

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ж.-К. Хакизimana¹, Е.Б. Ястребова², В.Н. Тимченко¹, Д.А. Гусев^{2,3}, О.В. Булина¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Features of the course and therapy of HIV infection in children at different stages of the disease

J.-C. Hakizimana¹, E.B. Yastrebova², V.N. Timchenko¹, D.A. Gusev^{2,3}, O.V. Bulina¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ клинико-лабораторных особенностей течения ВИЧ-инфекции и противовирусной терапии у детей на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением в отделении материнства и детства находилось 90 детей с ВИЧ-инфекцией, которые были распределены на 3 группы: 1-я группа – 35 чел. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в первые 2 мес. жизни, 2-я группа – 25 чел. с установленным диагнозом в возрасте 6–12 мес. и 3-я группа (30 чел.) с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в возрасте старше 2 лет. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 8.0).

Результаты. Раннее выявление ВИЧ-инфекции и начало антиретровирусной терапии обусловливали, отсутствие клинических проявлений болезни, низкий уровень РНК ВИЧ в крови и нормальные показатели CD4-лимфоцитов, что сохранялось в течение 3 лет наблюдения. Выявление ВИЧ-инфекции и старт антиретровирусной терапии в первые 6–12 мес жизни детей характеризовались клинической симптоматикой вплоть до поражения центральной нервной системы, высоким уровнем РНК ВИЧ в крови, умеренным снижением CD4-лимфоцитов, с нормализацией показателей через 3–6 мес лечения и через 3 года наблюдения. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей (старше 2 лет) характеризуется тяжелыми формами болезни с вторичными проявлениями – СПИД в 20,0% случаев, низкими показателями CD4-лимфоцитов, поражением центральной нервной системы с формированием спастической диплегии, медленными темпами восстановления иммунитета. Применение препарата «Виферон», суппозитории ректальные в комбинированном лечении ВЭБ-мононуклеоза и генерализованной формы ЦМВ-инфекции позволяет купировать в ранние сроки основные симптомы герпес-вирусных инфекций и нормализовать лабораторные показатели.

Abstract

Purpose of the study. Analysis of clinical and laboratory features of the course of HIV infection and antiviral therapy in children at different stages of the disease.

Materials and methods. Under supervision in the department of motherhood and childhood there were 90 children with HIV infection, which were divided into 3 groups: 1st group – 35 people, with a diagnosis of HIV infection in the first 2 months of life, group 2 – 25 people, with a diagnosis at the age of 6–12 months and the 3rd group (30 people) with a diagnosis of HIV infection over the age of 2 years. Statistical processing of the research results was carried out using the software package Statistica for Windows (version 8.0).

Research results. Early detection of HIV infection and the beginning of antiretroviral therapy (ARVT) led to the absence of clinical manifestations of the disease, low levels of HIV RNA in the blood and normal levels of CD4 lymphocytes, which persisted for 3 years of observation. The detection of HIV infection and the start of ART in the first 6–12 months of life of children was characterized by clinical symptoms up to CNS damage, high levels of HIV RNA in the blood, moderate decrease in CD4 lymphocytes, with normalization after 3–6 months of treatment and after 3 years of observation. Late diagnosis of HIV infection in children – over 2 years of age is characterized by severe forms of the disease with secondary manifestations – AIDS in 20,0% of cases, low rates of CD4 lymphocytes, damage to the central nervous system with the formation of spastic diplegia, and slow recovery of immunity. The use of the drug Viferon, rectal suppositories in the combined treatment of EBV-mononucleosis and a generalized form of CMV infection allows the early treatment of the main symptoms of herpes virus infections and normalization of laboratory parameters.

Conclusion Our prospective study showed that mother-to-child transmission of HIV was realized due to the absence of the first stage of chemoprophylaxis (during pregnancy), and was also aggravated in 9 cases (10,0%) by breastfeeding. The severity of the clinical manifestations of HIV infection, the levels of CD4-lymphocytes and HIV RNA in the blood directly depend on the period of detection and the initiation of ART

Заключение. Проведенное нами проспективное исследование показало, что передача ВИЧ от матери ребенку реализовалась по причине отсутствия проведения первого этапа химиопрофилактики (во время беременности), а также усугублялась в 9 случаях (10,0%) грудным вскармливанием. Выраженность клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровни CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови напрямую зависят от срока выявления и начала антиретровирусной терапии у детей. Включение в этиопатогенетическую терапию коморбидных герпес-вирусных заболеваний (ВЭБ-моноклеоз, генерализованная форма ЦМВ-инфекции) человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (препарата «Виферон» суппозитории ректальные) является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, клинические проявления, антиретровирусная терапия.

Введение

По данным Федерального научного центра по профилактике и борьбе со СПИД, за весь период наблюдения к концу 2018 г. родилось 191 882 живых ребенка от ВИЧ-инфицированных матерей, из них у 10 882 чел. подтверждена ВИЧ-инфекция, из них 89,0% получают антиретровирусную терапию (АРВТ), 4,0% погибли от СПИД [1, 2].

У ВИЧ-инфицированных детей в случае поздней диагностики заболевания или при отсутствии проведения АРВТ возрастают риски развития вторичных инфекций, в том числе с тяжелыми осложнениями и летальными исходами [1, 3]. В структуре вторичной патологии у детей часто регистрируются поражения нервной системы различной этиологии (50–90%), туберкулез (14–65%), кандидоз слизистой оболочки полости рта (28–67%), герпес-вирусные инфекции (10–70%), в том числе простой герпес (3–5%) и Эпштейна – Барр-вирусная инфекция (2–5%), хронический вирусный гепатит С (5–22%) [4, 5]. Частота сопутствующих заболеваний на стадии СПИД представлена следующим образом: болезни нервной системы – 80–90%, болезни кожи различной этиологии (грибковая, вирусная, бактериальная) – 90–95%, пневмоцистная пневмония – 33%, респираторные вирусные инфекции дыхательных путей – 32–40%, токсоплазмоз головного мозга – 10–50%, генерализованная цитомегаловирусная инфекция – 10–20% [1, 5, 6]. В России за все годы наблюдения умерло 326 детей (4,0%) с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД, в Санкт-Петербурге – 18 детей (4%). Непосредственными причинами смерти детей в городе явились: пневмоцистная пневмония – 9 чел. (50,0%), генерализованная цитомегаловирусная инфекция – 5 чел. (27,6%), токсоплазмоз головного мозга – 1 чел. (5,6%), криптоспоридиоз – 1 чел. (5,6%), атипичный микобактериоз – 1 чел. (5,6%), лимфобластная лимфома – 1 чел. (5,6%) [7–8].

in children. The inclusion of human recombinant interferon alpha-2b with antioxidants (Viferon rectal suppositories) in the etiopathogenetic therapy of comorbid herpes virus diseases (EBV-mononucleosis, a generalized form of CMV infection) is effective and safe.

Key words: HIV-infection, children, clinical implications, HAART.

Особое внимание уделяется АРВТ у детей, т.к. для ее эффективного проведения препараты должны быть эффективными, нетоксичными, удобными в приеме [3, 4, 6, 9–11].

Цель исследования – анализ клинико-лабораторных особенностей течения ВИЧ-инфекции и противовирусной терапии детей на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование на базе отделения материнства и детства Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Под наблюдением врачей-педиатров находилось 90 детей с ВИЧ-инфекцией, которые были распределены на 3 группы: 1-я группа – 35 чел. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в первые 2 мес. жизни, 2-я группа – 25 чел. с установленным диагнозом в возрасте 6–12 мес. и 3-я группа – 30 чел. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в возрасте старше 2 лет.

Проведена оценка основных клинических и лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции у детей к моменту установления диагноза, а также динамика показателей РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови исследуемых пациентов на старте АРВТ и через 3 мес., 6 мес., 12 мес., 24 мес. и 36 мес. от начала лечения. Всем детям была назначена АРВТ, схема подбиралась согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ, 2017 [9]. Кроме того, проводилась диагностика оппортунистических инфекций и их лечение [12].

Стадии заболевания детям выставлялись, учитывая Российскую классификацию ВИЧ-инфекции, 2006. Диагноз «ВИЧ-инфекция» у детей устанавливался согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ, 2017 [9]. Качественная ПЦР ДНК ВИЧ проводилась при помощи отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и

коммерческой тест-системы фирмы «Roche» — «Amplicor HIV-1 Monitor test». У детей в возрасте старше 18 мес. ВИЧ-инфекция подтверждена выявлением специфических антител к ВИЧ при серологическом исследовании крови в реакциях ИФА и иммуноблота. Определение уровня CD4 лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлюориметре FACS CALIBUR («Becton Dickinson», США) с использованием трехцветных реагентов TriTEST CD3/CD4/CD8 («Becton Dickinson», США). Диагностику биохимических показателей (АЛТ, АСТ, общий уровень билирубина, глюкоза, креатинин, амилаза) проводили при помощи стандартной методики и биохимических анализаторов Cobas integra 400, Vitalab flexor.

В свою очередь, исследования крови методом ПЦР ДНК CMV, ДНК EBV выполнялись тест-системами ИнтерЛабСервис, Россия, постановка методом ИФА на антитела к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр проводилась с использованием диагностикумов фирмы «Вектор-Бест», Россия.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 8.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики.

Результаты и обсуждение

Анализируемые 90 детей с ВИЧ-инфекцией распределились по стадиям (Российская классификация, 2006) следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей с ВИЧ-инфекцией по стадиям, n=90

Стадии ВИЧ-инфекции	Абс. (%)
2А	40 (44,5)
2Б	17 (18,9)
2В	3 (3,3)
4А	11 (12,2)
4Б	13 (14,4)
4В	6 (6,7)

Из 90 детей 56 чел. (62,2%) составили мальчики и 34 чел. (37,8%) — девочки. Причинами перинатального инфицирования ВИЧ явились: в 65 случаях (72,2%) — отсутствие пренатального наблюдения, а значит, и проведения химиопрофилактики (ХП) на этапе беременности, а также активное употребление внутривенных наркотиков. АРВТ 16 женщин (17,8%) начинали во время беременности, но самостоятельно прервали, 9 чел. (10,0%) отказались от проведения лечения. Кроме того, в 9 слу-

чаях (10,0%) отмечены эпизоды кормления младенцев грудным молоком. 38 детей (42,2%) родились недоношенными, что также относится к факторам риска перинатального инфицирования ВИЧ.

В данном исследовании превалировали дети с острой ВИЧ-инфекцией к моменту установления диагноза (66,7%), в свою очередь, в 6,7% случаев пациенты находились на стадии СПИД. Всем детям была назначена АРВТ. Схемы стартовой терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Стартовые схемы АРВТ детей с ВИЧ-инфекцией, n=90

Схема АРВТ	Абс. (%)
Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	27 (30,0)
Зидовудин + ламивудин + невирапин	17 (18,9)
Абакавир + ламивудин + лопинавир/ритонавир	46 (51,1)

В связи с развитием анемии на фоне приема зидовудина у 11 детей произведена замена на абакавир, у 5 чел. возникла аллергия на невирапин, в связи с чем препарат был заменен на лопинавир/ритонавир, у 11 чел. — гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, у 5 чел. — рвота, что послужило поводом перехода на ралтегравир.

Основные схемы терапии детей с ВИЧ-инфекцией представлены в таблице 3.

Таблица 3

Основные схемы АРВТ детей с ВИЧ-инфекцией, n=90

Схемы АРВТ	Абс. (%)
Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	16 (17,8)
Зидовудин + ламивудин + невирапин	12 (13,3)
Абакавир + ламивудин + лопинавир/ритонавир	46 (51,1)
Абакавир + ламивудин + ралтегравир	13 (14,4)
Зидовудин + ламивудин + ралтегравир	3 (3,4)

Абсолютное большинство детей получают схему АРВТ с нуклеозидной основой абакавир + ламивудин (65,5%) и третьим компонентом 68,9% — лопинавир/ритонавир, 17,8% — ралтегравир и 13,3% — невирапин.

1-ю группу составили 25 мальчиков и 10 девочек. Диагноз установлен в среднем в 29,0 ± 8,0 дней жизни. В большинстве случаев (24 чел. — 68,6%) матери не получали АРВТ во время беременности ввиду отсутствия пренатального наблюдения и активного употребления инъекционных наркотиков, 3 женщины отказались от приема АРВТ и 8 чел. терапию получили в Цен-

тре СПИД, однако самостоятельно ее прервали. Трех детей матери кормили грудным молоком. В родах всем роженицам проведено внутривенное введение зидовудина по стандартной схеме. Вес детей при рождении — $2,6 \pm 0,8$ кг. Из 35 новорожденных 12 чел. (34,3%) были недоношенными и рожденными на сроке $35,0 \pm 2,0$ недели. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции новорожденным проводилась по схеме зидовудин + ламивудин — 28 дней и невирапин — 14 дней. Стадии ВИЧ-инфекции оказались у 28 чел. (80,0%) 2А и у 7 чел. (20,0%) 2Б. Клинические проявления к моменту установления диагноза: у 4 чел. — гепатоспленомегалия, 3 чел. — дерматит (эритематозная макуло-папулезная сыпь на теле) (табл. 4).

Таблица 4

Структура клинической патологии и лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией к сроку установления диагноза, n=90

Клинические проявления	Первая группа, n=35, абс. (%)	Вторая группа, n=25, абс. (%)	Третья группа, n=30, абс. (%)
Персистирующая генерализованная лимфаденопатия	0*	7 (28,0)	21 (70,0)**
Рецидивирующие ОРВИ	0*	5 (20,0)	15 (50,0)**
Гепатомегалия	4 (11,4)	4 (16,0)	21 (70,0)**
Спленомегалия	4 (11,4)	4 (16,0)	20 (66,7)**
Дерматит	3 (8,6)	6 (24,0)	10 (33,3)**
Рецидивирующие гнойные инфекции	0	3 (1,2)	4 (13,3)**
Анемия	0*	6 (24,0)	12 (40,0)**
Тромбоцитопения	0*	4 (16,0)	10 (33,3)**
Гипотрофия	0*	7 (28,0)	11 (36,7)
Задержка психического и моторного развития	0*	5 (20,0)	16 (53,3)**
Орофарингеальный кандидоз	0*	7 (28,0)	9 (30,0)
ВЭБ-моноклеоз	1 (2,9)*	3 (12,0)	6 (20,0)**
ЦМВ-инфекция	0*	3 (12,0)	6 (20,0)
Менигоэнцефалит	0*	3 (12,0)	4 (13,3)

* — достоверность различий между первой, второй и третьей группами,

** — достоверность различий между третьей, первой и второй группами, $p < 0,05$.

С 29-го дня жизни детям назначена АРВТ по схеме зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир (18 чел.) и зидовудин + ламивудин + невирапин (17 чел.). С 3 месячного возраста у 6 детей произошла замена зидовудина на абакавир в связи с анемией, у 5 детей — на лопинавир/ритонавир в связи с аллергией. Эффективность АРВТ представлена на рисунке 1.

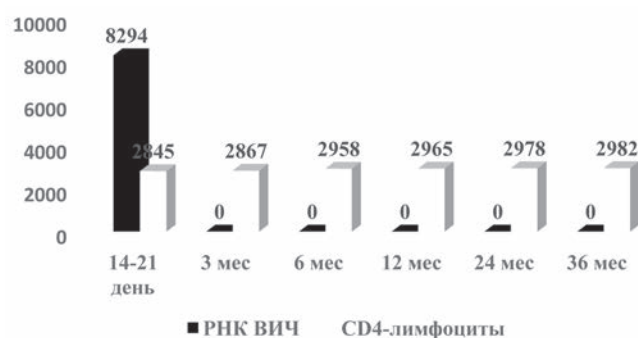


Рис. 1. Динамика показателей РНК ВИЧ в крови (коп/мл) и CD4-лимфоцитов (кл/мкл) на фоне АРВТ в 1-й группе, n = 35

Через 24 мес. и 36 мес. АРВТ уровень РНК ВИЧ в крови был ниже уровня определения, а уровень CD4-лимфоцитов, соответственно, составил $2978 \pm 23,3$ кл/мкл и $2982 \pm 34,3$ кл/мкл.

У 7 детей к возрасту 24 мес. на лопинавир/ритонавир (30,4%) сформировалась гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, что послужило поводом для перевода на ралтегравир 100 мг.

2-ю группу составили 14 мальчиков и 11 девочек. Диагноз установлен в среднем в $8,0 \pm 2,0$ месяцев. В большинстве случаев (19 чел. — 76,0%) матери не получали АРВТ во время беременности ввиду отсутствия пренатального наблюдения и активного употребления инъекционных наркотиков, 2 женщины отказались от приема АРВТ и в 4 случаях терапия была получена в Центре СПИД и самостоятельно прервана. Двоих детей матери кормили грудным молоком. В родах всем роженицам проведено внутривенное введение зидовудина по стандартной схеме. Вес детей при рождении — $2,7 \pm 0,8$ кг. Из 25 новорожденных 10 чел. (40,0%) были недоношенными и рожденными на сроке $34,0 \pm 2,0$ недели. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции новорожденным проводилась по схеме зидовудин + ламивудин — 28 дней и невирапин — 14 дней. Стадии ВИЧ-инфекции оказались: у 12 чел. (48,0%) — 2А, 10 чел. (40,0%) — 2Б, 3 чел. (12,0%) — 2В стадия. Клинические проявления к моменту установления диагноза представлены в таблице 4. У 3 детей выявлены герпетическая инфекция, ВЭБ-моноклеоз, а также генерализованная врожденная цитомегаловирусная (ЦМВ)-инфекция с пора-

жением ЦНС, легких, печени и кишечника. Средний возраст начала АРВТ составил $9,0 \pm 1,5$ месяцев жизни. Основная схема терапии в этой группе детей включала в себя абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир и назначена 22 детям (88,0%). Всем детям перед назначением абакавира проведен тест на гиперчувствительность (HLA В* 5701). В свою очередь, 3 детям (12,0%) назначена комбинация препаратов — зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритонавир в связи с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови и клиническими проявлениями поражения ЦНС.

Средний уровень РНК ВИЧ в крови детей до назначения АРВТ составлял $1549\ 741 \pm 143047$ коп/мл, а через 6 мес. и 12 мес. на фоне терапии у всех детей концентрация РНК ВИЧ была менее 40 коп/мл ($p < 0,05$). Показатели CD4-лимфоцитов до начала терапии у детей — 865 ± 257 кл/мкл, через 3 мес. — 1021 ± 142 кл/мкл, через 6 мес. — 1450 ± 245 кл/мкл и через 12 мес. — 1733 ± 136 кл/мкл ($p < 0,05$) (рис. 2, 3). В результате проведения АРВТ в течение 12 мес. достигнута неопределяемая вирусная нагрузка и нарастание в 2 раза уровня CD4-лимфоцитов по сравнению с исходными показателями.

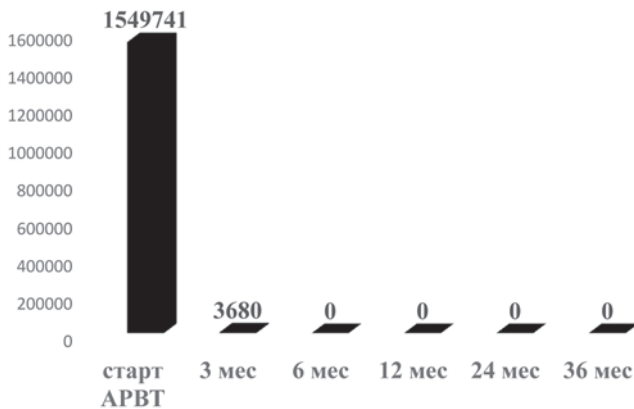


Рис. 2. Динамика показателей РНК ВИЧ в крови (коп/мл) и CD4-лимфоцитов (кл/мкл) на фоне АРВТ в 1-й группе, $n = 35$

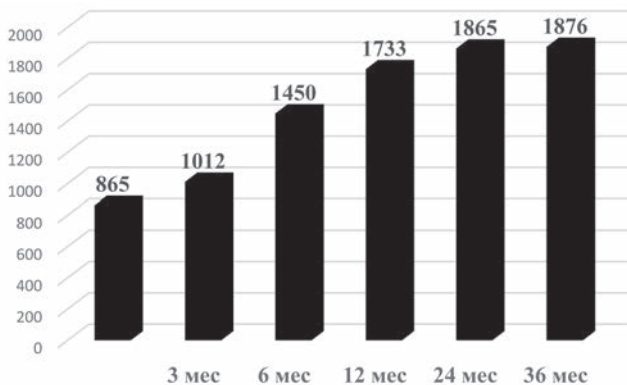


Рис. 3. Динамика CD4 — лимфоцитов на фоне АРВТ у детей во 2-й группе, кл/мкл, $n = 25$

Через 12 мес. АРВТ с использованием зидовудина у 2 детей диагностирована анемия, в связи с чем произведена замена на абакавир. У 5 чел. (20%) отмечались гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия и у 2 чел. (6,7%) — рвота, что послужило поводом для перевода их на ралтегравир 100 мг.

3-ю группу составили 17 мальчиков и 13 девочек. Диагноз установлен в среднем в $2,5 \pm 0,4$ лет. В большинстве случаев (22 чел. — 73,3%) матери не получали АРВТ во время беременности ввиду отсутствия пренатального наблюдения и активного употребления инъекционных наркотиков, 4 женщины отказались от приема АРВТ и в 4 случаях терапия получена в Центре СПИД и самостоятельно прервана. Четырех детей матери кормили грудным молоком. В родах всем роженицам проведено внутривенное введение зидовудина по стандартной схеме. Вес детей при рождении — $2,6 \pm 0,7$ кг. Из 30 новорожденных 16 чел. (53,3%) были недоношенными и рожденными на сроке $34,0 \pm 2,0$ недели. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции новорожденным проводилась по схеме зидовудин + ламивудин — 28 дней и невирапин — 14 дней. Грудное вскармливание отмечалось в 5 случаях (16,7%). Стадии ВИЧ-инфекции оказались у 11 чел. (36,7%) — 4А, у 13 чел. (43,3%) — 4Б и у 6 чел. (20,0%) — 4В. Клинические проявления к моменту установления диагноза представлены в таблице 4. У 6 детей установлены ВЭБ-моноклеоз и генерализованная форма врожденной ЦМВ-инфекции с поражением ЦНС, легких, печени и кишечника (у 2 чел. затем сформировалась спастическая диплегия); у 1 чел. — туберкулез легких, печени, селезенки, внутригрудных лимфатических узлов. Средний возраст начала АРВТ составил $2,5 \pm 0,4$ лет жизни. Основная схема терапии в этой группе детей включала в себя абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир и назначена 24 чел. (80,0%). Всем детям перед назначением абакавира проведен тест на гиперчувствительность (HLA В* 5701). В свою очередь, 6 чел. (20,0%) получали комбинацию препаратов — зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритонавир в связи с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови и клиническими проявлениями поражения ЦНС (4 чел., у 2 чел. — в связи с положительным тестом (HLA В* 5701)). Динамика уровня РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ представлены на рисунках 4, 5.

У 12 чел. на фоне проведения АРВТ отмечались нежелательные явления. Анемия через 12 мес. на фоне зидовудина диагностирована у 3 чел., в связи с чем произведена замена на абакавир. У 6 чел. (20%) отмечались гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия и у 3 чел. (10,0%) — рвота, что послужило поводом для перевода их на ралтегравир 100 мг.

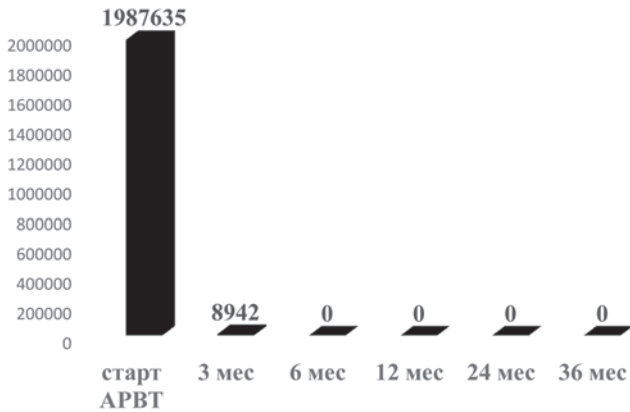


Рис. 4. Динамика РНК ВИЧ в крови на фоне АРВТ у детей в 3-й группе, коп/мл, n = 30

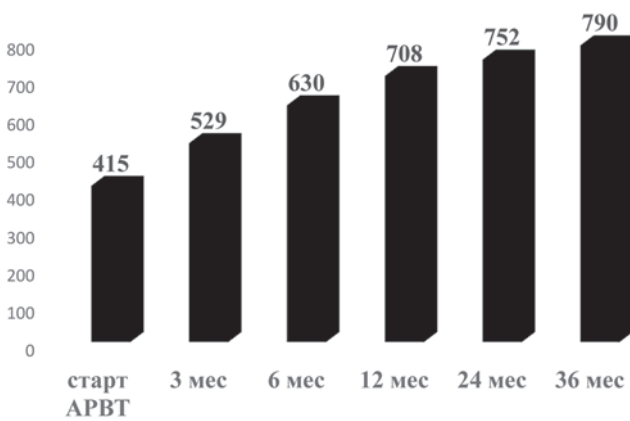


Рис. 5. Динамика CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ у детей в 3-й группе, к/л/мкл, n = 30

Подводя итог полученным результатам, очевидно, что во всех 3 исследуемых группах ВИЧ-инфицированных детей их заражение было связано с отсутствием или неполноценным проведением химиопрофилактики женщинам во время беременности, что усугублялось еще и кормлением детей грудным молоком, соответственно, 5,7% в 1-й, 8,0% — во 2-й и 13,3% — в 3-й группе пациентов). Нельзя не отметить достоверные различия по клиническим симптомам ВИЧ-инфекции с минимальной выраженностью в 1-й группе и тяжелыми проявлениями, особенно в 3-й группе ($p < 0,05$), в которой продолжительность естественного течения заболевания достигала более 2 лет, а не максимум 2 месяца, как в 1-й группе. Отмечены и достоверные различия по уровню РНК ВИЧ в крови к моменту установления диагноза и начала АРВТ — если в первой группе средние показатели были чуть выше 8 тыс. коп/мл, то в третьей группе — почти 2 млн коп/мл ($p < 0,05$). Показатели CD4-лимфоцитов на старте АРВТ различались по группам — от 2845 в 1-й до 415 к/л/мкл — в 3-й группе, т.е. более чем в 6 раз ($p < 0,05$). Выбор АРВТ принципиально не зависел от длительности забо-

левания. Однако, например, выраженные гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) могли влиять на выбор препаратов в схеме АРВТ. Независимо от длительности заболевания на фоне АРВТ могут развиваться определенные нежелательные явления, что нашло отражение в исследовании (анемия, аллергическая реакция, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), что отмечалось по группам в 30,4, 26,7 и 30% соответственно.

Комбинированная этиотропная терапия ВЭБ-мононуклеоза проводилась 10 пациентам (1 пациент из 1-й, 3 — из 2-й и 6 из 3-й группы в возрасте 1–4 лет (средний возраст $3,6 \pm 0,8$ лет)) препаратами ацикловир per os из расчета 20 мг/кг 4 раза в сутки в течение 5 дней и препаратом Виферон суппозитории ректальные 150 000 МЕ ежедневно через 12 ч в течение 5 дней.

Анализ лечения ВЭБ-мононуклеоза показал: температура тела нормализовалась на 3-и сут лечения, синдром интоксикации и лимфаденопатия — на 7-е сут, острый тонзиллит купирован к 4-м сут, экзантема — к 3-м сут терапии. Гепатоспленомегалия сохранялась в течение 15 сут, показатели АСТ/АЛТ нормализовались к 12-м сут, тимоловой пробы — через 7 сут от начала лечения.

Комбинированное этиотропное лечение 9 пациентов (3 ребенка из 2-й и 6 из 3-й исследуемой группы, средний возраст составил $3,4 \pm 0,6$ лет) с генерализованной формой ЦМВ-инфекции проводилось ганцикловиром 5 мг/кг 2 раза в сут внутривенно капельно в течение 14 сут и препаратом Виферон суппозитории ректальные 150 000 МЕ по схеме: первые 5 сут ежедневно по одной свече через 12 ч, в последующие 3 нед. — 3 раза в неделю через день по одной свече два раза в сутки. В результате проведенного лечения у всех детей отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: купирование синдрома цитолиза (уровень АЛТ $24,5 \pm 4,6$ ммоль/л), клиническое и рентгенологическое разрешение пневмонии, улучшение неврологической симптоматики, а также исчезновение проявлений менингоэнцефалита, нормализация в крови гемоглобина ($120,3 \pm 6,5$ г/л) и тромбоцитов ($209,6 \pm 11,3 \times 10^9$ /л). В анализе крови через 1 мес. и 3 мес. от начала лечения не определялся ДНК CMV.

Заключение

Проведенное нами проспективное исследование показало, что передача ВИЧ от матери ребенку реализовалась по причине отсутствия проведения первого этапа химиопрофилактики (во время беременности), а также усугублялась в 9 случаях (10,0%) грудным вскармливанием. Дети, рожденные с ВИЧ-инфекцией, в 42,0% (38 чел.) были недоношенными.

АРВТ ВИЧ-инфекции у детей проводилась с учетом длительности заболевания к моменту начала лечения. Базовая схема АРВТ содержит нуклеозидные препараты (абакавир + ламивудин) в комбинации с третьим препаратом — лопинавир/ритонавир, ралтегравир, невирапин.

Раннее выявление ВИЧ-инфекции и немедленное начало АРВТ обуславливали отсутствие клинических проявлений, низкий уровень РНК ВИЧ в крови, нормальные показатели CD4-лимфоцитов, сохраняющиеся в течение 3 лет наблюдения за детьми на фоне АРВТ с подавленной вирусной нагрузкой.

Выявление ВИЧ-инфекции и старт АРВТ в первые 6–12 мес. жизни детей характеризовались клинической симптоматикой вплоть до поражения ЦНС, высоким уровнем РНК ВИЧ в крови, умеренным снижением CD4-лимфоцитов, с нормализацией показателей через 3–6 мес. лечения и через 3 года наблюдения.

Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей (старше 2 лет) и несвоевременное начало лечения характеризовались тяжелыми формами с вторичными проявлениями — СПИД в 20,0% случаев, низкими показателями CD4-лимфоцитов, поражением ЦНС с формированием спастической диплегии, медленными темпами восстановления иммунитета.

Включение в этиопатогенетическую терапию коморбидных герпес-вирусных заболеваний (ВЭБ-моноклеоз, генерализованная форма ЦМВ-инфекции) человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (препарата Виферон суппозитории ректальные) является эффективным и безопасным [11].

Литература

1. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть III. Соматические заболевания и расстройства / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. — СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. — 252 с.
2. Латышева, И.Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008–2017 годах. Информационный бюллетень / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин. — М., 2018. — 44 с.
3. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ. — М., 2017. — 47 с.
4. Воронин, Е.Е. Дети с ВИЧ-инфекцией — особая группа пациентов / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева, К. Муссини // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 3. — С. 71–75.
5. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2017 году: аналитический обзор. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 31 с.
6. Ястребова, Е.Б. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции и пути их решения в Санкт-Петербурге /

Е.Б. Ястребова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — Т.11, № 1. — С. 31–37.

7. Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей. Клинические рекомендации (протокол лечения). — М.: МЗ РФ, 2016. — 65 с.

8. Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2016. — <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

9. HIV 2014/15. Under edition of C. Hoffman, J. Rockstroh Medizin Fokus, 2014. 924 p.

10. PENTA Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Med 2015 Feb 3. — 42 p.

11. Тимченко В.Н. Современная этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих герпес-вирусных заболеваний у детей / В.Н. Тимченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т.15, № 2. — С. 25–32.

12. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков. — М.: МЗ РФ и Национальная вирусологическая ассоциация, 2013.

References

1. Comorbid conditions in HIV infection. part III. Somatic diseases and disorders. N. A. Belyakov, V. V. Rassokhin. - St. Petersburg: Baltic medical educational center, 2019.-252 pp.
2. Latysheva I. B., Voronin E. E. Monitoring and evaluation of measures to prevent mother-to-child transmission of HIV in the Russian Federation in 2008-2017. Newsletter. 2018, 44p.
3. HIV infection in children» Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation, 2017, M., 47p.
4. Voronin E. E., Latysheva I. B., Mussini K. Children with HIV infection are a special group of patients. Epidemiology and infectious diseases. Topical issue. 2018. No. 3. Pp. 71-75.
5. HIV infection and comorbid conditions in the North-Western Federal district of the Russian Federation in 2017: analytical review. -SPb.: Pasteur research Institute, 2018. 31p.
6. Yastrebova E. B., Samarin A.V., Fertig E. K., L. gutova V. Pediatric aspects of HIV and ways of their solution in Saint-Petersburg. Journal of HIV infection and immunosuppression, 2019, vol. 11, no 1: 31-37.
7. Diagnosis of HIV infection and use of antiretroviral drugs in children, Clinical recommendations (treatment Protocol) of the Ministry of health of the Russian Federation, 2016, M., 65 p.
8. Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. HIV 2014/15. Under edition of C. Hoffman, J. Rockstroh Medizin Fokus, 2014. 924 p.
10. PENTA Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Med 2015 Feb 3. — 42 p.
11. Timchenko V. N., Yastrebova E. B., Bulina O. V., Vyzhlova E. N. Modern etiotropic therapy of HIV infection and concomitant herpesvirus diseases in children. Infectious diseases, 2017, Vol. 15, No. 2. Pp. 25-32.
12. National clinical guidelines for HIV diagnosis and treatment- infections in children and adolescents / MOH of the Russian Federation and the national virological Association, 2013. — Moscow, 2013.

Авторский коллектив:

Хакизимана Жан-Клод – аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-904-519-30-12, e-mail: hakizimanajeanclaude17@gmail.com

Ястребова Елена Борисовна – профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)407-83-32, +7-911-937-25-49, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru

Тимченко Владимир Николаевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)295-61-88, e-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Гусев Денис Александрович – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Булина Оксана Владимировна – доцент кафедры реабилитологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-421-85-11, e-mail: detinfection@mail.ru