

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.Ю. Фомина<sup>1</sup>, Е.Е. Воронин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Республиканская инфекционная клиническая больница, Санкт-Петербург

### Neurological aspects at children with a perinatal HIV-infection

M.Yu. Fomina<sup>1</sup>, E.E. Voronin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The St.-Petersburg state pediatric medical academy, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Republican infectious clinical hospital, Saint-Petersburg

**Резюме.** В данном исследовании проанализированы результаты обследования детей с ВИЧ-инфекцией при перинатальном пути инфицирования. Обследовано 550 детей от рождения до 10 лет. Изучен неврологический статус пациентов, данные иммунологического и вирусологического обследования плазмы и ликвора. Проведена нейровизуализация и психометрическое тестирование. Показано, что поражение нервной системы является патогномичным проявлением ВИЧ-инфекции в детском возрасте. ВИЧ-индуцированное поражение центральной и периферической нервной системы представлено, прежде всего, специфическим ВИЧ-энцефалитом с острым и подострым течением. Выявлены клинико-иммунологические корреляции на различных стадиях инфекционного процесса, проанализировано влияние антиретровирусной терапии на динамику неврологических нарушений.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция у детей, ВИЧ-энцефалит, ВИЧ-индуцированная дистальная симметричная полинейропатия.

### Введение

Неврологические расстройства являются ранними клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции у детей и доминируют в клинической картине у 70–85% пациентов [1, 2]. Поражение ЦНС – это основная причина социальной дизадаптации и летальных исходов при ВИЧ-инфекции. Наибольшие диагностические трудности представляет сочетание ВИЧ-индуцированного повреждения мозга с гипоксическими, травматическими, токсико-метаболическими перинатальными поражениями и другими внутриутробными инфекционными заболеваниями. Оценивая уровень психоречевого и моторного развития, нельзя не учитывать социальный статус пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией, характеристику семей, в которых они воспитываются. Наиболее часто – это дети, остав-

**Abstract.** In the given research results of inspection of children with a HIV-infection are analyzed at perinatal ways. 550 children from a birth till 10 years are surveyed. The neurological status of patients, the data immunological and virologic inspection of plasma and cerebrospinal fluid is studied. It is spent neuroimaging and psychometric testing. It is shown that defeat of nervous system is HIV-infection display at children's age. A HIV-induced defeat of the central and peripheral nervous system is presented, first of all, to specific HIV-encephalitis with sharp and sub acute a current. Are revealed clinical and immunological correlations at various stages of infectious process, influence antiretroviral therapies on dynamics of neurological infringements is analyzed.

**Key words:** a HIV-infection at children, a HIV-encephalitis, a HIV-induced distal symmetric polyneuropathia.

шиеся без попечения родителей или родители которых являются наркозависимыми, страдают хроническим алкоголизмом, социопатией [2].

Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции у детей связаны с прямым цитопатогенным вирусом иммунодефицита человека на нервную систему. Это было доказано в 1985 г. выделением вируса иммунодефицита человека из ткани головного и спинного мозга, ликвора [3, 4, 7, 8, 13]. Затем обнаружены антигены ВИЧ в ЦНС, в макрофагах головного мозга – вирусные частицы и антитела к вирусу иммунодефицита человека в ликворе [9, 11]. Поражения ЦНС называются первичными и являются характерными для детского возраста. К ним относят ВИЧ-энцефалит (острый и подострый), ВИЧ-миелит и дистальную симметричную полинейропатию [3, 4, 5, 6].

До появления антиретровирусной терапии у 90% ВИЧ-инфицированных детей развивались тяжелые поражения ЦНС. При применении адекватного лечения частота ВИЧ-энцефалопатии снизилась у детей до 23–25%. Клинические проявления первичного поражения нервной системы вирусом иммунодефицита человека у 18% детей являются первыми симптомами заболевания [10, 11, 12, 14].

На вероятность развития и тяжесть течения ВИЧ-энцефалопатии у ребенка влияют время и путь инфицирования, состояние здоровья матери и ребенка, наследственность, условия жизни. Наиболее тяжелые неврологические расстройства формируются у детей первых месяцев жизни при перинатальном инфицировании (75%) [5, 11]. Высокая вирусемия и выраженная иммуносупрессия у матери во время беременности являются прогностически неблагоприятными факторами. Антенатальное инфицирование приводит к более выраженной прогрессирующей неврологической симптоматике, грубому отставанию в психическом и моторном развитии, чем при интранатальном заражении или парентеральном пути инфицирования [2].

С 1996 г. нами проводится обследование, динамическое наблюдение и реабилитация детей с перинатальным контактом и подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция».

**Цель исследования** — проведение анализа заболеваний нервной системы у детей, инфицированных ВИЧ перинатально.

Всем пациентам проведено клиничко-анамнестическое, иммунологическое и вирусологическое обследование в динамике. Диагноз подтверждался при нейровизуализации. Учитывая особенности клинических проявлений и своеобразии лабораторных данных у детей первого года жизни, все пациенты с перинатальной ВИЧ-инфекцией выделены в три группы. Первая группа — это пациенты с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция», обследование которых начато в РИКБ в возрасте до года ( $n = 119$ ). Во вторую группу включены дети, находящиеся под наблюдением с возраста 1 года и старше ( $n = 284$ ). В группе 3 представлены данные детей, оставшихся без попечения родителей, которые находятся в РИКБ постоянно, поэтому мы имеем уникальную возможность контролировать их состояние, оценивать уровень психомоторного развития и клиничко-лабораторные данные для проведения системного анализа ( $n = 45$ ). Постоянная работа с этой группой детей позволяет делать выводы о возможностях реабилитации, проводить сравнительный анализ данных с показателями детей того же возраста, находящихся в домах ребенка и детских домах.

## Результаты и обсуждение

На момент первичного обследования в РКИБ большинство пациентов имели диагноз «ВИЧ-инфекция», стадия А и В (по CDC), 48% детей остались без попечения родителей сразу после рождения или на первом году жизни. 29,3% обследованных пациентов проживают в Санкт-Петербурге, 28,9% — в Ленинградской области, 42,8% детей — в других регионах Российской Федерации.

Почти все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют отягощенный перинатальный анамнез. Всего обследовано 550 детей с перинатальным контактом, которые госпитализировались в РКИБ. Из них впоследствии оказались инфицированными 448 пациентов (84%). Высокий показатель инфицированности детей объясняется тем, что практика направления всех новорожденных с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в РКИБ в настоящее время не применяется, госпитализируются дети, имеющие, как правило, клинические проявления заболевания, при сложных диагностических ситуациях. В таблице 1 приведены основные анамнестические особенности детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и подтвержденным диагнозом.

Таким образом, из таблицы 1 следует, что перинатальный анамнез отягощен у всех пациентов. Высокий процент наркозависимости (59,3%) и алкоголизма (6,3%) среди ВИЧ-позитивных женщин. Дети с подтвержденной перинатальной ВИЧ-инфекцией родились недоношенными у 41,5% ВИЧ-инфицированных матерей. Адекватная химиопрофилактика проведена только у 35 детей (7,8%), оказавшихся инфицированными, в то время как в группе ВИЧ-негативных детей — у 64 (62,7%),  $p < 0,001$ . Не проводилась химиопрофилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ у 74% инфицированных детей ( $p < 0,001$ ). Внутриутробные инфекции зарегистрированы у 340 матерей ВИЧ-инфицированных детей (75%) и у 177 новорожденных (39,5%). В основном, наблюдался хронический вирусный гепатит С. Относительно невысокие показатели диагностирования у ВИЧ-инфицированных женщин других заболеваний объясняются прежде всего тем, что среди них многие не обследованы во время беременности на внутриутробные инфекции. Родились в тяжелом состоянии 104 (22,9%) ВИЧ-инфицированных ребенка и 7 (7,8%) детей, оказавшихся неинфицированными ( $p < 0,001$ ). В состоянии средней тяжести — 212 (47,3%) инфицированных детей. Оценка по шкале Апгар ниже 6 баллов зарегистрирована у 316 детей с ВИЧ-инфекцией (70,5%) и у 52 (50,9%) ВИЧ-негативных детей ( $p < 0,001$ ). Абстинентный синдром новорожденных, обусловленный употреблением матери во время беременности и непосредственно перед

родами наркотических веществ внутривенно, диагностирован у 28 детей с ВИЧ-инфекцией и одного ВИЧ-негативного ребенка ( $p < 0,05$ ). Неонатальные судороги наблюдались у 39 детей (8,7%) в структуре токсико-метаболического и гипоксически-

ишемического перинатального поражения нервной системы. В дальнейшем с симптоматической эпилепсией наблюдалось 47 пациентов (10,4%). Данные анамнестического обследования свидетельствуют о том, что врожденные пороки разви-

Таблица 1

## Анамнестические особенности детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции

Анамнестические данные детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями	ВИЧ-инфицированные пациенты		ВИЧ-неинфицированные пациенты	
	n = 448	%	n = 102	%
Перинатальный анамнез (неблагоприятные факторы)	266	59,3	43	42
– наркозависимость матери:				
– алкоголизм матери	28	6,25	6	5,8
– гестоз	281	62,7	54	52,9
Внутриутробные инфекции, диагностируемые у женщин во время беременности:	340	75,8	68	66,6%
– герпетическая	28	6,24	23	22,5
– цитомегаловирусная	72	16	18	17,6
– токсоплазмоз	3	2,9	2	1,9
– микоплазмоз	8	1,7	3	2,9
– сифилис	31	6,9	3	2,9
– гепатит С	198	44,1	23	22,5
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	147	32,8	23	22,5
Недоношенность	186	41,5	38	37,2
Состояние после рождения:				
– тяжелое	104	22,9	7	7,8
– средней тяжести	212	47,3	45	44,1
Оценка по шкале Апгар $\leq 6$ баллов	316	70,5	52	50,9
Химиопрофилактика:				
– трехэтапная	35	7,8	64	62,7
– во время беременности	5	1,1	14	13,7
– в родах	38	8,4	9	8,8
– новорожденному	37	8,2	12	11,7
– не проводилась	333	74,3	3	2,9
Неврологические симптомы, выявленные у детей в периоде новорожденности:				
– абстинентный синдром	28	6,3	1	0,9
– фетальный алкогольный синдром	16	3,6	–	–
– неонатальные судороги	39	8,7	6	5,8
– гипертензионно-гидроцефальный синдром	101	22,5	43	42,1
Внутриутробные инфекции новорожденного, в том числе:	177	39,5	40	39
– герпетическая	34	7,5	12	11,7
– цитомегаловирусная	42	9,3	8	7,8
– токсоплазмоз	4	0,9	2	1,9
– микоплазмоз	6	1,3	3	2,9
– сифилис	18	4	3	2,9
– гепатит С	74	16,2	13	12,7
Пороки развития:	25	5,5	4	3,9
– множественные пороки развития	2	0,4	–	–
– ЦНС	12	2,6	2	1,9
– сердца	7	1,6	1	0,9
– челюстно-лицевой области	4	3,9	1	0,9

тия регистрируются чаще у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией (5,5%), чем у серонегативных пациентов (3,9%). Наиболее часто диагностированы пороки развития нервной системы. У детей отмечалась гипоплазия мозолистого тела, арахноидальные кисты, пахигирия, спинномозговые грыжи.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность инфицирования детей с неадекватной профилактикой вертикальной трансмиссии ВИЧ достоверно выше. Так же тяжелое состояние при рождении и показатели по шкале Апгар ниже 6 баллов у детей с ВИЧ-инфекцией диагностируются чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов.

Основная сложность в диагностике ВИЧ-индуцированных неврологических нарушений состоит в том, что данные заболевания необходимо дифференцировать от поражений нервной системы перинатального периода другой этиологии. Приведенные анамнестические данные свидетельствуют о том, что у детей наблюдаются гипоксически-ишемические, токсикометаболические и инфекционные (исключая ВИЧ) перинатальные поражения ЦНС. При первичном неврологическом обследовании выявлены следующие особенности. Диагноз «Перинатальное поражение ЦНС сочетанного генеза» поставлен 296 (66%), а органическое поражение ЦНС – 22 детям (4,9%). Детский церебральный паралич диагностирован у 18 пациентов (2,6%) на основании данных клинического обследования и подтвержден данными нейровизуализации. Врожденный сифилис с поражением ЦНС диагностирован у 18 детей, данный диагноз подтвержден результатами исследования спинномозговой жидкости и нейровизуализацией. В дальнейшем мы имели возможность наблюдать динамику развития неврологических нарушений, оценить взаимосвязь между состоянием детей и проводимой антиретровирусной терапией и нейропротекторной терапией, подтверждая или опровергая ВИЧ-индуцированный характер поражения нервной системы.

#### *Результаты неврологического обследования детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией*

Известно, что диагноз ВИЧ-индуцированного поражения нервной системы базируется на двух основополагающих критериях: первый – подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции, второй – прогрессирующий характер приобретенных неврологических расстройств. Ставя диагноз «Подострый ВИЧ-энцефалит», мы руководствовались данными положениями и подтверждали их при нейровизуализации. Учитывая особенности прогрессирования неврологических расстройств, считаем необходимым представить показатели в соответствии со стадийностью инфекционного процесса. При клиническом обследовании больных с перинатальной

ВИЧ-инфекцией выявлены неврологические нарушения, представленные в таблице 2.

Особый интерес представляет изучение острой ВИЧ-инфекции у детей. Данная стадия заболевания, часто не диагностируемая, отмечена нами у 60 пациентов (13% всех детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией и 50,4% детей первого года жизни). Симптомы манифестации ВИЧ-инфекции наблюдались у детей в возрасте  $3,0 \pm 0,5$  мес. Центральная нервная система вовлекается в данный процесс у 80% детей. У 8 детей при рождении уже были выявлены признаки внутриутробной инфекции. Клиническими проявлениями явились задержка внутриутробного развития плода, генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, поражение ЦНС (внутриутробный менингоэнцефалит). У некоторых из них подтверждено антенатальное инфицирование обнаружением ДНК ВИЧ в первые два дня жизни ребенка. Острый ВИЧ-энцефалит зарегистрирован у 35 детей первого года жизни (29,4%) и 3 (0,9%) пациентов старше 12 месяцев. Клинические проявления прогрессирующего поражения центральной нервной системы, вероятно, обусловленной ВИЧ-инфекцией, диагностировались у пациентов с  $4,0 \pm 1,5$  мес. Основные неврологические симптомы в структуре острого ВИЧ-энцефалита представлены в таблице 3.

Таким образом, дебют острого ВИЧ-энцефалита всегда сопровождался нарушениями сознания, внутричерепной гипертензией. Патогномичным явилось развитие симптоматической эпилепсии, как правило, парциальной.

Проанализированы исходы острого ВИЧ-энцефалита. Выздоровление без резидуальных изменений отмечено у 8,5% детей. Основная группа детей (77%) наблюдалась впоследствии по поводу задержки развития моторных и психических (прежде всего – речевых) функций. Наиболее тяжелые последствия энцефалита наблюдались у 3 детей с развившимся спастическим тетрапарезом, грубой задержкой развития и симптоматической эпилепсией. Спастический гемипарез сформировался впоследствии у 2 пациентов, однако психическое развитие пострадало у них в меньшей степени, речевые навыки были сохранены. Экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы), которые не выявлялись в остром периоде заболевания, отмечены у 6 детей. Последствием перенесенного энцефалита у 2 пациентов явились нарушения зрения и нейросенсорная тугоухость. Основными причинами гибели пациентов считаем отсутствие адекватного наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми первого года жизни, позднее обращение за медицинской помощью и, соответственно, несвоевременная постановка диагноза и назначение антиретровирусной терапии. Подострый ВИЧ-энцефалит диагно-

Таблица 2

## Основные неврологические нарушения у пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией

Клинические проявления	Дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией (n = 448)			
	Дети до 12 месяцев (n = 119)		Дети старше 12 месяцев (n = 329)	
	абсолютные показатели	%	абсолютные показатели	%
<b>Стадия А</b>	86	72,2	126	38,2
Задержка темпов психического и моторного развития				
Задержка речевого развития	93	78	195	59,2
Общее недоразвитие речи	—	—	17	5,1
Симптоматическая эпилепсия	34	28,5	13	3,9
<b>Стадии В и С</b>	35	29,4	3	0,9
ВИЧ-энцефалит:				
— острый				
— подострый	64	53,7	208	63,2
Объемное образование ЦНС	—	—	1	0,2%
Вторичные нейроинфекции:	4	0,8%	2	0,4%
— криптококковый менингоэнцефалит				
— туберкулезный менингоэнцефалит	—	—	1	0,2%
— генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС	3	0,7%	1	0,2%
Кандидозный менингоэнцефалит	1	0,2%	2	0,4%
Токсоплазмоз с поражением ЦНС	2	0,4%	2	0,4%
Эпилепсия:	12	—	8	1,7
— симптоматическая				
— идиопатическая	—	2,6%	1	0,2%
Дистальная симметричная полинейропатия	2	0,4%	16	3,6%
Нуклеозидная полинейропатия	—	—	3	0,6%
Острое нарушение мозгового кровообращения	2	0,4%	1	0,2%

стирован у 272 пациентов с перинатальным путем инфицирования (64 из них — дети первого года жизни). Основные клинические проявления подострого ВИЧ-энцефалита представлены в таблице 4.

Таблица 4

## Основные неврологические синдромы в структуре подострого ВИЧ-энцефалита

Неврологические синдромы	Абсолютные показатели	%
Прогрессирующие когнитивные нарушения	272	100
Прогрессирующие моторные нарушения:	123	45,2
— пирамидные	74	27,2
— экстрапирамидные	31	11,3
— мозжечковые	18	6,6
Прогрессирующая микроцефалия	16	5,9
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	133	48,9
Эпилептические пароксизмы	47	17,2

Основным неврологическим проявлением подострого ВИЧ-энцефалита является отставание де-

Таблица 3

## Неврологические синдромы при остром ВИЧ-энцефалите у детей первого года жизни

Клинические синдромы	Абсолютные показатели (n = 35)	%
Нарушение сознания	35	100
Симптоматическая эпилепсия:	26	74,2
— парциальная	19	54,2
— генерализованная	7	20
Двигательные нарушения	18	51,4
Поражение черепных нервов	32	88,5
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	35	100

тей в психомоторном развитии, причем обращает на себя внимание прогрессирующий характер когнитивных и моторных нарушений, дети не только не приобретают навыки, но и утрачивают уже имеющиеся. У пациентов первых лет жизни особое значение имеет нарушение речевого развития, прежде всего страдает моторная речь. Двигательные нарушения у 74 детей (27,2%) представлены нарастающей пирамидной симптоматикой, чаще формировался спастический гемипарез, реже — спастическая диплегия. Экстрапирамидные нарушения выявлены у 31 ребенка (11,3%). Развитие приобретенной прогрессирующей микроцефалии, являющейся одним из общепринятых критериев диагностики подострого ВИЧ-энцефалита, наблюдалось у 16 пациентов. Гипертензионно-гидроцефальный синдром диагностирован у 133 детей, из них — 78 детей первого года жизни. К заболеваниям нервной системы, вызванным непосредственно вирусом иммунодефицита человека, относят дистальную симметричную полинейропатию. В нашем исследовании данное заболевание зарегистрировано у 2 пациентов первого года жизни и 16 детей после 12 месяцев. Нуклеозидные нейропатии как проявления нежелательных явлений антиретровирусной терапии диагностированы у 3 детей на фоне приема антиретровирусных препаратов. Все дети получали сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса — зерит и видекс. Диагноз полинейропатии у всех детей поставлен на основании клинических данных и подтвержден результатами электронейромиографии. При данном исследовании выявлен преимущественно аксональный характер повреждения периферического двигательного нейрона. Оппортунистические инфекции центральной нервной системы у детей регистрируются реже, чем у взрослых. В нашем исследовании этот показатель составил 3,7%. У пациентов с перинатальной инфекцией зарегистрированы 6 случаев криптококкового менингоэнцефалита. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС отмечена у 3 пациентов первого года жизни и одного старше 12 месяцев. У одной пациентки 3 месяцев и 2 пациентов старше 12 месяцев нами диагностирован кандидозный менингоэнцефалит. У всех детей заболеванию предшествовал персистирующий орофарингеальный кандидоз, вызванный *Candida albicans*. Токсоплазмоз с поражением ЦНС диагностирован у 4 пациентов. У двух детей первого года жизни диагноз поставлен посмертно. Туберкулезный менингоэнцефалит развился у одной пациентки 5 лет на фоне туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Острое нарушение мозгового кровообращения диагностировано у 2 детей. Субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние на фоне поздней формы

геморрагической болезни новорожденных развилось у ребенка в возрасте 2 месяцев. Ишемический инсульт у пациента 4 лет в бассейне средней мозговой артерии сопровождался афазией и спастическим гемипарезом. Опухоль головного мозга диагностирована у ребенка 2 лет.

*Вирусная нагрузка ликвора.* Мы исследовали спинномозговую жидкость у 26 детей с острым ВИЧ-энцефалитом и 4 пациентов, у которых на фоне подострого ВИЧ-энцефалита развились признаки острой нейроинфекции, предположительно оппортунистической, что послужило показанием к люмбальной пункции. Следует отметить, что при стандартном исследовании ликвора не выявлено специфических признаков ВИЧ-энцефалита. При исследовании спинномозговой жидкости у всех пациентов обнаружен умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (85%), повышение белка (53%). Интерес представляло изучение вирусной нагрузки, то есть количества РНК ВИЧ в единице объема ликвора. Данный показатель является маркером степени тяжести и основным прогностическим критерием динамики неврологических нарушений. У детей с острым ВИЧ-энцефалитом показатели вирусной нагрузки ликвора составили в среднем  $280\,000 \pm 1300$  копий РНК ВИЧ в мл спинномозговой жидкости до начала лечения и  $92\,000 \pm 1020$  копий РНК ВИЧ через 14 дней на фоне антиретровирусной терапии. У детей с подострым ВИЧ-энцефалитом показатели вирусной нагрузки ликвора составили от 103 000 до 110 000 копий РНК ВИЧ в мл до лечения и от 3000 до 2500 через 14 дней после начала антиретровирусной терапии.

#### *Результаты нейровизуализационного исследования пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией.*

Отличительной особенностью пациентов данной группы является сочетанное поражение головного мозга. Большинство детей (66%) имели признаки перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического, токсико-метаболического и инфекционного генеза. Кроме того, 41,5% детей родились недоношенными. Данное обстоятельство осложняет диагностику ВИЧ-индуцированных поражений ЦНС и только динамическое наблюдение позволяет сделать обоснованные выводы. Учитывая ранний возраст исследуемых пациентов, мы имели возможность анализировать данные нейросонографии, выполненной детям на первом году жизни. Обследовано 83 ребенка, 24 из них — в динамике. Выявлены признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС, субэпидимальные, интравентрикулярные и перивентрикулярные геморрагии с последующим формированием очагов лейкомаляции. Гидроцефалия выявлена у 36 пациентов без признаков окклюзии ликворных путей. Для сообщающейся гидроцефалии было

характерно расширение желудочков головного мозга и симметричное равномерное увеличение большой затылочной цистерны при достаточной визуализации путей ликворотока. При сканировании в режиме F3(5L) определялось увеличение межполушарной щели и диастаза «кость – мозг». Внутрижелудочковые кровоизлияния у детей проявлялись наличием в полости желудочка, кроме сосудистых сплетений дополнительной гиперэхогенной зоны, деформацией рисунка сосудистого сплетения, впоследствии – вентрикуломегалией. Признаки внутрижелудочковых кровоизлияний выявлены у 28 детей (причем ВЖК первой степени – у 9, второй – у 15 больных, ВЖК третьей степени – у 4). Перивентрикулярная лейкомаляция обнаружена у 11 пациентов, анэхогенные очаги в веществе мозга, свидетельствующие об образовании кист, – у 7 пациентов. По данным нейросонографии, диагностированы пороки развития головного мозга: гипоплазия мозолистого тела – у 2 детей, арахноидальная киста – у 1 ребенка. У 12 пациентов данные нейросонографии расценены как минимальные изменения постгипоксического генеза (по наличию участков высокой плотности перивентрикулярно как следствие церебральной ишемии), у 13 детей патологии не выявлено.

МРТ головного мозга проводилась 124 детям с перинатальной ВИЧ-инфекцией. В режиме ангиографии – 28 детям. МРТ головного мозга в динамике проводилось 18 пациентам (от 2 до 4 исследований). Признаками ВИЧ-энцефалита являются расширение субарахноидальных пространств, как правило, конвексимальной поверхности лобных, реже теменных долей, вентрикуломегалия, кальцификация базальных ганглиев. Комбинированная гидроцефалия диагностирована у 49 пациентов. Данные находки отражают процесс атрофии

мозгового вещества при ВИЧ-инфекции. Кроме того, наблюдается очаговое поражение, прежде всего – белого вещества или базальных ганглиев без перифокального отека и масс-эффекта. Наличие глиозных изменений перивентрикулярно, порэнцефалические кисты в этой же области являются, вероятно, следствием гипоксическо-ишемического перинатального поражения мозга. Нарушение процессов миелинизации свидетельствует о нарушении созревания нервной ткани у детей на фоне внутриутробной инфекции.

МРТ головного мозга в режиме ангиографии проводилось 28 пациентам. У детей с подострым ВИЧ-энцефалитом специфических изменений не выявлено. Выявляются особенности развития Виллизиева круга (отсутствие задних и передних соединительных артерий), гипоплазия позвоночных артерий, патологическая извитость каротидных сосудов. У двух пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, проведено МРТ головного мозга в динамике. Выявлены в первом случае – множественные интрацеребральные геморрагии в сочетании с субарахноидальным кровоизлиянием, во втором – зона ишемии в левой лобной и теменной долях. МРТ спинного мозга проведено 6 пациентам. Признаков ВИЧ-индуцированной миелопатии не обнаружено.

*Лечение пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией.* Основные характеристики проводимой антиретровирусной терапии представлены в таблице 5.

Таким образом, из 448 детей получают высокоактивную антиретровирусную терапию 319 пациентов (71,2%). 114 пациентов в настоящее время лечения не получают (26,2%), из них – 77 на основании клинико-лабораторных показателей, а 37 – по социальным причинам.

Таблица 5

#### Основные характеристики антиретровирусной терапии (АРВТ)

Основные характеристики лечения	Дети первого года	Дети старше 12 мес.	Дети, постоянно находящиеся в РИКБ
Количество пациентов, получающих АРВТ	131*	143	45
Количество пациентов, не получающих лечение:	32	82	0
– по клинико-лабораторным критериям	18	59	–
– по социальным причинам (отказ родителей, плохая приверженность)	14	23	–
Сроки начала терапии	6±0,5 мес.	3±1,2 года	5±2 мес.
Продолжительность лечения	2±0,6 года	5±1,5 года	8±0,6 лет
Основные побочные эффекты АРВТ	анемия	полинейропатия, липодистрофия	липидистрофия

\* Из них 97 детям терапия была назначена в РИКБ в возрасте до 12 месяцев, остальные поступили в РИКБ впервые в возрасте старше 12 месяцев и уже получали АРВТ.

Наиболее часто дети первого года получали комбинацию трех антиретровирусных препаратов – ретровир, эпивир, калетра (119 – 37% всех пациентов). Дети старше 12 месяцев получают абакавир, эпивир, калетру (60 пациентов – 18,8%) или видекс, абакавир, калетру (38 – 12%). В РКИБ в настоящее время чаще использовалась схема: абакавир, калетра, эпивир и абакавир, видекс, калетра. Основными критериями эффективности терапии является отсутствие прогрессирования клинических проявлений ВИЧ-инфекции, прежде всего, неврологических расстройств, нормализация показателей иммунного статуса и снижение вирусной нагрузки плазмы ниже уровня определения.

На основании этих наблюдений возможно сделать выводы об эффективности антиретровирусной терапии. Данные приводятся в таблице 6.

Таким образом, на фоне лечения у детей отмечается снижение темпов прогрессирования заболевания. У 240 (86%) больных достигнута ремиссия ( $p < 0,001$ ). У пациентов, состояние которых расценено как спонтанная ремиссия без антиретрови-

русной терапии и не получавших лечение, в 53% случаев заболевание прогрессировало в течение 12 месяцев. Значительно снизились показатели рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекций и персистирующего кандидоза (с 47% до 10% и с 51,7% до 13,4,  $p < 0,001$ ).

Стабилизировать состояние удалось у 254 пациентов с подострым ВИЧ-энцефалитом (93,3%), причем у 63 детей отмечен регресс неврологической симптоматики, нормализация темпов психического и моторного развития. Недостаточный эффект от проводимой терапии объясняется отсутствием приверженности и развитием резистентности. Проанализирована динамика инфекционного процесса у детей, не получающих лечение. Прогрессирование отмечено у 53% пациентов первого года жизни и 19% детей старше 12 месяцев.

### Заключение

Таким образом, для пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией характерным является поражение нервной системы (83%). Неврологические

Таблица 6

### Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией до начала лечения и на фоне терапии АРВТ

Основные показатели сравнения	До лечения (n = 355)		Через 12 месяцев (n = 319)	
	абсолютные показатели	%	абсолютные показатели	%
Стадия заболевания:				
– А, стадия прогрессирования	202	45	29	9
– В, стадия прогрессирования	156	34,8	42	13,1
– С, стадия прогрессирования	39	8,7	8	2,5
– А, клинико-лабораторная ремиссия на фоне АРВТ	–	–	103	32,2
– В, клинико-лабораторная ремиссия на фоне АРВТ	–	–	118	36,9
– С, клинико-лабораторная ремиссия на фоне АРВТ	–	–	19	5,9
Спонтанная ремиссия (лечения не получают)	36	18,5	17	5,3
Неврологические нарушения ВИЧ-энцефалит, острый	38	8,4	–	–
ВИЧ-энцефалит, прогрессирующий	272	61,1	18	5,6
ВИЧ-энцефалит, стабильное состояние	–	–	191	59,8
ВИЧ-энцефалит, ремиссия	–	–	63	19,7
Дистальная полинейропатия				
Прогрессирующее течение	18	4	1	0,3
Ремиссия	–	–	16	5,0
Вторичные инфекции:				
– рецидивирующая вирусно-бактериальная инфекция	212	47,3	32	10,0
– токсоплазмоз	4	0,9	–	–
– рецидивирующий кандидоз	228	51,7	43	13,4
– криптококкоз	6	1,3	–	–
Тромбоцитопения	43	9,5	11	3,4



нарушения у детей раннего возраста представлены ВИЧ-энцефалитом с острым и подострым течением. Показано, что острый ВИЧ-энцефалит является наиболее типичным проявлением ВИЧ-индуцированных поражений мозга у детей первого года жизни (29,4%), является состоянием, требующим экстренной специализированной помощи, и вносит основной вклад в танатогенез в данной возрастной группе. Для пациентов старшей возрастной группы характерно развитие подострого ВИЧ-энцефалита. Поражение периферической нервной системы регистрируется у детей реже, чем у взрослых.

Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют отягощенный перинатальный анамнез. Для данной группы пациентов характерны недоношенность, врожденные пороки развития, перинатальное поражение ЦНС гипоксического и токсико-метаболического генеза. В неврологическом статусе новорожденных детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции чаще диагностирован гипертензионно-гидроцефальный и абстинентный синдром.

Показатели вирусной нагрузки плазмы у детей первых месяцев жизни являются достаточно высокими, достигают 9–11 млн копий вирусной РНК в 1 мл плазмы, но не всегда отражают характер прогрессирования ВИЧ-инфекции. Для оценки данного показателя необходимо динамическое наблюдение. У детей первых 6 месяцев жизни нормальные показатели иммунного статуса не свидетельствуют об отсутствии у них иммунодефицитного состояния. В дальнейшем прослеживаются четкие корреляции между выраженностью иммуносупрессии, количеством вирусных частиц в плазме и прогрессированием неврологических расстройств.

Вирусная нагрузка ликвора является высокоспецифичным тестом для диагностирования ВИЧ-индуцированного поражения ЦНС, коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики и со степенью атрофии коры головного мозга, выявляемой при МРТ.

При стандартном исследовании спинномозговой жидкости у больных ВИЧ-энцефалитом выявляют неспецифические изменения (умеренный плеоцитоз и гиперпротеинорахея).

Нейровизуализационные исследования головного мозга позволят выявить поражения, вызванные непосредственно вирусом иммунодефицита человека, признаки оппортунистических инфекций и неопластические процессы.

ВИЧ-индуцированное поражение головного мозга характеризуется развитием подострого прогрессирующего энцефалита с диффузными атрофическими изменениями, преимущественно лобных и теменных долей, вентрикуломегалией и снижением плотности белого вещества перивен-

трикулярных областей. У детей с перинатальным путем инфицирования типичным является обызвествление субкортикальных отделов белого вещества и базальных ядер. Патоморфологические изменения вещества головного мозга, вызванные вирусом иммунодефицита человека, представлены периваскулярными воспалительными клеточными инфильтратами, состоящими из микроглии, макрофагов и многоядерных гигантских клеток.

У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией характерными являются признаки нарушения созревания ткани головного мозга, очаговые скопления глиальных клеток и васкулиты.

Безусловными показаниями к назначению антиретровирусной терапии являются постановка диагноза «ВИЧ-инфекция» в первые 6 месяцев жизни ребенка или прогрессирующие неврологические расстройства (когнитивные, двигательные, формирование микроцефалии). Раннее назначение антиретровирусной терапии позволяет предупредить дальнейшее развитие неврологических нарушений, снизить вирусную нагрузку плазмы и стабилизировать показатели иммунного статуса.

#### Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации / под ред. В.В.Покровского. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. — 128 с.
2. Воронин, Е.Е. О критериях диагностики и прогноза ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни и особенностях их лечения / Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, Ю.А. Фомин; под ред. А.Г. Рахмановой // ВИЧ-инфекция. — СПб.: Питер, 2004. — С. 594–635.
3. Сивителло, Л. Неврологические расстройства / Л. Сивителло // Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям, под ред. С. Зайхера, Д. Рид / пер. с англ. — 2005. — Т. 2. — С. 26.1–26.14.
4. Уолтерс, П. Нервно-психические нарушения у ВИЧ-инфицированных детей и подростков / П. Уолтерс, П. Брауэрс // Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям, под ред. С. Зайхера, Д. Рид / пер. с англ. — 2005. — Т. 1. — С. 17.1–17.14.
5. Age-dependent neurologic manifestations of HIV infection in childhood / L. Angelin [et al.] // *Neurol Sci.* — 2000. — Jun; 21(3). — P. 135–142.
6. Brouwers, P. Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological function in children with symptomatic HIV disease / P. Brouwers, C. DeCarly, L. Civitello // *Arch. Neurol.* 52. — 1995. — P. 39–44.
7. Cerebrospinal fluid viral load is related to cortical atrophy and not to intracerebral calcifications in children with symptomatic HIV disease / P. Brouwers [et al.] // *J Neurovirol.* — 2000. — Oct; 6(5). — P. 390–397.
8. Cherner, M. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis / M. Cherner, E. Masliah, R.J. Ellis // *Neurology.* — 2002. — 59. — P. 1563–1567.
9. Correlation of viral load and CD8 T-lymphocytes with development of neurological manifestations in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study / D. Gurbindo [et al.] // *Neuropediatrics.* — 1999. — Aug; 30(4). — P. 197–204.

10. Cysique, L.A. The neuropsychological and neurologic impact of HCV co-infection on HIV-infected subjects / L.A. Cysique, B.J. Brew, M. Halman // AIDS. — 2005. — 19(suppl 3): P. 64–71.
11. Czornyj, LA. Encephalopathy in children infected by vertically transmitted human immunodeficiency virus / L.A. Czornyj // Rev Neurol. — 2006. — Vol. 4, N12. — P. 743–753.
12. Davis, F.J. Language and oral-motor development and disorders in infants and young toddlers with human immunodeficiency virus / F.J. Davis, E. Mc Farland // Semin Speech Lang. — 2000; 21(1): 19-34. — P. 34–35.
13. Palmer, A. Neurologic disease in HIV-1 infected children / A. Palmer // University of Mississippi Medical Center, Jackson, USA. HIV Clin. — 2002. — Spring; 14(2):1. — P. 5–7.
14. Sacktor, N. Multicenter AIDS Cohort Study. Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance / N. Sacktor [et al] // Neurology. — 2003. — 61. — P. 567–569.

---

*Авторский коллектив:*

*Фомина Мария Юрьевна* — доцент кафедры психоневрологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, тел. 8(812) 961-01-57, e-mail: myfomina@mail.ru;

*Воронин Евгений Евгеньевич* — главный врач ФГУ «Республиканская клиническая инфекционная больница Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», тел. 8(812)464-93-29, e-mail: rkibsekretar@peterlink.ru.