

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© В.Н. Тимченко¹, Е.Б. Ястребова², О.В. Булина¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 50–54. doi: 10.17816/PED8150-54

Поступила в редакцию: 10.01.2017

Принята к печати: 09.02.2017

Под наблюдением находились 366 ВИЧ-инфицированных детей (В-23) и 350 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R-75), состоящих на диспансерном учете в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского городского центра СПИД. Абсолютное большинство детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией получают высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) (95,0 %) с высокой эффективностью (неопределяемая вирусная нагрузка, нормализация уровня CD4-лимфоцитов, отсутствие клинических проявлений). В структуре оппортунистических инфекций вирусные (герпесвирусные, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)) составили 40,0 %, бактериальные (бронхит, ангина, пиодермия, туберкулез легких) – 28,6 %, грибковые инфекции (кандидоз слизистой оболочки полости рта) и пневмоцистная пневмония – 31,4 %. Комплексная терапия (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая) ОРВИ у детей с В-23 и R-75 позволяет добиться в ранние сроки (в течение 4–5 сут) регресса основных симптомов острых респираторных заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; дети; ВААРТ; острые респираторные вирусные инфекции.

EFFECTIVE OF ANTIVIRAL THERAPY OF HIV INFECTION AND INTERCURRENT DISEASES IN CHILDREN

© V.N. Timchenko¹, E.B. Yastrebova², O.V. Bulina¹

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(1):50-54

Received: 10.01.2017

Accepted: 09.02.2017

The study included 366 HIV-infected children (under-23) and 350 children with perinatal contact with HIV infection (R-75), consisting on the dispensary account in the Department of motherhood and childhood of the Saint Petersburg city AIDS center. The vast majority of children with perinatal HIV receive HAART (95.0%) with high efficacy (undetectable viral load, normalization of CD4 lymphocytes, the absence of clinical manifestations). In the structure of opportunistic viral infections (herpes, respiratory infections) 40.0%, bacterial (bronchitis, tonsillitis, pyoderma, pulmonary tuberculosis) – 28.6%, fungal infections (candidiasis mucous membranes of the oral cavity) and *Pneumocystis pneumonia* – 31.4%. Complex therapy (etiologic, pathogenetic, symptomatic) acute respiratory viral infections in children with B-23 and R-75, allows us to achieve in the early stages (6 days treatment) of the regression of the main symptoms of acute respiratory diseases.

Keywords: HIV-infection; children; HAART; acute respiratory viral infections.

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в РФ на 31.12.2015 выявлено 1006388 ВИЧ-инфицированных людей, из них 9776 детей. С 1995 по 2015 г. в Санкт-Петербурге рождено 7436 детей с перинатальным контактом

по ВИЧ-инфекции (в 2012 г. — 751, в 2013 г. — 655, в 2014 г. — 659, в 2015 г. — 658 детей), из них 6358 детей сняты с учета в возрасте 18–24 мес., установлен диагноз «перинатальная ВИЧ-инфекция» 396 пациентам. В России за все годы наблюдения умерло 326 детей (4,0%) с ВИЧ-инфекцией на ста-

дии СПИДа, в Санкт-Петербурге — 16 детей (4,0%). Непосредственными причинами смерти в городе явились: пневмоцистная пневмония — 9 чел. (56,3%), генерализованная цитомегаловирусная инфекция — 5 чел. (31,3%), токсоплазмоз головного мозга — 1 чел. (6,2%), криптоспоридиоз — 1 чел. (6,2%) [6, 7].

У ВИЧ-инфицированных детей в случае поздней диагностики заболевания или при отсутствии проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) возрастают риски развития вторичных инфекций, в том числе с развитием тяжелых осложнений и летальными исходами [5, 7]. В структуре вторичной патологии у детей часто регистрируются поражения нервной системы различной этиологии (50–90 %), туберкулез (14–65 %), кандидоз слизистой полости рта (28–67 %), герпесвирусные инфекции (10–70 %), в том числе простой герпес — 3–5 % и Эпштейна–Барр вирусная инфекция — 2–5 %, хронический вирусный гепатит С — 5–22 % детей [2, 3]. Частота сопутствующих заболеваний на стадии СПИДа представлена следующим образом: поражения нервной системы — 80–90 %, поражения 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 % [4, 7].

С целью предотвращения быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей необходим комплексный подход — назначение высокоактивной антиретровирусной терапии и эффективное лечение оппортунистических заболеваний современными препаратами.

Цель исследования: изучить эффективность противовирусной терапии ВИЧ-инфекции и интеркуррентных вирусных заболеваний у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения материнства и детства Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Под наблюдением находились 366 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Возраст пациентов составил от 1 месяца до 17 лет, в среднем — $8,5 \pm 0,4$ года. Среди детей с ВИЧ-инфекцией мальчики составили 186 (50,8 %), девочки — 180 (49,2 %). Стадии ВИЧ-инфекции и иммунологические категории определялись согласно классификации CDC, 1993 [1]. По стадиям ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 2001) дети распределились сле-

дующим образом: стадия 2А — 4 (1,1 %), стадия 2Б — 10 (2,7 %), стадия 2В — 2 (0,5 %), стадия 3 — 176 (48,1 %), стадия 4А — 127 (34,7 %), стадия 4Б — 41 (11,2 %) и стадия 4В — 6 (1,7 %). ВААРТ получали 348 (95,0 %) пациентов.

Вирусологическое исследование (качественная ПЦР — определение вирусной ДНК в лимфоцитах и количественная ПЦР — определение РНК-вируса иммунодефицита человека в плазме) проводилось с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы Roche — Amplicor HIV-1 Monitor test.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При перинатальной ВИЧ-инфекции основными клиническими проявлениями явились: персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) у 223 чел. (60,9 %), дерматит — у 150 чел. (41,0 %), гепатомегалия — у 143 чел. (39,1 %), рецидивирующие ОРВИ — у 124 чел. (33,9 %), гипотрофия — у 106 чел. (29,0 %), кандидоз кожи и слизистых оболочек — у 93 чел. (25,4 %), спленомегалия — у 90 чел. (24,6 %), тромбоцитопения — у 88 чел. (24,0 %) и задержка нервно-психического развития — у 85 чел. (23,2 %).

Из 366 обследованных ВИЧ-инфицированных детей в 2015 г. у 35 (9,6 %) диагностированы вторичные инфекции, в 2014 г. — у 31 чел. (9,2 %) и в 2013 г. — у 32 чел. (9,5 %). В 2013 г. преобладали бактериальные инфекции (43,7 %) за счет туберкулеза (25,0 %), в 2014 г. увеличилась доля герпесвирусных инфекций, что привело к превалированию вирусных инфекций (45,1 %). В 2014 г. возросла доля грибковых инфекций (29,0 %) за счет выявления кандидоза слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных детей. В 2015 г. из вторичных инфекций лидирующее положение сохранили вирусные инфекции (в большей степени за счет регистрации ОРВИ) — у 14 (40,0 %). Доля грибковых заболеваний не претерпела значительных изменений по сравнению с 2014 г. — 11 чел. (31,4 %). Уменьшился вклад бактериальных инфекций — 10 чел. (28,6 %) ввиду отсутствия выявленных новых случаев туберкулеза в городе у ВИЧ-инфицированных детей.

По клиническим, иммунологическим и вирусологическим показаниям ВААРТ назначена

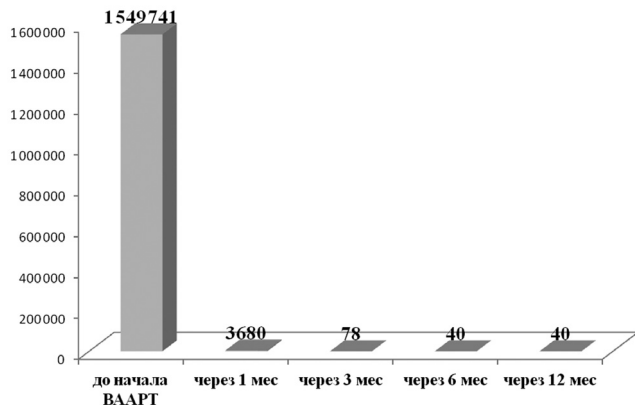


Рис. 1. Динамика РНК ВИЧ в крови на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии у детей, коп/мл, $n = 150$

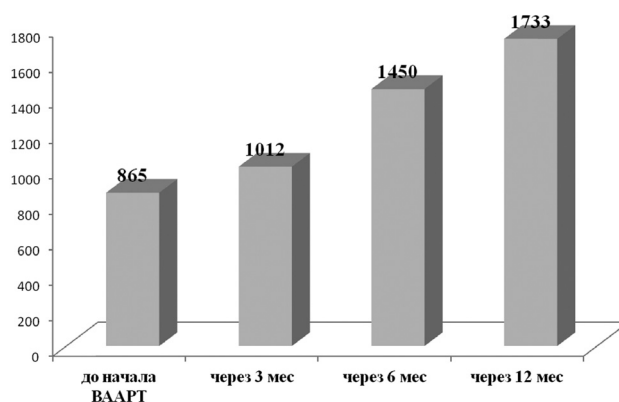


Рис. 2. Динамика CD4-лимфоцитов на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии у детей, кл/мл, $n = 150$

348 чел. (95,0 %). На первом году жизни ВААРТ начали получать 122 чел. (35,0 %), в возрасте 1–3 лет — 192 чел. (55,2 %), старше 3 лет — 34 чел. (9,8 %). Проанализирована эффективность ВААРТ у 150 детей первых двух лет жизни. Средний возраст начала ВААРТ составил $10,0 \pm 6,5$ месяца. Основная схема ВААРТ в этой группе детей включала в себя абакавир (зиаген), ламивудин (эпивир), лопинавир/ритонавир (калетра) и назначена 105 детям (72,0 %). Всем детям перед назначением абакавира проведен тест на гиперчувствительность (HLA B*5701). В свою очередь, 5 детей (3,3 %) получают комбинацию препаратов диданозин (видекс), ламивудин (эпивир), лопинавир/ритонавир (калетра) и 37 детей (24,7 %) — зидовудин (ретровир), ламивудин (эпивир), лопинавир/ритонавир (калетра). Динамика показателей РНК ВИЧ и уровня CD4-лимфоцитов в крови на фоне ВААРТ у детей представлена на рис. 1, 2.

Среди 350 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции повторные эпизоды ОРВИ на 1-м году жизни зарегистрированы в 14,0 % случаев. В свою очередь, у детей с ВИЧ-инфекцией в этом же возрасте ОРВИ встречались в 19,8 % ($p > 0,05$). Врожденная цитомегаловирусная инфекция отмечалась на 1-м году жизни у 6,0 % детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и у 12,5 % детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией ($p < 0,05$). С целью верификации ОРВИ использован иммунофлюоресцентный экспресс-метод диагностики — выявление антигена вируса в мазках-отпечатках из носоглотки. Этиология установлена у 86,3 % больных (рис. 3).

В свою очередь, с целью установления структуры популяции вирусов гриппа, циркулирующих у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и перинатальной ВИЧ-инфекцией, изучено 17 изолятов в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг.

и 15 изолятов в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. Установлено, что в сезоне 2013–2014 гг. вирус гриппа A(H1N1)pdm09 выявлен у 2 чел. (11,8 %), A(H3N2) — у 14 чел. (82,3 %) и вирус гриппа B — у 1 чел. (5,9 %). В сезоне 2014–2015 гг. вирус гриппа A(H1N1)pdm09 определялся у 1 чел. (6,7 %), A(H3N2) — у 5 чел. (33,3 %) и вирус гриппа B — у 9 чел. (60,0 %). У 51 чел. (22 чел. с B-23 и 29 чел. с R-75) первого года жизни при средне-тяжелой форме ОРВИ проводили комплексную этиопатогенетическую и симптоматическую терапию. Все дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией получали ВААРТ (в соответствии с протоколом «Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей», Национальные клинические рекомендации, МЗ РФ, 2013) [1]. В качестве противовирусного средства при терапии ОРВИ использовали человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий виферон (Viferon, фирма-производитель ООО «Ферон», Россия). Виферон назначали 2 раза в сутки в течение 5 дней. Контрольную группу составили 50 детей первого года жизни (19 чел. с B-23, 31 чел. с R-75), получившие патогенетическое и симптоматическое лечение. Длительность клинических симптомов и вирусологической ак-

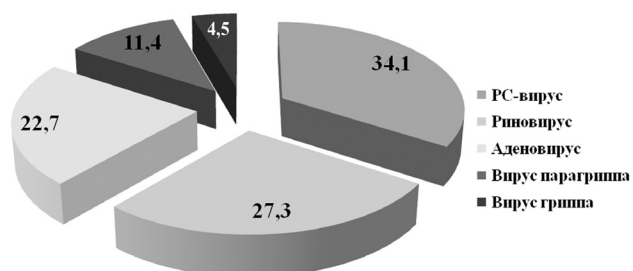


Рис. 3. Этиологическая расшифровка острой респираторной вирусной инфекции у детей, %

Таблица 1

Клинико-лабораторная эффективность терапии вифероном острой респираторной вирусной инфекции у детей, больных ВИЧ-инфекцией и с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции ($M \pm m$)

Длительность синдромов, сут	Характеристика терапии		
	Базисная терапия + виферон		Базисная терапия
	Дети с В-23 $n = 22$	Дети с R-75 $n = 29$	Контрольная группа (В-23 + R-75) $n = 50$
Лихорадка	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,5	6,0 ± 0,3*
Интоксикация	4,4 ± 0,4	4,3 ± 0,3	7,3 ± 0,2*
Катаральное воспаление	6,3 ± 0,4	6,3 ± 0,5	8,1 ± 0,5*
Выявление в назальных секретах методом ПЦР ДНК/РНК респираторных вирусов	7,3 ± 0,3	7,2 ± 0,4	14,3 ± 0,3*

Примечание: * достоверность различий, $p < 0,05$

тивности в различных исследуемых группах при ОРВИ представлена в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время абсолютное большинство детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией получают ВААРТ (95,0 %) с высокой эффективностью (неопределяемая вирусная нагрузка, нормализация уровня CD4-лимфоцитов, отсутствие клинических проявлений), что обуславливает существенное снижение частоты регистрации оппортунистических инфекций (2013–2015 гг. — 9,5 %). В структуре вторичной патологии лидирующие позиции занимают ОРВИ и герпесвирусные инфекции (40,0 %). В этиологической структуре ОРВИ у детей раннего возраста с перинатальной ВИЧ-инфекцией и перинатальным контактом преобладают риновирусы (34,1 %) и аденовирусы (27,3 %). В структуре гриппа в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. ведущая роль принадлежала вирусу гриппа А(Н3N2) (82,3 %), в сезоне 2014–2015 гг. — вирусу гриппа В (60,0 %). Комплексная современная терапия сопутствующих респираторных вирусных инфекций у детей с В-23 и R-75 при использовании человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b (виферон суппозитории ректальные) позволяет добиться быстрого клинико-лабораторного выздоровления (в течение 4–5 сут).

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков / Национальная ассоциация вирусологов. — М., 2013. — 16 с. [National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV infection in children and adolescents. National Association of Virology. Moscow; 2013. P. 16. (In Russ.)]
2. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Булина О.В. Опыт лечения хронического вирусного гепатита С у детей, рожденных ВИЧ-положительными женщинами // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 45–49. [Timchenko VN, Arkhipov AYu, Bulina OV. Experience in the treatment of chronic viral hepatitis C in children born to HIV-positive women. *Children's infections*. 2015;14(4):45-49. (In Russ.)]
3. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Джангавидзе Н.Д. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4. — № 4. — С. 80–87. [Timchenko VN, Arkhipova YuA, Dgangavadze ND. The clinical-epidemiological features of HIV-infection for the children of first-year of life. *HIV-infection and Immunosuppressions*. 2012;4(4):80-87. (In Russ.)]
4. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., и др. Особенности физического развития детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-положительными женщинами // Педиатр. — 2010. — Т. 1. — № 2. — С. 97–101. [Timchenko VN, Arkhipova YuA. The features of physical development of first-year infants born to HIV-positive women. *Pediatr*. 2010;1(2):97-101. (In Russ.)]
5. Ястребова Е.Б., Рахманова А.Г., Курильская М.Б., и др. Перинатальная ВИЧ-инфекция у детей Санкт-Петербурга (клиника, диагностика, лечение) // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С. 27–31. [Yastrebova EB, Rakhmanova AG, Kurilskaya MB, et al. Perinatal HIV-infection for the children of Saint Petersburg (clinic, diagnostics, treatment). *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2006;(6):27-31. (In Russ.)]
6. Ястребова Е.Б., Рахманова А.Г., Щербук Ю.А. Пути передачи ВИЧ как факторы риска прогрессирования заболевания у детей // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10. — № 4. — С. 14–17. [Yastrebova EB,

- Rakhmanova AG, Shcherbuk YuA. Ways of transmission of HIV as risk of progress of disease factors for children. *Detskie infekcii*. 2011;10(4)14-17. (In Russ.)]
7. Ястребова Е.Б., Самарина А.В. Анализ клинико-эпидемиологических характеристик ВИЧ-инфицированных детей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6. — № 2. — С. 74–79. [Yastrebova EB, Samarina AV. Analysis of clinical-epidemiological descriptions of the HIV-infected children in Saint Petersburg. *HIV-infection and Immunosuppressions*. 2014;6(2)74-79. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Елена Борисовна Ястребова — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры социально-значимых инфекций. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.

Оксана Владимировна Булина — канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: detinfection@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children in the name of M. G. Danilevich. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Elena B. Yastrebova — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: elena_yastrebova@inbox.ru.

Oksana V. Bulina — MD, PhD, Associate Professor. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: detinfection@mail.ru.