью), периодонтиты (шаткость зубов, кровоточивость десен).

**Поражение слюнных желез** происходит вследствие лимфоидной инфильтрации (в сочетании с ЛИП/ПЛГ). Отмечают персистирующие паротит и/или субмаксиллит. Железы безболезненные при пальпации, слюна не изменена, возможно образование кист.

**Поражение ЦНС** развивается как в результате воздействия ВИЧ, так и оппортунистических инфекций. Вовлекаются головной и/или спинной мозг, а также периферические отделы. Встречаются менингоэнцефалиты, неопластические процессы, острые нарушения мозгового кровообращения, симптоматическая эпилепсия, миелопатии, полинейропатии, нервальная амиотрофия, множественные мононевриты.

Наиболее часто клинически имеются признаки энцефалопатии. Критериями энцефалопатии является наличие как минимум одного из следующих признаков, прогрессирующих в течение >2 мес. при отсутствии других причин, кроме ВИЧ:

- задержка или обратное развитие психомоторных навыков или снижение интеллектуальных способностей;
- нарушение роста головного мозга или приобретенная микроцефалия (измерения головы), или атрофия мозга, подтвержденная КТ или ЯМР (у детей младше 2 лет — исследования в динамике);
- приобретенные симметричные двигательные нарушения (2 и более из следующих): парезы, патологические рефлексy, атаксия, нарушения походки.

**Гематологические проявления** вследствие нарушения всех ростков гемопоэза. Основные гематологические изменения могут наблюдаться на всех стадиях ВИЧ-инфекции и обусловлены как непосредственным воздействием ВИЧ на стволовые и стромальные клетки костного мозга, так и угнетающим действием лекарственных препаратов и оппортунистических инфекций. Проявляется анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией.

**Поражения зубов** — кариес, задержка или болезненное прорезывание молочных зубов, развитие абсцессов, которые могут быть источником бактериемии.

Несомненно, по мере прогрессирования иммунной недостаточности, в процесс вовлекаются различные органы и системы (что обусловлено комбинированным воздействием): сердечно-сосудистая система (кардиопатии, миокардиодистрофии), почки (протеинурия, нефротический синдром, прогрессирование почечной недостаточности).

## Классификация

Классификации ВИЧ-инфекции у детей постоянно пересматривают и в настоящее время используют классификации CDC 1994 г. и ВОЗ (постоянно совершенствуется).

### Классификация CDC, 1994 г.

В основу классификации ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет (CDC, 1994 г.) положено определение клинического симптомокомплекса (клиническая категория) (табл. 2) и выраженности иммунодефицита, исходя из уровня снижения CD4 Т-клеток (иммунологическая категория).

Таблица 2

### Классификация ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет (CDC, 1994 г.)

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

Иммунологическую категорию оценивают, исходя из уровня снижения CD4 Т-лимфоцитов по отношению к возрастной норме (табл. 3).

Критерием иммуносупрессии является абсолютное или относительное, выраженное в % количество CD4+ Т-лимфоцитов, причем у детей определяют и те и другие величины, что обусловлено физиологическими особенностями (в норме число CD4 постепенно снижается и примерно

к 8 годам становится идентичным CD4 взрослых, а на долю CD4 эти возрастные изменения не оказывают влияния).

Таблица 3

**Классификация ВИЧ-инфекции у детей: иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с числом и долей лимфоцитов CD4 у детей разного возраста (пересмотренная классификация CDC 1994 г.)**

Иммунологические критерии (CD4+)	Возраст					
	до 12 месяцев		1 год – 5 лет		6–12 лет	
	число лимф. CD4 в 1 мкл	лимф. CD4, %	число лимф. CD4 в 1 мкл	лимф. CD4, %	число лимф. CD4 в 1 мкл	лимф. CD4, %
Нет иммуносупрессии	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
Умеренная иммуносупрессия	750–1499	15–24	500–999	15–24	200–499	15–24
Тяжелая иммуносупрессия	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Клинические категории отражают наличие клиники иммуносупрессии и по классификации CDC 1994 г. представлены следующим образом:

**Категория N** — отсутствие симптомов и клинических признаков, вызванных ВИЧ-инфекцией, или только один из симптомов категории А.

**Категория А** — слабо выраженная клиническая симптоматика: дети с двумя и более перечисленными ниже состояниями:

- 1) лимфаденопатия (л/у > 5 мм в диаметре в двух группах; билатерально — одна группа);
- 2) гепатомегалия;
- 3) спленомегалия;
- 4) дерматит;
- 5) паротит;
- 6) повторные, или рецидивирующие, респираторные инфекции, синуситы, средний отит.

**Категория В** — умеренная клиническая симптоматика: дети имеют следующие состояния, относящиеся к ВИЧ-инфекции, но не являющиеся симптомами категорий А и С:

- 1) анемию (Hb < 80 г/л), нейтропению (<1000 клеток в 1 мм<sup>3</sup>), тромбоцитопению (<100 × 10<sup>3</sup> клеток в 1 мм<sup>3</sup>), сохраняющиеся >30 дней;
- 2) бактериальный менингит, пневмонию, сепсис (единичный эпизод);
- 3) кандидоз орофарингеальный персистирующий более 2 мес. у детей старше 6 мес.;
- 4) кардиомиопатию;
- 5) ЦМВ, возникшую в возрасте старше 1 мес.;
- 6) диарею рецидивирующую или хроническую;
- 7) стоматит, вызванный вирусом ВПГ (>2 раз в течение 1 года);

- 8) бронхит, пневмонию, эзофагит, вызванные ВПГ, возникшие в возрасте старше 1 мес.;
- 9) ВЗВ-инфекцию ( $\geq 2$  эпизодов или  $\geq 2$  участка поражения);
- 10) ЛИП или ПЛГ;
- 11) нефропатию;
- 12) лихорадку длительностью более 1 мес.;
- 13) токсоплазмоз, возникший в возрасте старше 1 мес.;
- 14) осложненные формы ветряной оспы (диссеминированная, геморрагическая и др.)

**Категория С** — симптомы СПИДа (исключая ЛИП):

- 1) серьезные бактериальные инфекции, множественные или рецидивирующие, не менее 2 раз за двухлетний период, подкрепленные гемокультурой, в виде сепсиса, пневмонии, менингита, остеомиелита, абсцессов различных органов и полостей (исключая отит, поверхностный кожно-слизистый абсцесс, инфекцию, обусловленную катетеризацией сосудов или полостей);
- 2) кандидозный эзофагит или легочный кандидоз (bronхов, трахеи, легких);
- 3) кокцидиомикоз диссеминированный;
- 4) внелегочный криптококкоз;
- 5) криптоспоридиоз или изоспороз с диареей более 1 мес.;
- 6) ЦМВ-инфекция у ребенка старше 1 мес., исключая изолированные поражения печени или лимфоузлов;
- 7) энцефалопатия: наличие прогрессирующих симптомов более 2 мес. при отсутствии других заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции:
  - а) задержка развития мозга или приобретенная микроцефалия, атрофия мозга, подтвержденная компьютерной томографией или ЯМР у ребенка старше 2 лет; нарушение интеллекта, подтвержденное нейрофизиологическими тестами;
  - б) приобретенные моторные нарушения (два или более): парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушение походки;
- 8) Herpes simplex вирусная инфекция с кожно-слизистыми язвами, персистирующая  $>1$  мес., или герпетические бронхит, пневмония, или эзофагит у ребенка старше 1 мес.;
- 9) диссеминированный гистоплазмоз;
- 10) опухоли ВИЧ-ассоциированные (саркома Капоши, первичная лимфома головного мозга, лимфома Беркитта, лимфома В-клеточная);
- 11) туберкулез или атипичный микобактериоз диссеминированный или висцеральный;
- 12) пневмоцистная пневмония;
- 13) прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (PML);
- 14) сальмонеллезная септицемия рецидивирующая;

15) токсоплазмоз головного мозга у ребенка старше 1 мес.;

16) вастинг-синдром (wasting-syndrom), при отсутствии заболеваний, сходных с ВИЧ-инфекцией, объясняющих следующие симптомы:

а) стойкую потерю массы тела  $>10\%$  от должной;

б) хроническую диарею (стул  $\geq 3$  раз/сут в течение  $\geq 30$  дней у детей старше 5 лет);

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

Таким образом, клиническая категория А включает преимущественно конституциональные и неспецифические симптомы, в то же время к клинической категории В относятся состояния, соответствующие стадии пре-СПИДа, а клиническая категория С включает уже СПИД-индикаторные заболевания. Следует отметить, что перечень СПИД-индикаторных заболеваний постоянно расширяется, пополняясь новыми нозологическими формами, включаемыми экспертами ВОЗ в существующие ранее перечни.

Следует отметить, что выраженность клинической симптоматики и иммунологической супрессии не всегда имеют строгую корреляцию, например, возможна выраженная иммуносупрессия при отсутствии клиники, и, наоборот, даже клиническая стадия С может сопровождаться отсутствием или умеренной иммуносупрессией.

В диагнозе после обозначения классификационного кода категорий в скобках расшифровывают точное значение уровня CD4 и указывают дату его определения, отражают весь спектр патологии, на основании которой была присвоена данная клиническая категория.

Ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной матерью, с неуточненным инфекционным статусом (ВИЧ-экспонированный) имеет приставку Е перед соответствующим классификационным кодом. Однако следует помнить, что полученный классификационный код не может быть изменен в сторону уменьшения, даже в случае улучшения клинического или иммунологического статуса в результате проводимой АРТ.

### **Классификации ВОЗ**

При невозможности определить степень иммуносупрессии (количество CD4) в Беларуси используют классификацию ВИЧ-инфекции, предложенную ВОЗ в 1994 г., которая основана на клинических проявлениях и включает следующие стадии:

- инкубационный период;
- острая ВИЧ-инфекция;
- асимптомная или латентная стадия;
- персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
- пре-СПИД или СПИД-ассоциированный комплекс (СПИД-АК);
- СПИД.



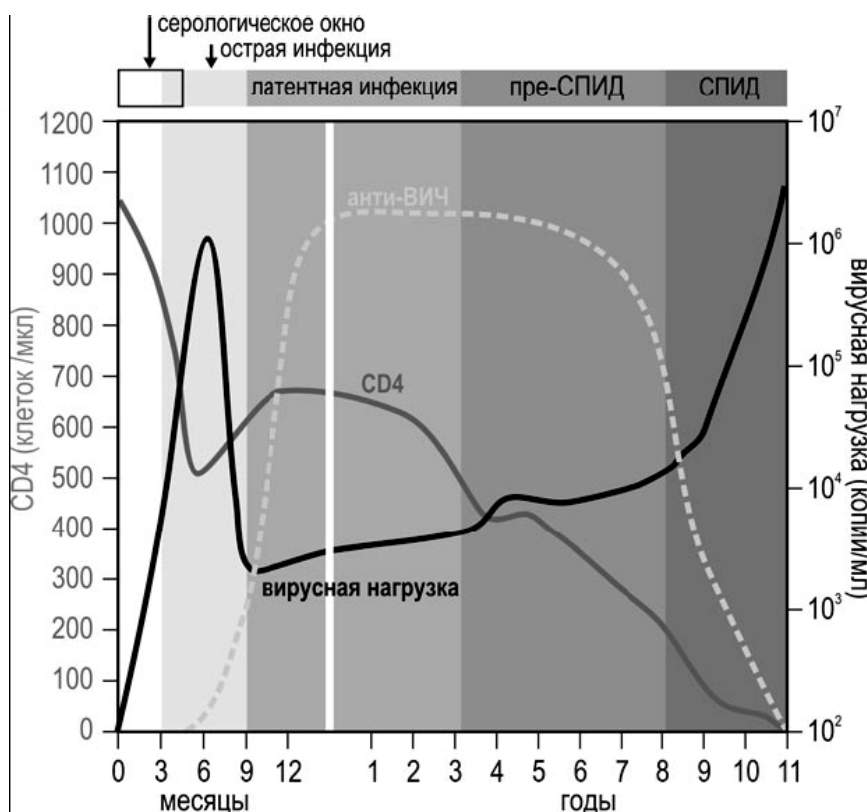


Рис. 3. Стадийность течения ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ, 1994 г.)

Как видно из рис. 3, клинические проявления зависят от времени, прошедшего с момента инфицирования, что обусловлено вирусной нагрузкой и CD4. Кроме этого, уровень вирусной нагрузки является признаком прогрессирования заболевания.

В настоящее время используют **клиническую классификацию ВИЧ-инфекции** у детей до 12 лет, предложенную ВОЗ в 2004 г. и основанную на клинической диагностике стадий заболевания с более четким определением степени иммуносупрессии, определяемой по относительным величинам (табл. 4). Появление новых классификаций обусловлено как расширением знаний, так и накоплением опыта в работе с такими больными. Согласно последней классификации ВОЗ, предложены более ранние сроки начала АРТ, что позволит улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Таблица 4

Иммунологические категории при ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ, 2004 г.)

Иммунный статус	Возраст	
	младше 12 мес.	13 мес. и старше
Отсутствие значимой иммуносупрессии	≥30 %	≥25 %
Легкая иммуносупрессия	<25–29 %	20–24 %
Умеренная («продвинутая») иммуносупрессия	20–24 %	15–19
Выраженная иммуносупрессия	<20 %	<15 %

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 12 лет (ВОЗ, 2004 г.):

а) стадия 1:

- отсутствие симптоматики;
- ПГЛ;
- гепатоспленомегалия.

б) стадия 2:

- рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, оторрея, синусит, 2 или более эпизода за 6 мес.);
- папулезная сыпь с зудом;
- опоясывающий лишай (1 или более эпизодов за период 6 месяцев);
- рецидивирующие эрозивные поражения слизистой ротовой полости (2 или более эпизода за 6 мес.);
- ЛЭД;
- ангулярный хейлит;
- увеличение околоушных слюнных желез;
- себорейный дерматит;
- распространенные кожные поражения, вызванные вирусом папилломы человека или контагиозным моллюском (более чем 5 % поверхности тела или с обезображиванием);
- грибковые поражения ногтей.

в) стадия 3:

- необъяснимая умеренно выраженная недостаточность питания (мальнутриция), при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение;
- необъяснимая сохраняющаяся диарея (более 14 дней);
- необъяснимая сохраняющаяся лихорадка (интермиттирующая или постоянная, более 1 мес.);
- кандидоз ротовой полости (у ребенка в возрасте старше 1 мес.);
- волосатая лейкоплакия ротовой полости;
- легочной туберкулез;
- тяжелая рецидивирующая предположительно бактериальная пневмония (2 или более эпизода за 6 мес.);
- острый некротический эрозивный гингивит и/или периодонтит;
- ЛИП, необъяснимая анемия (менее 80 г/л), нейтропения (менее  $1 \cdot 10^9$ /л), или тромбоцитопения (менее  $30 \cdot 10^9$ /л), сохраняющиеся более 1 мес.;
- хроническое, связанное с ВИЧ поражение легких, включая бронхоэктазы;
- связанная с ВИЧ кардиомиопатия или связанная с ВИЧ нефропатия.

г) стадия 4:

1) состояния, предварительный диагноз которых может быть поставлен на основании клинической симптоматики или простых исследований:

– необъяснимое тяжелое истощение или тяжелая недостаточность питания (мальнутриция), при отсутствии адекватного ответа на стандартное лечение;

– ПЦП;

– рецидивирующие тяжелые предположительно бактериальные инфекции (2 или более эпизода в течение 1 года), например, сепсис, менингит, эмпиема, пиомиозит, инфекции костей и суставов, но исключая пневмонию;

– хроническая ВПГ-инфекция губ, полости рта, кожи (длительностью более 1 мес.);

– внелегочный туберкулез;

– саркома Капоши;

– кандидозный эзофагит;

– токсоплазмоз ЦНС;

– ВИЧ-энцефалопатия;

2) состояния, при которых постановка диагноза требует подтверждающих исследований:

– ЦМВ-инфекция в виде ретинита или органических поражений, исключая поражение печени, селезенки и лимфатических узлов (возникшая у ребенка в возрасте старше 1 мес.);

– криптококковый менингит или другие внелегочные поражения;

– диссеминированные эндемичные микозы, например, внелегочные гистоплазмоз, кокцидиомикоз, пенициллиноз;

– криптоспоридиоз (с диареей более 1 мес.);

– изоспороз (с диареей более 1 мес.);

– диссеминированные микобактериозы, исключая туберкулез;

– кандидоз трахеи, бронхов или легких;

– приобретенный, связанный с ВИЧ пузырнопрямокишечный свищ;

– неходжкинская лимфома головного мозга или В-клеточная;

– прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

**Стадия на фоне проводимой АРТ.** Стадии 1–4 определяют в соответствии с вышеперечисленными критериями. Предположительный диагноз стадии 4 у детей младше 18 мес., у которых невозможно подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции вирусологически:

– наличие двух из следующих симптомов: кандидоз полости рта, тяжелая пневмония, тяжелая недостаточность питания, тяжелая генерализованная бактериальная инфекция;

– определение уровня CD4-лимфоцитов менее 24 %;

– на возможность развития стадии 4 у ребенка косвенно указывают наличие стадии СПИДа у матери или смерть матери;

– серопозитивного в ИФА ребенка младше 18 мес., которому поставлен предположительный диагноз стадии 4, следует при появлении возможности обследовать вирусологически.

В современных классификациях ВИЧ-инфекции используют сочтанную оценку клинического симптомокомплекса и иммунного статуса, помимо этого рекомендуют определять вирусную нагрузку. Именно эти три показателя характеризуют стадию инфекции и прогноз, тем самым определяют показания к назначению АРТ.

### **Диагностика**

В педиатрической практике рассматривают два варианта клинических ситуаций, возникающих при заражении ВИЧ. Во-первых, наличие вертикального пути передачи, когда от ВИЧ-инфицированной матери рождается ребенок. Это состояние оценивают как ВИЧ-экспоненция, т. к. у ребенка имеются АТ в крови, но они могут быть как следствием передачи их от матери к ребенку, так и следствием эндогенного синтеза при условии инфицирования ребенка ВИЧ с последующим развитием клиники ВИЧ/СПИДа. АТ, попавшие в кровь ребенка от матери, исчезают через 18 мес., и только через этот промежуток времени при рутинных методах обследования можно определить, заражен ли ребенок ВИЧ-инфекцией. Во-вторых, заражение ребенка может произойти после рождения, когда ВИЧ-инфицированная мать кормит грудным молоком своего ребенка, или при парентеральных вмешательствах, а в подростковом возрасте — при сексуальных контактах.

Программа лабораторного обследования детей при подозрении на ВИЧ-инфекцию предусматривает применение ИФА для выявления суммарного наличия АТ к различным антигенам ВИЧ. Следует отметить, что АТ в крови против ВИЧ, как и при любом инфекционном заболевании, появляются после инкубационного периода, который при ВИЧ-инфекции может продолжаться в течение нескольких месяцев. Так, установлено, что после инфицирования АТ к ВИЧ через 3 мес. появляются у 90–95 % пациентов, через 6 мес. — у 5–9 %, в более поздние сроки — у 1 %. Если ВИЧ-инфицированная мать кормила ребенка грудным молоком, обследование ребенка методом ИФА нужно проводить спустя 3 мес. после прекращения кормления. ИФА относится к качественным реакциям и дает два варианта ответа из лаборатории: отрицательно или положительно. В связи с тем, что могут быть и ложноположительные результаты, окончательный вывод о ВИЧ-инфицировании нельзя делать на основании одного анализа, особенно при отсутствии клинических данных; необходимо проводить повторное обследование ребенка с новым забором крови. При ВИЧ-экспо-

нировании, когда в организме имеются материнские антитела, а не вирус, антитела из крови ребенка могут исчезнуть в возрасте 9–18 мес.

Если будет получен повторно положительный результат, то необходимо прибегать к дорогостоящему обследованию в виде иммуноблотинга. С помощью этого метода определяют отдельно антитела к белкам оболочки ВИЧ-1, а именно gp 41; gp120; gp160, и к ВИЧ-2 — gp36; gp105 и gp140.

Важное значение в диагностике ВИЧ-инфекции также принадлежит методу ПЦР для обнаружения генного материала ВИЧ. Его можно выполнять даже при исследовании сухого пятна крови. С помощью этого метода можно выявить инфицирование ВИЧ-экспонированных детей в более ранние сроки, чем через 1,5 года. Если ребенок получал зидовудин в качестве профилактического средства во время беременности и родов, а также после рождения, то ПЦР не рекомендуется проводить до 2–4 мес. после рождения, т. к. он влияет на надежность теста. Этот метод представлен в виде качественного и количественного результатов. При проведении качественного обследования ответ имеет вид положительного или отрицательного результата. При количественной ПЦР ответ выдается с указанием количества вирусных частиц в 1 мл крови. Поэтому этот метод определяет выраженность инфицирования детей (так называемая вирусная нагрузка) и важен для оценки эффективности проводимого лечения. Если количество вирусных частиц в крови не снижается, то лечение подобрано неправильно, а если их содержание снижается, то лечение эффективно. Результаты исследования выглядят следующим образом: содержание вирусных частиц в плазме крови  $<50$  в 1 мл (очень хорошо) и  $>300$  тыс. – 1 млн в 1 мкл (высокая степень вирусемии). Наличие в крови  $<5000$  копий РНК свидетельствует о медленном прогрессировании патологического процесса, а  $>100$  тыс. является ранним показателем прогрессирования заболевания.

При отсутствии эффекта от лечения необходимо проводить генотипирование ВИЧ с определением чувствительности к антиретровирусным препаратам. С помощью этого метода выясняют, какой препарат/препараты необходимо отменить или заменить. Ответ выдается в трех вариантах: к данному антиретровирусному препарату вирус устойчив, чувствителен или возможно устойчив.

У ВИЧ-экспонированных детей можно определять АГ gp24, который выявляют с помощью специальной методики.

С помощью вышеуказанных методов проводят этиологическую диагностику ВИЧ-инфекции.

Для оценки степени поражения иммунной системы необходимо определить состояние иммунитета. При этом наиболее важно количественное в абсолютных (в 1 мкл содержание клеток) и относительных (%)

показателях определение CD-4 (так называемые Т-хелперы) и CD-8 (Т-супрессоры), а также их иммунорегуляторного индекса — отношение CD-4 к CD-8-лимфоцитам. В норме содержание CD-4- и CD-8-клеток, а также других показателей клеточного и гуморального иммунитета зависит от возраста ребенка. При ВИЧ-инфекции выявляют глубокие изменения в Т-клеточном звене иммунитета в виде уменьшения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и увеличения количества Т-супрессоров, которые достигают максимума в стадии СПИДа. При ВИЧ-инфекции также наблюдают поликлональную активацию В-лимфоцитов (CD-21), что сопровождается увеличением иммуноглобулинов А, М, G.

Однако, в связи с тем, что могут быть погрешности в определении CD-4-клеток, необходимо учитывать и оценивать клинический симптомокомплекс, который развивается у детей с ВИЧ-инфекцией, особенно в стадии СПИДа.

Дополнительные лабораторные методы обследования:

1. Общий анализ крови с тромбоцитами и ретикулоцитами (проводить в один день с забором крови на иммунограмму для подсчета абсолютного количества Т- и В-клеток).

2. Биохимический анализ крови: билирубин, тимоловая проба, АлАт, щелочная фосфатаза, общий белок и протеинограмма.

3. Общий анализ мочи.

4. Серологическое обследование крови на наличие АТ к ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмам, ВПГ, вирусным гепатитам.

5. Обнаружение антигенов ВПГ в крови, слюне, моче.

6. Мазок из зева на флору.

7. РИФ на респираторную группу вирусов.

8. Кал на криптоспоридиоз при дисфункции кишечника.

Инструментальные методы обследования:

1. УЗИ органов брюшной полости в 6 и 18 мес.

2. ЭКГ в 1–3 мес. и ежегодно планово.

3. При наличии клинических показаний ЭХО-кардиография.

Диагноз ВИЧ-инфекции у детей считается подтвержденным, если:

1. У ребенка младше 18 мес. в 2 и 4 мес. определили положительную качественную ПЦР на РНК, ДНК, ВИЧ.

2. Ребенок старше 18 мес. имеет антитела к ВИЧ в ИФА и ИБ не менее чем в 2 пробах крови.

3. Ребенок имеет верифицированное СПИД-индикаторное заболевание по классификации, предложенной в 1994 г. Центром по контролю за заболеваемостью (CDC, США).

## Лечение

Выявление инфицированности ребенка вирусом иммунодефицита человека не является основанием для начала антиретровирусной терапии. Показанием для начала АРТ по клинической классификации ВОЗ 2004 г. являются:

1. Наличие 4-й клинической стадии — немедленное начало АРТ.
2. Наличие у детей младше 18 мес. предположительного диагноза 4-й стадии, на основании анамнеза и клинических данных, если нет возможности подтвердить диагноз вирусологически.
3. Наличие 3-й клинической стадии с учетом содержания СД-4 в абсолютных и относительных показателях и возраста пациента за исключением детей старше 18 мес. с СД-4 > 15 % и детей старше 5 лет с СД-4 > 10 % или > 200 в 1 мм<sup>3</sup>. Лечение можно начинать на основании определения СД-4 по следующим критериям до 18 мес. < 25 %, 18–59 мес. < 15 % и 5 лет и старше < 10 % или < 200 в 1 мм<sup>3</sup>.

Следует отметить, что лечение ВИЧ-инфекции направлено на достижение ряда целей:

- клинической: увеличение продолжительности и улучшение качества жизни;
- вирусологической: снижение вирусной нагрузки до минимального уровня (менее 50 копий/мл) и поддержание ее длительное время для замедления прогрессирования заболевания и предотвращение формирования резистентности к АРВ;
- иммунологической: восстановление функций иммунной системы;
- эпидемиологической: снижение числа передачи ВИЧ.

Препараты, используемые для лечения ВИЧ/СПИДа, задерживают размножение вирусов, но не элиминируют вирус из организма больного ребенка. С помощью этих препаратов удастся не только значительно продлить жизнь инфицированных детей, но и улучшить ее качество.

Все препараты, разрешенные для лечения ВИЧ-инфекции, подразделяются на 4 группы (табл. 5).

Таблица 5

**Классификация АРВ препаратов,  
разрешенных FDA к клиническому применению**

Группа	Препараты	Сокращения	Торговые названия
1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Зидовудин*	ZDV (AZT)	Retrovir, Тимазид
	Диданозин*	ddl	Videx, Videx EC
	Зальцитабин	ddC	Hivid, Замицит
	Ставудин*	d4T	Zerit, Zerit-XR
	Ламивудин*	3TC (LMV)	EpiVir
	Абакавир*	ABC	Ziagen

Окончание табл. 5

Группа	Препараты	Сокращения	Торговые названия
	Тенофовир	TDF	Viread
	Имтрицитабин	FTC	Emtriva
	Комбинированные препараты НИОТ	Combivir (ZDV+3TC), Truvada (TDF+FTC), Trizivir (ZDV+3TC+ABC), Epzicom (ABC+ 3TC)	
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	Невирапин*	NVP	Viramune
	Ифавиренц*	EFZ (EFV)	Sustiva, Stocrin
3. Ингибиторы протеазы (ИП)	Делавердин	DLV	Rescriptor
	Индинавир	IDV	Crixivan
	Ритонавир	RTV	Norvir
	Саквинавир (твердые желатиновые капсулы)	SQV-HGC	Invirase
	Саквинавир* (мягкие желатиновые капсулы)	SQV-SGC	Fortovase
	Нельфинавир*	NFV	Viracept
	Лопинавир	LPV	Aluviran
	Лопинавир/ритонавир*	LPV/r	Kaletra
	Ампренавир	APV	Agenerase
	Фосампренавир	f-APV	Lexiva
	Атазанавир	ATV	Reyataz
	4. Ингибиторы входа или слияния (ИВ)	Инфувиртид	T-20

\* Препараты, разрешенные для применения в детской практике.

На рис. 4 схематично представлены точки приложения используемых АРВ препаратов.

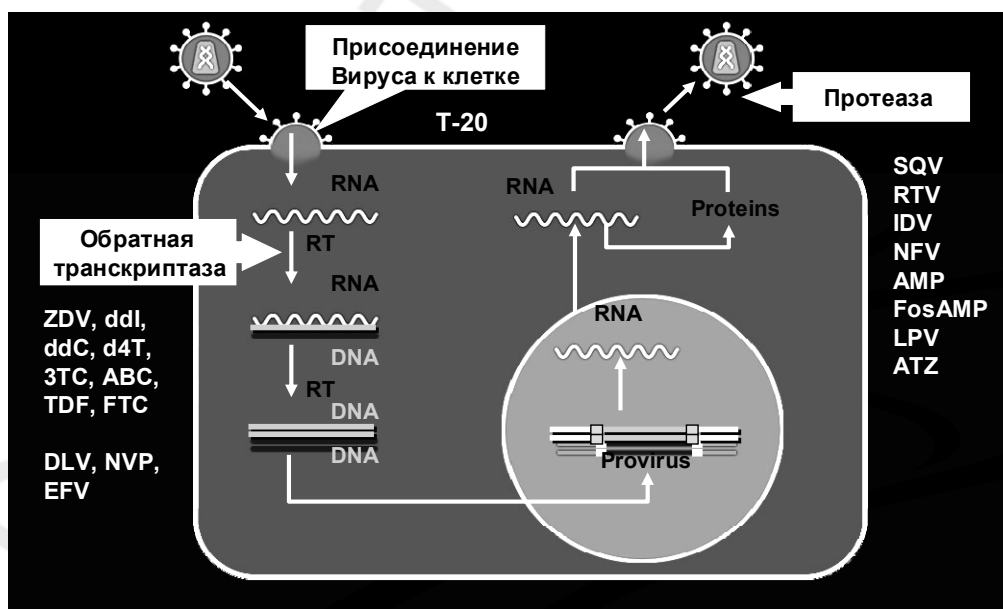


Рис. 4. Действие антиретровирусных препаратов



В последние годы появились новые комплексные АРВ препараты. Так, начали широко использовать **калетру** — комбинированный препарат, состоящий из двух ингибиторов протеазы ВИЧ и ритонавира, который можно использовать как препарат первой линии. В процессе семилетних исследований не выявили первичную резистентность ВИЧ к вышеуказанным ингибиторам протеазы и наблюдали последовательное увеличение СД-4-клеток в крови пациентов на фоне достоверного снижения вирусной нагрузки. Калетру выпускают в виде капсул и раствора для приема внутрь. Каждая капсула содержит 133,3 мг лопинавира и 33,3 мг ритонавира, а 1 мл раствора — 80 мг лопинавира и 20 мг ритонавира. Можно применять для лечения детей старше 2 лет и взрослых.

Детям калетру назначают в растворе из расчета 230/57,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 2 раза/день во время еды. При поверхности тела 1,3 м<sup>2</sup> и более можно назначать 3 капсулы 2 раза/день во время еды (табл. 6).

Таблица 6

Рекомендуемые дозы калетры у детей

Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	Доза для приема внутрь 2 раза/сут, мл
до 0,25	0,7 (57,5/14,4 мг)
0,26–0,50	1,4 (115/28,8)
0,51–0,75	2,2 (172,5/43,1)
0,76–1,00	2,9 (230/57,5)
1,01–1,25	3,6 (287,5/71,9)
1,26–1,50	4,3 (345/86,3)
1,51–1,75	5 (402,5/100,6)

*Примечание:* данные взяты из рекомендаций фирмы.

Дозирование следует осуществлять с помощью калиброванного шприца. Побочное действие такое же, как и у большинства препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, но частота прекращения лечения из-за побочных эффектов меньше 10 %. Препарат можно принимать при нарушении функции почек (не требуется коррекция) и при умеренной печеночной недостаточности.

**Тризивир** — тройной комбинированный препарат — состоит из ламивудина, зидовудина и абакавира, которые являются нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ламивудин и зидовудин обладают высоким синергизмом действия и ингибируют репликацию ВИЧ в культуре клеток. Тризивир может вызывать побочные эффекты в виде кардиомиопатии, тошноты, рвоты, диареи, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении, билирубинемии, транзиторного повышения активности печеночных ферментов, выраженной гепатомегалии со стеатозом, артралгии, миалгии, головной боли, бессонницы, высыпаний на коже вплоть до синдрома Лайелла, извращения вкуса и гриппоподобного синдрома и др.

Тризивир назначают внутрь детям старше 12 лет (но с массой тела >40 кг) и взрослым по 1 табл. 2 раза/день независимо от приема пищи, что удобно в амбулаторной практике.

При возникновении побочных эффектов со стороны крови в виде анемии требуется уменьшить дозу и препараты необходимо назначать раздельно.

Антиретровирусные препараты не излечивают от ВИЧ/СПИДа, но они помогают снизить летальность, улучшить качество жизни инфицированных и уменьшить выраженность клинических проявлений инфекций.

Особенности лечения ВИЧ-инфекции у детей:

1. Наличие подходящей лекарственной дозы, которую можно использовать у детей в виде сиропа с приятным вкусом или комбинированных препаратов.

2. Простота схемы применения.

3. Схемы АРТ, которые будут назначены и родителям ребенка при наличии у них ВИЧ-инфекции.

4. Как взрослым, так и детям, необходимо назначить тройную терапию (ВААРТ).

5. Дозы препаратов для АРТ рассчитываются как на 1 кг массы ребенка, так и на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела ребенка.

6. Не все препараты, предложенные для лечения взрослых, можно использовать для лечения детей не только из-за токсичности, но и по причине отсутствия подходящих лечебных форм.

В настоящее время доказано, что нельзя использовать монотерапию и применять только 2 препарата для лечения ВИЧ-инфекции, т. к. довольно часто и быстро развивается устойчивость к ним. Это связано с высокой изменчивостью вирусов и необходимостью воздействовать на различные механизмы взаимодействия вирусов с клетками.

В комплексном, пожизненном лечении детей с ВИЧ/СПИДом используют комбинацию препаратов с различным механизмом действия и из различных групп. Так, ингибиторы входа или слияния препятствуют связыванию вируса с рецепторами CD-4-клеток, НИОТ и ННИОТ нарушают транскрипцию вирусов, а ингибиторы протеазы воздействуют на вирусную сборку.

В схему первого ряда для лечения ВИЧ/СПИДа детей включают три препарата: зидовудин (ретровир, AZT) + ламивудин (ЗТС, эпивир) + невирапин (NVP, вирамун) или ифавиренц (EFV, суства).

Схемы АРТ с зидовудином противопоказаны детям с анемией, т. к. последний угнетает кроветворение. При его использовании может возникнуть анемия, в этом случае его необходимо заменить на абакавир (ABC, зиаген). Анемия считается тяжелой, если у детей в возрасте от 6 мес.

до 6 лет содержание гемоглобина меньше 70 г/л, от 7 до 12 лет — < 80 г/л и у старших детей — < 90 г/л.

Если ранее была проведена экстренная перинатальная профилактика невирапином, то в схемах первого ряда последний необходимо заменить на нельфинавир (NFV, вирасепт) или лопинавир/ритонавир (LPV/r, калетра).

Об эффективности лечения ВИЧ/СПИДа у детей судят на основании следующих показателей:

1. Уменьшение вирусной нагрузки через 3 мес. от начала ВААРТ < 500 копий в 1 мл, через 6 мес. — меньше 50 копий в 1 мл, т. е. ниже измеряемого уровня.

2. Увеличение содержания CD-4-лимфоцитов в крови, т. е. добиться редукции иммунной системы организма пострадавшей от ВИЧ.

3. Клинических показателей, что проявляется, прежде всего, обратным развитием оппортунистических инфекций через 3 мес. от начала лечения, а также прибавления массы тела ребенка, а в последующем роста и исчезновения признаков энцефалопатии.

При отсутствии эффекта от схем первого ряда необходимо, при возможности, определить генотипическую и фенотипическую резистентность вирусов к АРВ препаратам и при выявлении резистентности провести замену или перейти на новую схему лечения. В табл. 7 представлены АРВ препараты для схем второго ряда, назначаемых в данных случаях.

Таблица 7

**Схемы второго ряда для проведения АРТ у детей**

При неэффективности схем первого ряда	Заменить на схемы второго ряда
Зидовудин (AZT) + ламивудин (ЗТС) + невирапин или ифавиренц (NVP или EFV)	Абакавир (ABC) + диданозин (ddI) + лопинавир/ритонавир (LPV/r) или абакавир (ABC) + диданозин (ddI) + нельфинавир (NFV)
Зидовудин (AZT) + зальцитабин (ddC) + нельфинавир (NFV) или зидовудин (AZT) + ламивудин (ЗТС) + нельфинавир (NFV) или зидовудин (AZT) + ламивудин (ЗТС) + лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Абакавир (ABC) + диданозин (ddI) + невирапин (NVP) или абакавир (ABC) + диданозин (ddI) + ифавиренц (EFV)

Обычно вывод о несостоятельности лечения и необходимости перехода на другую схему лечения можно делать не ранее, чем через 6 мес. после начала лечения на основании клинических данных, определения CD-4 и вирусной нагрузки. Но врачи должны быть уверены в соблюдении больным режима лечения (так называемая приверженность лечения).

Препараты для лечения ВИЧ нужно заменять не только при отсутствии эффекта от лечения, но и при развитии тяжелых побочных явлений. К таким нужно отнести синдром Стивенса–Джонсона, тяжелое поражение печени и гематологические расстройства, туберкулез (необходимо лечить рифампицином). Существует риск несоблюдения пациентом режима лечения, если он плохо переносит препараты.

Следует знать, что определение тактики лечения ВИЧ-инфекции у детей является компетенцией консилиума с привлечением инфекциониста. Задачей педиатра остается контроль за соблюдением лечения АРВ и своевременный контроль за лабораторными параметрами, отвечающими за первые признаки неблагополучия. Несомненна необходимость контроля педиатром за ранней манифестацией оппортунистических инфекций, а также их профилактики.

Важным вопросом является профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку. На стадии утверждения находится Национальный протокол, регламентирующий взаимодействие медицинских работников по вопросам медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и ВИЧ-экспонированным/инфицированным новорожденным.

## Иммунизация

При *отсутствии клинической симптоматики* ВИЧ-инфекции дети должны получить все необходимые прививки, включая БЦЖ, в родильном доме. Детей с отрицательным ВИЧ-статусом следует иммунизировать в соответствии с приказом МЗ РБ № 913 от 5.12.2006 г.

Существуют следующие противопоказания для вакцинации детей:

1. Вакцинация БЦЖ противопоказана детям с симптоматикой ВИЧ-инфекции или СПИДа.
2. Вакцина против кори, паротита и краснухи противопоказана детям с тяжелой иммуносупрессией, когда  $CD-4 < 200$  мкл.
3. Для профилактики полиомиелита использовать ИПВ вместо ОПВ.
4. АКДС противопоказана детям с рецидивирующими судорогами и возникновением шока или судорог в течение 3 дней после применения АКДС. В таких случаях показано использование АДС.

Учитывая высокую восприимчивость детей с ВИЧ-инфекцией к вирусным и бактериальным инфекциям, индивидуально решается вопрос о вакцинации пневмококковой, менингококковой, гриппозной, гемофильной вакцинами, особенно пациента с отсутствием признаков тяжелого иммунодефицита ( $CD-4 < 200$  мкл). Режим проведения вакцинации составляют с учетом используемой вакцины.

## Постконтактная профилактика

При работе с ВИЧ-инфицированными больными существует определенная угроза заражения ВИЧ-инфекцией. ПКП представляет собой курс лечения АРВ препаратами с целью снижения риска ВИЧ-инфекции после возможного случайного инфицирования при исполнении медицинских обязанностей, половом контакте, особенно при изнасиловании в извращенной форме, случайном или намеренном уколе инфицированной иглой, употреблении инъекционных наркотиков. В связи с тем, что всех ВИЧ-инфицированных людей выявить невозможно, в основу защиты положен принцип, что все пациенты являются ВИЧ-инфицированными и необходимо оказывать им помощь со всеми мерами предосторожности от заражения. Риск заражения наблюдается при контакте с потенциально инфицированным материалом, особенно с кровью больных, при повреждении кожи острым инструментом (хирургическая игла, скальпель) или длительном контакте (несколько минут и более) со слизистыми оболочками или эрозированной кожей при наличии дерматита, потертостей. Риск возрастает, если на инструменте имеются видимые следы крови, при глубоком порезе, при контакте с большим количеством потенциально инфицированной крови жидкостями с примесью крови, а также при высокой вирусной нагрузке у пациента. Теоретическая вероятность заражения существует и при контакте с ликвором, амниотической, плевральной, перикардиальной и перитонеальной жидкостями, а также спермой и влагалищными выделениями. Контакт с мочой, выделениями из носа, слюной, слезной жидкостью, мокротой, рвотными и каловыми массами без примеси крови опасности не представляет. Слюна при стоматологических манипуляциях, когда имеется примесь крови, представляет опасность.

Необходимо оценить выраженность контакта и вероятность инфицирования для определения количества препаратов, которые необходимо будет использовать для постконтактной профилактики.

К интенсивному контакту следует относить глубокий порез, наличие видимой крови на игле или инструменте, укол полый иглой, а тем более большого диаметра или наличие обильных брызг крови.

Высокий риск заражения существует при остром ретровирусном синдроме, заведомо высокой вирусной нагрузке, если вирус может быть устойчив к АРВ препаратам, клинически выраженном течении ВИЧ-инфекции и СПИДа у больного.

Неинтенсивным контактом считается тот, при котором наблюдается поверхностная царапина, укол хирургической иглой без видимой примеси крови или наличие нескольких капель крови.

Риск заражения от ВИЧ-инфицированного больного низкий при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и/или когда вирусная нагрузка менее 10 тыс. вирусных копий/мл.

Показания к постконтактной профилактике:

- повреждение кожи острым предметом, загрязненным кровью или жидкостью с видимой примесью крови, а также иглой из вены больного;
- попадание крови или жидкости с видимой примесью крови на слизистые оболочки (рот, нос, глаза);
- укус ВИЧ-инфицированным, когда в слюне имеется заметная примесь крови;
- попадание ВИЧ-инфицированного материала на поврежденную кожу.

Сразу после вероятного инфицирования в медицинском учреждении необходимо:

- 1) обработать рану водой с мылом, а загрязненные слизистые чистой водой;
- 2) поставить в известность главного врача или его заместителя;
- 3) заполнить отчет о контакте с потенциально инфицированным материалом (образец должен быть в медицинском учреждении) и его зарегистрировать в специальном журнале;
- 4) заполнить бланк, в котором пациент соглашается на тестирование на ВИЧ и использование его результатов;
- 5) медицинский работник заполняет бланк информированного согласия на проведение постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции.

При высоком интенсивном риске заражения необходимо назначать 3 препарата для профилактики профессионального заражения в первые два часа, но не позже 72 ч после предполагаемого заражения на 4 недели:

1. Первые 2 препарата: зидовудин 300 мг 2 раза/сут внутрь + ламивудин 150 мг 2 раза/сут внутрь.
2. Третий препарат выбрать из ингибиторов протеаз: нельфинавир 750 мг 3 раза/сут внутрь или по 1250 мг 2 раза/сут внутрь; лопинавир/ритонавир (калетра) 400/100 внутрь 2 раза/сут или саквинавир/ритонавир 1000/100 мг внутрь.

При выборе третьего препарата необходимо учитывать, какие АРВ препараты принимал ВИЧ-инфицированный, а также возможную резистентность препаратов.

В этих случаях вместо зидовудина можно назначить ставудин (если масса тела больше 60 кг, то 40 мг 2 раза/сут внутрь, а если меньше 60 кг, то 30 мг 2 раза/сут), а вместо ламивудина — диданозин: если масса тела больше 60 кг, то 400 мг 1 раз/сут внутрь, а если меньше 60 кг, то 250 мг внутрь.

При проведении постконтактной профилактики АРВ препаратами у 20–45 % пациентов могут быть побочные эффекты, преимущественно в виде недомогания, слабости, тошноты. При приеме АРВ препаратов может быть головная боль (зидовудин, ставудин, калетра), тошнота (зидо-

вудин, ламивудин, ставудин, диданозин, нельфинавир, калетра), боли в животе (ламивудин, ставудин, диданозин, нелфинавир), диарея (ламивудин, ставудин, диданозин, нельфинавир, калетра), анемия с нейтропенией (зидовудин, ставудин). Могут быть и более серьезные побочные эффекты, которые потребуют замены препаратов, а именно развитие панкреатита (ламивудин, ставудин, диданозин), повышение печеночных ферментов (ставудин), лактацитоз (диданозин), периферическая нейтропатия (ставудин, диданозин), повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови (калетра).

У пострадавшего необходимо проводить серологический анализ крови на АТ с использованием метода ИФА сразу после контакта (может быть он уже был инфицирован до контакта), через 1, 3 и 6 мес. Определение антигена р24 или ПЦР на ВИЧ не следует выполнять всем контактировавшим из-за большого числа ложноположительных результатов.

Клинические ситуации, возникающие при проведении постконтактной профилактики:

1) если у возможного источника инфекции результат тестирования на ВИЧ — отрицательный, то ПКП не проводят;

2) если у медицинского работника результат тестирования на ВИЧ положительный, то он в ПКП не нуждается и его необходимо направить к инфекционисту для получения необходимой помощи по поводу ВИЧ-инфекции;

3) если медицинский работник не инфицирован ВИЧ, а у возможного источника инфекции обследование на ВИЧ положительное, то медицинскому работнику показан курс АРВ профилактики с повторным тестированием через 1, 3, 6 месяцев после контакта. Если у медицинского работника произойдет сероконверсия, то у него произошло профессиональное заражение, а если нет, то расценивают как эффективную ПКП;

4) если определить ВИЧ-статус возможного источника инфекции не представляется возможным, то пострадавшему проводят ПКП;

5) медицинский работник должен использовать презервативы в течение 6 месяцев после контакта.

При проведении постконтактной химиопрофилактики необходимо сделать анализы для выявления токсических эффектов.

1) анализ крови с тромбоцитами и биохимические анализы (билирубин, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, холестерин) перед началом курса химиопрофилактики и через 2 нед.;

2) если в схему включены ингибиторы протеазы, то необходимо определять уровень глюкозы перед началом курса химиопрофилактики и через 2 нед.;

3) если схема содержит индинавир, то следует сделать анализ мочи;

4) при проведении химиопрофилактики избегать беременности и отказаться от кормления грудью, особенно в первые 6–12 нед. после контакта, т. к. при ВИЧ-инфекции дополнительный риск передачи через грудное молоко составляет 5–20 %;

5) предупреждать пациентов о необходимости информировать врачей о появлении сыпи, болей в животе и спине, лихорадке, примеси крови в моче.

Репозиторий БГМУ



## Литература

1. *Бартлетт, Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант. MMHIV Infection, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, 2007. 563 с. (доступна на <http://www.hopkins-aids.edu>).
2. *Бартлетт, Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции (2005–2006) / Дж. Бартлетт, Дж. Галант. MMHIV Infection, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, 2006. 455 с. (доступна на <http://www.hopkins-aids.edu>).
3. *Диспансерное наблюдение, уход и лечение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, и детей с ВИЧ-инфекцией* : краткое руководство для специалистов центров по профилактике и борьбе со СПИДом. М., 2006. 108 с.
4. *Запорожан, В. М.* ВІЛ-інфекція і СНІД / В. М. Запорожан, М. Л. Аряев. 2004.
5. *Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом* : инструкция по применению / А. А. Ключарева [и др.]. Минск : Белсэкс, 2005. 77 с.
6. *Лечение ВИЧ-инфекции* (2005), 581 с (доступна на <http://www.HIVMedicine.com>).
7. *Оказание стационарной помощи детям.* Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов. Европа. ВОЗ, 2006. 378 с.
8. *Петрович, И. В.* Современная тактика терапии ВИЧ-инфекции / И. В. Петрович // Медицинская панорама. 2003. № 8. С. 36–39.
9. *Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечению ВИЧ-инфекции.* Март 2004. «Предоставление помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Протоколы ВОЗ для стран СНГ. Версия 1, 2004 г.» (доступны на <http://www.euro.who.int/aids>).
10. *Ранние клинико-лабораторные маркеры ВИЧ-инфекции у детей* / И.Г. Германенко [и др.] // Медицинская панорама. 2006. № 5. С. 81–83.
11. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2004.* Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, UMDNJ, HRSA, NIH (доступны на <http://aidsinfo.nih.gov>).
12. *Treating Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and Infected Children.* Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. Prepared by L. M. Mofenson, J. Oleske, L. Serchuck, R. Van Dyke, C. Wilfert. MMWR. Recommendations and Reports. December 3, 2004 / 53(RR14); 1-63 (доступны на <http://www.cdc.gov/mmwr>).
13. *USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus.* November 28, 2001 (доступны на <http://aidsinfo.nih.gov>).

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Этиология.....	5
Эпидемиология.....	7
Патогенез.....	8
Клинические симптомы, состояния и заболевания при ВИЧ-инфекции у детей.....	10
Классификация.....	21
Классификация CDC, 1994 г.....	21
Классификации ВОЗ.....	24
Диагностика.....	28
Лечение.....	31
Иммунизация.....	36
Постконтактная профилактика.....	37
Литература.....	41

Учебное издание

**Германенко** Инна Геннадьевна  
**Астапов** Анатолий Архипович  
**Логотько** Вадим Альбертович

# **ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. Г. Германенко  
Редактор А. И. Кизик  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 29.11.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».  
Печать офсетная. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,11. Тираж 130 экз. Заказ 564.  
Издатель и полиграфическое исполнение –  
Белорусский государственный медицинский университет.  
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.  
220030, г. Минск, Ленинградская, 6.