УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1]-021.5-053.2-097

В.В. Беликова[1], А.В. Александров[1], Л.Н. Боярская[2], И.В. Попова[1]

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1]Запорожский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом
[2]Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, дети, антиретровирусная терапия*

В статье указаны клинические особенности течения ВИЧ-инфекции у детей Запорожского региона. Проанализированы иммунологические нарушения и их зависимость от возраста детей и клинической картины заболевания. Предлагается также ознакомление с опытом лечения детей, больных ВИЧ-инфекцией и СПИДом с использованием современных антиретровирусных препаратов.

В наше время проблема иммунологической недостаточности у детей сохраняет свою актуальность, несмотря на активное ее изучение в конце XX-го и в начале XXI столетия. Многообразие условий и факторов, вызывающих иммунодефицитные состояния, отражены в общепринятой классификации иммунодефицитов [8], где значительное место отводится ВИЧ-инфекции.

В Украине эпидемия ВИЧ/СПИДа началась в средине 90-х годов прошлого века и продолжается до настоящего времени, не проявляя тенденции к снижению.

По данным Марциновской В.А., в нашей стране с 1987 года по октябрь 2005 года зарегистрировано 10318 ВИЧ-инфицированных детей. Из них 391 заболели СПИДом, и 175 заболевших умерли [4]. В 2006 г. СПИД диагностирован у 61 ребенка, 17 детей умерли от этого заболевания.

В первые годы эпидемии ВИЧ/СПИДа существовал пессимистический взгляд на прогноз заболевания, однако, начиная с 2000 года ситуация изменилась. Найдены способы лечения ВИЧ-инфекции антиретровирусными препаратами (АРВ-препараты), позволяющие облегчить и продлить жизнь больного. Эти же препараты, используемые для профилактики передачи вируса от ВИЧ-позитивной матери к ребенку, позволили в Украине в короткие сроки снизить риск инфицирования детей с 30-35 до 10% и ниже.

Но дальнейшее значительное накопление знаний о ВИЧ-инфекции мировой наукой показало как успехи, так и неудачи в борьбе с инфекцией. Остается много неясного в механизмах иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции, в вопросах антиретровирусной терапии (АРТ).

ВИЧ-инфекцию относят к инфекциям иммунной системы, "ключевая" роль в которой принадлежит Т-лимфоцитам-хелперам, несущим на своей поверхности рецептор CD4+. Взаимодействие специфических антигенов вируса с CD4+ рецептором приводит не только к заражению и гибели CD4+ Т-лимфоцитов (прямое цитопатическое действие), но и к многочисленным функциональным расстройствам Т-клеточного звена. Один из них – гиперактивация Т-лимфоцитов – заканчивается апоптозом, т.е. "запрограммированной смертью клеток".

Нужно учесть и перераспределение $CD4^+$-клеток между кровью и органами в результате ВИЧ-инфицирования, и поражение ВИЧ вилочковой железы, что приводит в итоге к развитию иммунодефицита, "открывающего" путь многочисленным оппортунистическим инфекциям [2,3,6].

В практической деятельности основным методом выявления иммуносупрессии является определение количества $CD4^+$-клеток в объеме крови и оценка полученных данных [5].

Цель работы – определение особенностей клинического течения ВИЧ-инфекции и иммунологических показателей Т-клеточного звена иммунитета у детей в зависимости от возраста ребенка, пути заражения, периода развития иммуносупрессии и ее тяжести; клинических и иммунологических критериев отбора детей с ВИЧ-инфекций для начала антиретровирусной терапии (АРТ); иммунологический мониторинг до и при проведении АРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т-клеточное звено иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией, в частности относительное и абсолютное количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов, исследовалось на проточном цитофлуориметре на базе Днепропетровского центра СПИД [5]. Метод исследования максимально стандартизован и позволяет оценить иммунный статус ВИЧ-инфицированного ребенка.

Основа метода. На поверхности Т-лимфоцита-хелпера рецепторы $CD4^+$ должны связываться с моноклональными антителами, которые прочно связаны (конъюгированы) с флуоресцентной меткой.

Определяли как абсолютное количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов в тысячах в 1мм^3 крови, так и в процентах $CD4^+$ клеток (относительный показатель) среди других лимфоцитов (CD45).

Для мониторинга использованы предложенные в "Методических рекомендациях" границы достоверных изменений количества $CD4^+$ клеток в оценке эффективности АРТ [5].

Определяя степень тяжести иммуносупрессии (ИС), учитывали самые низкие показатели $CD4^+$ клеток из всей серии анализов.

© В.В. Беликова, А.В. Александров, Л.Н. Боярская, И.В. Попова, 2008

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Запорожском областном центре СПИД на учете состоят 115 детей от периода новорожденности до 18 лет.

Все взятые на учет дети наряду с углубленным клиническим обследованием подлежат иммунологическому мониторингу. Для более точной оценки изменений мы сузили задачу, отобрав группу детей с уже подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, в которую вошли 33 больных разного возраста.

Основной путь заражения детей данной группы - перинатальный (29); у двух детей не уточнен; у двух подростков – половой и парентеральный пути.

Только треть детей (12 человек) проживают в областном центре, остальные – в отдаленных городах (9 человек) и в сельской местности (12 детей). Отдаленность больных от областного центра СПИД отрицательно сказывается на своевременности всех видов исследований, в т.ч. иммунологических, на выборе времени начала АРТ у детей и в формировании приверженности к АРТ у детей и родителей.

Возрастной состав: до 1 года – 6 детей, от 1-го до 3-х лет – 6; 3-5 лет – 7; старше 5 лет – 14 детей. В последней подгруппе трое детей обследуются нерегулярно по социальным причинам.

До 2005 г. в Украине вопрос о ВИЧ-статусе детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, решался после получения результата анализа крови на наличие антител к ВИЧ (α-ВИЧ) методом ИФА в возрасте 18 месяцев и позже. Положительный результат означал подтверждение ВИЧ-инфекции.

С декабря 2005 г. мы получили возможность исследовать кровь детей с 1 месяца жизни на наличие генетического материала вируса в клетках крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ВИЧ. Это позволило выделить группу детей (6 человек) в возрасте до 1 года, обследовать их, определить клиническую стадию ВИЧ-инфекции, иммунологическую степень тяжести, и выработать показания к началу АРТ.

При определении клинической стадии пользовались обновленной клинической классификацией ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ, 2005 г.), выделяя 4 клинические стадии (табл. 1).

У детей с I клинической стадией ВИЧ-инфекции (4 ребенка в возрасте от 0 до 3 лет) основными клиническими проявлениями были персистирующая лимфоаденопатия, задержка нервно-психического развития и замедленная прибавка массы тела и роста. Эти изменения не носили характера манифестных, но регулярное наблюдение улавливало тенденцию к их нарастанию. У этой группы детей отмечена частая заболеваемость ОРВИ.

Появление новых разнообразных симптомов: гепатоспленомегалии, различных высыпаний, разной степени выраженности анемий, немотивированное отставание в массе тела; наслоение частых ОРВИ были основание для диагноза ВИЧ-инфекции II-III стадий. Мы отметили несколько случаев тотального кариеса зубов.

У 5 детей в последней, IV, (продвинутой) стадии все выраженные симптомы нарастали; ведущими у двух из пяти были тяжелые симптомы ВИЧ-энцефалопатии, у одного – саркома Капоши, еще одного - диссеминированный туберкулез легких, и у одного - ЛИП (лимфоидно-интерстициальный пневмонит).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследованы 30 детей, которым сделано от 2-х до 9 анализов в зависимости от длительности наблюдения, тяжести состояния и соблюдения обязательных контрольных сроков.

Для установления степени (категории) тяжести иммуносупрессии ИС пользовались классификацией ВОЗ, 2005г. [3]. Она предусматривает выделение группы детей с ВИЧ-инфекцией, у которых отсутствуют признаки ИС. Мы ее обозначили, как нулевую (0), далее выделяя легкую, умеренную и тяжелую степени – по указанным в классификации критериям (табл. 2).

У 2/3 детей всех возрастов детей, больных ВИЧ-инфекцией, выявлена среднетяжелая и тяжелая степень иммуносупрессии. Мы сопоставили показатели клинической тяжести (стадию ВИЧ-инфекции) и степень иммунологической недостаточности, что важно в стратегии и тактике АРТ. Результаты сопоставления позволяют прийти к выводу, что у детей не обязательно наступают параллельные изменения клинических

Таблица 1

Клинические стадии ВИЧ-инфекции у детей различного возраста

Клинические стадии ВИЧ-инфекции	Возраст				
	до 1 года	1-3 года	3-5 лет	свыше 5 лет	Всего
I (бессимптомное течение, ПГЛП)	3	1	-	-	4
II (легкие проявления ВИЧ-инфекции)	2	-	6	10	18
III (среднетяжелые и тяжелые проявления)	-	4	-	3	7
IV (СПИД – тяжелые проявления, в т. числе оппортунистических инфекций)	1	1	2	1	5
Всего	6	6	7	14	33

Таблица 2

Степень ИС у детей, больных ВИЧ-инфекцией, в зависимости от возраста (ВОЗ, 2005 г.)

Степени ИС по количеству CD_4+ Т-лимфоцитов	Возраст детей					
	до 1 года		от 1 до 5 лет		старше 5 лет	
	Контрольный показатель (% от нормы)	К-во детей	Контрольный показатель (% от нормы)	К-во детей	Контрольный показатель (клеток в 1 мм^3)	К-во детей
0 – иммуносупрессия не выражена	>35	2	>25	2	>500	2
1 – легкая иммуносупрессия	25-34	1	20-24	3	350-499	1
2 – иммуносупрессия средней тяжести	20-24	1	15-19	3	200-350	5
3 – тяжелая иммуносупрессия	<20	2	<15	4	<200	4
Всего по возрастам	-	6	-	12	-	12

и иммунологических изменений: совпадения данных отмечены у 2/3 детей, несовпадение – у 1/3. Это несколько расходится с утверждением [6] о том, что "динамика дефицита CD4$^+$-клеток прямо коррелирует с клиническим прогрессированием заболевания".

Более тяжелая клиническая картина ВИЧ-инфекции при незначительных изменениях CD4$^+$ Т-лимфоцитов встречалась у детей, у которых с первого года жизни превалировали проявления ВИЧ-энцефалопатии.

Ребенок Женя К, 1999г. рождения, родился у ВИЧ-позитивной женщины, имеющей на момент родов манифестные проявления ВИЧ-инфекции. Мать от ребенка отказалась, и он до 3-лет воспитывался в больнице. Уже на первом году жизни у него была выражена симптоматика поражения ЦНС, расцененная как "госпитализм". Изменения нарастали и к 5-6 годам привели к полному отсутствию интеллектуальных функций, неумению ходить, сидеть, держать в руках предметы. Единственным проявлением эмоций был плач. Рост и масса тела в 6 лет соответствовала 2,5-3 летнему возрасту. Был поставлен диагноз ВИЧ-энцефалопатия.

В то же время признаки ИС оставались легкими.

С появлением АРВ-препаратов, в 2006г. взят на лечение, что привело к положительному результату: самостоятельно начал ходить, играть с игрушками, реагировать на вопросы, обслуживать себя, проявлять интерес к телевизионным передачам. Значительно улучшились параметры физического развития.

Степень иммуносупрессии длительное время сохранялась легкой (1-ой), нерезкое ухудшение наступило к 6 годам (CD4$^+$ 30-31%, абсолютный показатель – 700-760 клеток в 1 мм^3 крови).

Тесной связи тяжести клинической и иммунологической картины в зависимости от возраста мы не отметили, но при более позднем "старте" клинически значимых симптомов иммунодефицит развивался быстро и глубоко, что требовало срочного перехода к АРТ.

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время цели и принципы АРТ у больных ВИЧ-инфекцией четко определены "Клиническим протоколом" [3]. Цели АРТ: максимально возможное угнетение вируса в организме на протяжении возможно продолжительного периода времени; снижение заболеваемости и риска смерти, обусловленной СПИДом; улучшение качества жизни ВИЧ-инфицированного человека.

Лечение пожизненное, рассчитанное на подавление репликации ВИЧ в организме, на снижение вирусной нагрузки (ВН), восстановление количества и улучшение функционирования CD4$^+$ Т-лимфоцитов, что предупреждает развитие оппортунистических инфекций.

Сложности АРТ требуют формирования у ребенка и его семьи (опекунов) так называемой приверженности лечению; без него рассчитывать на эффективность препаратов невозможно. Это требует времени, неоднократных встреч и разговоров с родителями, т. е. необходимо время.

Нами взято на АРТ 14 детей из всех возрастных групп. Более половины детей на АРТ – пациенты до 5 лет жизни. Тяжесть клинических проявлений от II до IV стадий.

К началу АРТ иммуносупрессия у больных была разной степени выраженности (использовались показатели иммунограмм, выполненных в лабораториях других городов). У 6-ти детей мы определили легкую ИС, у 3-х – среднюю и у 5-ти – тяжелую. Как основное показание к АРТ тяжелая ИС была у одного ребенка. Во всех других случаях она сочеталась с клиническими симптомами.

Очень важны сроки лечения. К настоящему моменту у 8 больных лечение было менее 1 года, у 3-х – 1 год и свыше 1,5 лет – у 4 больных.

Эффективность лечения наиболее заметна в первые месяцы от его начала. Улучшается самочувствие детей, они становятся более подвижными, улучшается контакт с окружающими, идет более интенсивная прибавка веса и роста.

Уменьшение степени ИС было наиболее заметно в первые 3-6 месяцев лечения (у 9 детей), при этом у 2-х детей старшего возраста было отмечено нарастание тяжести ИС с последующими колебаниями показателей. Однако в целом динамика положительная почти у всех, если лечение проводилось не менее 1 года.

Мы не можем утверждать, что во всех случаях лечения детей АРВ- препаратами приверженность оставалась неизменной, но по утверждению родителей нарушений в приеме лекарств они не допусками.

Малочисленность группы наблюдения, трудности в соблюдении сроков мониторинга (из-за отдаленности населенных пунктов), недостаточно продолжительные сроки лечения большей части детей не позволяют делать хорошо обоснованные выводы, поэтому мы трактуем их как предварительные.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста разнообразны, неспецифичны, выражаются, в частности, снижением темпов развития нервно-психических и моторных функций, а также замедленной прибавкой роста и массы тела.

2. У больных ВИЧ-инфекцией детей параллелизм развития клинических и иммунологических симптомов наблюдается в 2/3 случаев. При ВИЧ-энцефалопатии быстрое развитие тяжелых симптомов поражения ЦНС значительно опережает развитие иммунодефицита.

3. У детей старшего возраста с медленным развитием ВИЧ-инфекции иммунопатологические сдвиги появляются ранее появления клинических симптомов и служат основанием к началу АРТ.

4. Динамика иммунологических показателей у детей, переведенных на АРТ, в основном положительная, быстрая. В редких случаях за улучшением может следовать ухудшение или нестабильность показателей, что может быть связано с наслоением таких внешних факторов, как интеркуррентные инфекции.

5. Иммунодефицит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, отличается от других вариантов приобретенных иммунодефицитов неизбежностью прогрессирования при отсутствии АРТ; ранним началом иммунологических изменений и дальнейшим их нарастанием при несоблюдении всех правил АРТ; возможностью восстановления CD4+-клеток при адекватно подобранном и правильно выполняемом лечении АРВ-препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция. // М.: Олимпия PRESS. - 2006.- 239 с.
2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция. Руководство для врачей.- С-Петербург, 2000. - 320 с.
3. Клинический протокол антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у детей. - МЗО Украины, 2004. - 64 с.
4. Марциновская В.А. Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями // Укр. мед. часопис.- 2006.- №1. - С.109-113.
5. Методические рекомендации по лабораторному мониторингу за ВИЧ-инфекцией и антиретровирусной терапией. - МЗО Украины, 2004. - 64 с.
6. Насибуллин Е.А., Бурлаченко В.П. // Современные представления об особенностях патогенеза ВИЧ-инфекции // Запорожский медицинский журнал.- 2005. - №5. - С.147.
7. Покровский В.В. с соавтор. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение.- М.: Медицина, 2000. - 489 с.
8. Соколов Е.И. Клиническая иммунология. Руководство для врачей.-М.: Медицина, 1999. - 269 с.
9. Юлиш Е.И. и соавт. Деякі особливості перебігу СНІД у дітей // ПАГ.- 2001. - №4. - С.84.

Поступила 26.12.2007г.

В.В. Белікова, О.В. Александров, Л.М. Боярська, І.В. Попова

Клініко-імунологічні зміни у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію

У статті наведені клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції у дітей Запорізького регіону. Проаналізовані імунологічні порушення та їх залежність від віку дітей та клінічної картини захворювання. Також пропонується ознайомлення з досвідом лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД, з використанням сучасних антиретровірусних препаратів.

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, імуносупресія, діти, антиретровірусна терапія*

V.V. Belikova, A.V. Aleksandrov, L.N. Boyarskaya, I.V. Popova

Clinical and immunological changes in children with HIV-infection

In the article the clinical peculiarities of HIV-infection in children of Zaporozhye region are presented. Immunologic violations and their dependence from the age of children and clinical picture are analyzed. We also propose to get acquainted with the experience of HIV-infected children treatment using modern antiretroviral preparations.

Key words: *HIV-infection, immunosuppression, children, antiretroviral therapy*

Сведения об авторах:

Беликова В.В., к.мед.н., врач-педиатр ОЦ ПБСПИД;
Александров А.В., главный врач ОЦ ПБСПИД;
Боярская Л.Н., к.мед.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПО ЗГМУ;
Попова И.В., врач-педиатр ОЦ ПБСПИД.

Адрес для переписки:

Александров Александр Владимирович, 69006, г. Запорожье, ул. Добролюбова, 23, ОЦ ПБСПИД.
Тел.: (0612) 236-83-05