



УДК 616-092:612.017.1+616.24-002-022:616.9-053.2/.6

РЫМАРЕНКО Н.В.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

## АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В АР КРЫМ

**Резюме.** В статье проведен анализ развития пневмоцистной пневмонии у 8 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 2 лет. Дана характеристика основных клинико-лабораторных показателей и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** пневмоцистная пневмония, ВИЧ-инфекция, дети.

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) — одна из наиболее часто встречаемых и опасных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей, особенно грудного и раннего возраста, относящаяся к СПИД-индикаторным заболеваниям. Заболеваемость ПЦП резко снизилась, но не исчезла после внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и повсеместного использования медикаментозной профилактики бисептолом (триметопримом/сульфаметоксазолом), которая назначается всем ВИЧ-инфицированным детям начиная с 1-го месяца жизни и проводится как минимум до 1 года. Широкомасштабное применение ВААРТ повлияло на снижение частоты развития ПЦП среди ВИЧ-инфицированных детей с 1,3 до 0,5 % случаев [1]. Одной из причин продолжающегося выявления ПЦП у ВИЧ-инфицированных детей в Украине является растущее число случаев инфицирования детей ВИЧ при грудном вскармливании от матерей, серонегативных во время беременности, но заразившихся от ВИЧ-позитивных половых партнеров в периоде кормления ребенка грудью. В этом случае ни мать, ни ребенок не диагностированы как ВИЧ-инфицированные, соответственно, не получают профилактическое лечение ПЦП бисептолом. Такие дети впервые тестируются на ВИЧ, попадая в медицинские учреждения, по клиническим показаниям, имея одну или несколько тяжелых оппортунистических инфекций. Кроме того, ПЦП часто диагностируется у ВИЧ-инфицированных детей из социально неблагополучных семей, которым еще не назначена ВААРТ, а мать самовольно прервала профилактическое лечение бисептолом. Пик заболеваемости ПЦП приходится на возраст 3–6 месяцев, она может протекать как самостоятельно, так и совместно с другими оппортунистическими инфекциями (цитомегало-

вирусной инфекцией, туберкулезом) [1]. Смертность при отсутствии специфического лечения среди больных ПЦП составляет 100 %, тогда как у пациентов, получающих терапию, — 15–20 %, а если они нуждаются в респираторной поддержке — 60 % [2].

Пневмоцисты — это одноклеточные эукариоты, которые проходят три стадии развития: спорозоит, трофозоит и цисту. Именно трофозоиты и цисты обнаруживаются в легких и плевральной жидкости. Возбудителем заболевания у человека является *Pneumocystis jiroveci*, причем в 30 % случаев от больных ПЦП выделяют сразу несколько штаммов возбудителя. Филогенетически пневмоцисты более всего сходны с грибами, однако обладают некоторыми свойствами, нетипичными для грибов, а именно: устойчивостью к обычным противогрибковым средствам (амфотерицину и азолам) и малым числом копий генов рибосомальной РНК (в то время как у большинства грибов насчитываются сотни копий этих генов) [3].

Известно, что ВИЧ-инфицированные дети первого года жизни имеют повышенный риск развития ПЦП, так как заболевание у них может возникнуть при незначительном снижении CD4-лимфоцитов, в отличие от ВИЧ-инфицированных детей старшего возраста. Кроме того, число CD4-лимфоцитов у грудных детей может снизиться до критических показателей очень быстро, что также способствует развитию ПЦП [3]. Считается, что ПЦП развивается в результате реактивации латентной инфекции по мере снижения иммунитета, однако немаловажное значение имеет и аэрозольный путь заражения. Описаны случаи первичной инфекции у медицинских работников,

© Рымаренко Н.В., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ухаживающих за больными [3]. Нарушение функции легких при ПЦП происходит в результате эрозии альвеолярной стенки, приводящей к разрушению альвеолцитов и нарушению целостности эпителия и базальной мембраны. Разрушение альвеол сопровождается клеточной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и нарастающим воспалением. Прогрессирование инфекции приводит к гипертрофии межальвеолярных перегородок, возникает интерстициальный отек и, как следствие, нарушение газообмена [3].

Первоначальные клинические признаки ПЦП включают лихорадку, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке или беспокойстве, непродуктивный кашель, снижение массы тела. К ним присоединяются признаки дыхательной недостаточности в виде раздувания крыльев носа, втяжения податливых мест грудной клетки во время вдоха, бледности (с серым оттенком) кожных покровов, периорального цианоза [1–4]. Значительное снижение показателя сатурации ( $SpO_2$  меньше 80 %) при ПЦП является основным клиническим симптомом и важнейшим диагностическим признаком. При аускультации легких могут выслушиваться двусторонние влажные хрипы в нижних отделах.

Изменения в легких, выявляемые при рентгенографии грудной клетки, обычно неспецифичны. Могут обнаруживаться окологорневые интерстициальные инфильтраты в виде «бабочки» («матового стекла», «ватных легких») либо сетчатая перестройка легочного рисунка. На компьютерной томографии (КТ) легких — гомогенные затемнения, уплотнение легочной ткани, очаговые тени, расширение междолевых щелей и тонкостенные кисты [1]. Основную диагностическую роль в подтверждении этиологии заболевания играет микроскопия окрашенных мазков образцов индуцированной мокроты или отделяемого, полученного при бронхоальвеолярном лаваже, с выявлением цист возбудителя.

**Целью** настоящего исследования было изучение особенностей течения ПЦП у ВИЧ-инфицированных детей грудного и раннего возраста, находившихся на лечении в КРУ «Детская инфекционная клиническая больница» г. Симферополя в периоде с 2007 по 2013 год.

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 8 ВИЧ-инфицированных детей (5 девочек и 3 мальчика) в возрасте от 22 дней до 2 лет, с лабораторно подтвержденным диагнозом ПЦП. Из общего количества обследованных 5 детей были рождены ВИЧ-инфицированными женщинами, состоящими на диспансерном учете, а у 3 больных ВИЧ-инфекция впервые выявлена в стационаре, куда они госпитализировались со следующими диагнозами: острая кишечная инфекция — у 1 больного; ОРВИ. Муковисцидоз, саркоидоз (?) — у 1 больного; obstructивный бронхит, пневмония — у 1 больного.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что факторами риска вертикальной трансмиссии ВИЧ со стороны матерей являлись: продвинутая ста-

дия ВИЧ-инфекции на момент беременности и родов, отсутствие ПВТ (или нерегулярный прием препаратов), преждевременные роды и родоразрешение естественным путем. Факторами риска инфицирования ВИЧ со стороны детей были: отсутствие информации о ВИЧ-инфекции у матери, низкий вес при рождении, грудное вскармливание.

При лабораторном обследовании всем больным, помимо тестирования на ВИЧ методом ИФА (детям старше 18 мес.) и выявления ДНК ВИЧ методом ПЦР (детям младше 18 мес.), производился также подсчет вирусной нагрузки ВИЧ (ВН) и количества CD4-лимфоцитов. Кроме того, проводились стандартные лабораторные исследования крови, мочи, кала; биохимические исследования крови и ликвора; микроскопическое и бактериологическое исследование крови, ликвора, мокроты, отделяемого носоглотки, мочи, кала; выявление антигенов и антител к вирусам (ИФА, ПЦР).

## Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что сроки появления клинических признаков ПЦП зависели от пути заражения ВИЧ. ПЦП развилась в первые 3 месяца жизни (в возрасте 22 дней, 1,5 мес., 2 и 3 мес.) у 4 детей, инфицированных ВИЧ перинатально. У остальных 4 детей, инфицированных через грудное молоко, заболевание проявилось в более поздние сроки — в 6 мес., 8 мес., 1 и 2 года.

Основные синдромы и симптомы ВИЧ-инфекции, выявленные у больных, представлены в табл. 2. Такие клинические признаки, как регресс массы тела (накануне госпитализации) и гепатолиенальный синдром, наблюдались абсолютно у всех больных. У большинства ВИЧ-инфицированных детей (62,5 %) отмечалась генерализованная лимфаденопатия, у остальных (37,5 %) периферические лимфатические узлы не пальпировались.

Обращает на себя внимание достаточно высокий процент (37,5 %) развития у больных ВИЧ-энцефалопатии, опасность которой заключается в том, что на фоне проведения ВААРТ ее проявления могут купироваться не полностью, с сохранением в последующем когнитивной дисфункции.

Основные клинические симптомы и особенности течения ПЦП у обследованных больных представлены в табл. 3.

Данные свидетельствуют, что у всех обследованных ПЦП протекала типично: превалировало острое начало заболевания, тяжесть состояния больных была обусловлена дыхательной недостаточностью, и абсолютно все дети нуждались в респираторной поддержке в условиях ОИТ.

ПЦП была не единственной инфекцией, выявленной у больных, она протекала в сочетании с кандидозом, туберкулезом, ЦМВ-инфекцией, криптоспориозом, бактериальными инфекциями респираторного тракта (табл. 4). Однако наиболее часто ПЦП сочеталась с кандидозом, который выявлялся у 100 % больных.

После проведения микроскопического исследования отделяемого из верхних дыхательных путей или мокроты и обнаружения пневмоцист всем больным была выставлена IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2012).

Результаты основных лабораторных исследований, проведенных у обследованных больных, представлены в табл. 5.

Анализ результатов лабораторных исследований показал, что у всех детей при поступлении в стационар сатурация была значительно снижена, что явилось решающим диагностическим фактором для установления предварительного диагноза ПЦП. Кроме того, в общем анализе крови отмечалась анемия I–II степени у 8 (100 %) больных, лейкопения и тромбоцитопения — у 2 детей (25 %). У 1 ребенка 2 лет,

инфицированного ВИЧ парентеральным путем, с клиническими проявлениями лимфоидного интерстициального пневмонита уровень лейкоцитов при поступлении в стационар достигал  $42,0\text{--}45,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , свидетельствуя о гиперактивации иммунной системы. Высокие показатели тимоловой пробы, которая увеличивалась в среднем в 2,8–5,6 раза, наблюдались также у всех без исключения обследованных.

В соответствии с уровнем CD4-лимфоцитов очень тяжелая степень иммуносупрессии была установлена у 3 (37,5 %) больных, тяжелая — у 4 (50 %), умеренная степень — у 1 (12,5 %) ребенка (классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита, ВОЗ, 2012).

Результаты рентгенографии грудной клетки выявили сетчатую перестройку легочного рисунка у 5

**Таблица 1. Основные данные анамнеза жизни обследованных ВИЧ-инфицированных детей (n = 8)**

Дети (n = 5 (62,5 %)), рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, состоящими на диспансерном учете	Дети (n = 3 (37,5 %)) с впервые поставленным диагнозом ВИЧ-инфекции по клиническим показаниям
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции у матерей на момент родов: I стадия — у 3 женщин, III стадия — у 2	Обследование матерей во время беременности: дважды негативный результат ИФА ВИЧ — у 2 женщин, негативный результат экспресс-теста на ВИЧ в момент родов — у 1
ПВТ у матерей: ПВТ тремя АРВ-препаратами (с 24, 25, 26 и 27-й недель беременности) получали 4 женщины, не получала ПВТ 1 женщина, т.к. не наблюдалась по беременности	ПВТ матерям не проводилась, так как все женщины на момент родов были серонегативны к ВИЧ
Способ родоразрешения: кесаревым сечением — у 2 женщин (у одной — в связи с развитием генерализованной туберкулезной инфекции, у второй — плановое), естественные роды — у 3	Способ родоразрешения: естественным путем у всех 3 женщин
Срок гестации на момент родов: 34–35 недель — у 3 детей, 37 нед. — у 1, 39 нед. — у 1	Срок гестации на момент родов: 40–41 неделя у всех 3 детей
Вес детей при рождении: менее 2 кг — 2 детей, 2 кг — 1, более 2 кг — 2	Вес при рождении: более 3,5 кг у всех 3 детей
ПВТ у детей: AZT в течение 7 дней получили 4 ребенка, AZT в течение 28 дней — 1	ПВТ детям не проводилась, так как все женщины на момент родов были серонегативны к ВИЧ
Вскармливание: искусственное — у 3 детей, грудное — у 2 (несмотря на полную информированность женщин о возможном заражении ребенка ВИЧ при грудном вскармливании)	Вскармливание грудное — 3 детей
Обследование детей на ВИЧ: 1-е исследование ДНК ВИЧ методом ПЦР имело негативный результат у 1 ребенка (в возрасте 1 мес.), позитивный результат — у 4 детей (в возрасте 15 дней — 1,5 мес.). Второе исследование — позитивный результат у всех 5 детей	Обследование на ВИЧ проводилось в стационаре в соответствии с клиническими показаниями: позитивный результат ПЦР ДНК ВИЧ — у 2 детей (в возрасте 8 мес. и 1 год); позитивный результат ИФА — у 1 ребенка (в возрасте 2 лет). Выявление ВИЧ-инфекции у матерей проводилось в связи с обнаружением ВИЧ-инфекции у детей. Серопозитивны к ВИЧ 2 женщины (а также их половые партнеры). Серонегативна к ВИЧ 1 женщина (как и ее половой партнер)
Наиболее вероятный путь инфицирования ВИЧ: анти- или интранатальный — у 4 детей, через грудное молоко — у 1 (ребенок, у которого первый результат ПЦР ДНК ВИЧ был отрицательный, а второй — положительный)	Наиболее вероятный путь инфицирования ВИЧ: грудное вскармливание — 2 ребенка; парентеральный — 1 ребенок
Профилактическое лечение ПЦП бисептолом не получали все 5 детей: у 4 детей матери не считали нужным проводить назначенное профлечение; у 1 ребенка ПЦП развилась до достижения 1 мес. жизни	Профилактическое лечение ПЦП бисептолом не получали все 3 детей в связи с отсутствием ВИЧ-инфекции на момент рождения

**Примечания:** ПВТ — профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку; АРВ-препараты — антиретровирусные препараты.

(62,5 %) больных, очаговые инфильтраты — у 2 (25 %), мелкие двусторонние множественные узелковые инфильтраты в прикорневой зоне и в нижних отделах легких — у 1 (12,5 %) ребенка.

Начиная с первого/второго дня госпитализации специфическое лечение ПЦП бисептолом (триме-

топримом/сульфаметоксазолом) было назначено 6 больным (75 %) из 8 обследованных. Доза препарата составляла 20 мг/кг/сут (по триметоприму), внутривенно, разделенная на 3–4 введения. Курс лечения — 21–28 дней. У 2 детей в возрасте 8 мес. и 2 года как ВИЧ-инфекция, так и ПЦП были заподозрены на ос-

**Таблица 2. Основные синдромы ВИЧ-инфекции, выявленные у обследованных больных, n = 8 (100 %)**

Клинические признаки	Количество детей
Генерализованная лимфаденопатия	5 (62,5)
Гепатоспленомегалия	8 (100)
Увеличение околоушных слюнных желез	1 (12,5)
Снижение (регресс) массы тела	8 (100)
Лимфоидный интерстициальный пневмонит	1 (12,5)
ВИЧ-энцефалопатия (потеря приобретенных навыков)	3 (37,5)

**Таблица 3. Основные клинические признаки ПЦП, выявленные у обследованных больных, n = 8 (100 %)**

Клинические признаки	Количество детей
Начало заболевания:	
— острое	5 (62,5)
— постепенное (до 2–3 недель)	3 (37,5)
Общее состояние на момент госпитализации:	
— тяжелое	7 (87,5)
— средней тяжести	1 (12,5)
Лихорадка	7 (87,5)
Сонливость	8 (100)
Одышка	8 (100)
Мелкопузырчатые хрипы при аускультации легких	5 (62,5)
Бледность кожных покровов, серый оттенок кожи, цианоз носогубного треугольника	8 (100)
Резкое снижение аппетита	8 (100)
Необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии для проведения респираторной поддержки	8 (100)

**Таблица 4. Оппортунистические и другие инфекции, протекающие одновременно с ПЦП, n = 8 (100 %)**

Инфекции	Количество детей
Рецидивирующие инфекции респираторного тракта	4 (50)
Кандидозный стоматит	8 (100)
Внелегочный туберкулез (менингит)	1 (12,5)
Легочный туберкулез	1 (12,5)
ЦМВ-инфекция с поражением легких, печени, центральной нервной системы	2 (25)
Криптоспоридиоз (с диарейным синдромом)	1 (12,5)

**Таблица 5. Результаты лабораторных исследований ВИЧ-инфицированных больных с ПЦП (n = 8)**

Лабораторный показатель	Минимум/максимум	M ± m
Гемоглобин, г/л	67,0/103,0	84,9 ± 4,7
Сатурация — насыщение гемоглобина кислородом, %	76,0/88,0	81,1 ± 2,0
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	3,5/45,0	8,1 ± 1,9
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	50,0/234,0	144,9 ± 20,7
Тимоловая проба, ед.	11,0/22,5	16,3 ± 1,4
ВН ВИЧ, Ig копий/мл	4,1/6,8	6,2 ± 0,3
CD4-лимфоциты, %	6,0/33,0	22,0 ± 3,5
CD4-лимфоциты, абс.	110/1765	1102,0 ± 199,8

нованих існуючих клінічних симптомів і вперше виявлені тільки на 10-й і 12-й день від моменту госпіталізації, тому цим дітям специфічне лікування ПЦП було почато пізніше (відповідно на 10-й і 12-й день). Одночасно з бісептолом всім хворим призначали глюкокортикостероїди в дозі 1–2 мг/кг/сут (по преднізолону) внутрішньовенно в течение 7–10 днів. В програму лікування входила також терапія інших опортуністических інфекцій, виявлених у хворих, для чого використовували відповідні препарати (антибіотики широкого спектра дії, флуконазол, протитуберкульозні препарати, ганцикловір). З метою профілактики розвитку бактеріальних інфекцій всім хворим призначали імуноглобулін для внутрішньовенного застосування (біовен моно).

В течение першої тижня після встановлення діагнозу і початку лікування бісептолом всім хворим була призначена ВААРТ, причому схема AZT + 3ТС + LPV/г використовувалась у 5 дітей, ABC + 3ТС + LPV/г — у 1 дитину і AZT + 3ТС + NVP — у 2 дітей. Переносимість препаратів у більшості хворих була доброю. Тяжка токсична реакція на AZT, яку проявила розвитком анемії зі зниженням гемоглобіну до 35 г/л на 2-й місяць отримання ВААРТ, спостерігалась у 1 (12,5 %) дитину.

Проведене лікування було успішним у 7 (87,5 %) дітей, які живі на даний час, отримують ВААРТ, мають стабільні показники імунного статусу і неопреділяемий рівень вірусного навантаження ВІЧ. У 1 (12,5 %) дитину, у якої як ВІЧ-інфекція, так і ПЦП були вперше підозрені і виявлені в 8 місяців, практично в термінальній стадії захворювання, коли показник CD4-лімфоцитів уже знизився до критичного рівня і становив всього 8 % (110 кліток/мл), захворювання завершилось смертю, незважаючи на проводиму терапію.

## Заключення

Таким чином, ПЦП залишається однією з частих причин захворюваності і смертності у дітей з імунodefіцитом, обумовленим ВІЧ-інфекцією. Розв'язання проблеми зменшення кількості випадків розвитку ПЦП у ВІЧ-інфікованих дітей в Україні лежить в двох площинах. По-перше, необхідно ранню діагностику ВІЧ-інфекції у дітей,

які народились ВІЧ-інфікованими жінками, яку б проводили з допомогою вірусологічних тестів (ПЦР) вже через 48 годин після народження, а не з 1 місяця, як прийнято на даний час. При виявленні позитивного результату ПЦР дитині необхідно одразу ж почати ВААРТ. Така тактика дозволить попередити прогресію ВІЧ-інфекції з розвитком тяжких опортуністических інфекцій уже в період новонародженості у дітей, які інфікувались ВІЧ антенатально [1]. По-друге, необхідно своєчасна діагностика ВІЧ-інфекції у дітей, які заразились від матерів, серонегативних до ВІЧ в час вагітності, але інфікувавшись від своїх статевих партнерів в період годування дитини груддю. В таких випадках мати навіть не догадується про те, що вона інфікована ВІЧ, і може заразити свого дитини через грудне молоко. В даній ситуації діагностика ВІЧ-інфекції у дитини ґрунтується тільки на знаннях педіатрів (сімейних лікарів) основних клінічних проявів захворювання, їх інтересі до цієї проблеми і розумінні, що своєчасне проведення такої дитині тестування на ВІЧ під час рівноцінного йому шансу вижити. Крім того, в умовах продовжуваної в нашій країні епідемії ВІЧ-інфекції лікар будь-якої спеціальності зобов'язаний звертати увагу на анамністичні і клінічні ознаки, які можуть свідчити про наявність даного захворювання, незалежно від діагнозу (інфекційного або неінфекційного), по приводу якого обстежується або вже спостерігається дитина. В разі виявлення у дитини клінічних ознак, характерних для ВІЧ-інфекції, необхідно активно пропонувати і проводити тестування на ВІЧ (після отримання на те добровільної згоди батьків).

## Список літератури

1. Клінічна настанова «Медицина допомоги дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію». — К.: К.І.С., 2013. — 207 с.
2. Барлетт Дж. Клінічні аспекти ВІЧ-інфекції. 2009–2010 / Дж. Барлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р.Валент, 2010. — 490 с.
3. Zeichner S.L. Textbook of Pediatric HIV Care / Zeichner S.L., Read J.S. — USA: Cambridge University, 2005. — 600 p.
4. Хоффман К.К. Лікування ВІЧ-інфекції 2011 / К.К. Хоффман, Ю.К. Рокитро. — М.: Р.Валент, 2012. — 736 с.

Получено 25.09.13 □

Римаренко Н.В.

ДУ «Кримський державний медичний університет ім.С.І.Георгієвського», м. Сімферополь

### АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ПНЕВМОЦИСТНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ В АР КРИМ

**Резюме.** У статті наведено аналіз розвитку пневмоцистної пневмонії у 8 ВІЛ-інфікованих дітей віком до 2 років. Подана характеристика основних клініко-лабораторних показників і лікувальних заходів.

**Ключові слова:** пневмоцистна пневмонія, ВІЛ-інфекція, діти.

Rymarenko N.V.

State Institution «Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

### ANALYSIS OF CASES OF PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN HIV-INFECTED CHILDREN IN THE AUTONOMOUS REPUBLIC OF CRIMEA

**Summary.** The article analyzes the development of pneumocystis pneumonia in 8 HIV-infected children under the age of 2 years. Characteristics of main clinical and laboratory parameters and treatment are provided.

**Key words:** pneumocystis pneumonia, HIV infection, children.