

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Ким О.В., Абдужабаров З.М., Шамсиев Ф.С.

Ташкентский институт усовершенствования врачей.

✓ Резюме,

Проведено проспективное когортное исследование и исследование по принципу "случай-контроль" (продольное) в отделении детей с иммунодефицитными состояниями. Все ВИЧ-инфицированные дети были рандомизированы по возрасту, пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммуносупрессии и репликативной активности вируса.

Обнаружены высокие титры к вирусам (*virus herpes simplex-1*, *cytomegalovirus*) и бактериям (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*).

Спектр ОИ у детей с ВИЧ/СПИД характеризуется "айсберговым" типом носительства и определяется возрастом и неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, особенно в отношении социально значимых заболеваний (ТБ), а также доказывает целесообразность выработки стратегий, направленных на максимально раннее их выявление и профилактику, в том числе вакцинацию против заболеваний, вероятность заражения которыми повышена у иммунокомпрометированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, распространенность, оппортунистическая инфекция.

ОИВ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ БОЛАЛАРДА ОППОРТУНИСТИК ИНФЕКЦИЯЛАРНИНГ ТАРҚАЛГАНЛИГИ

Ким О.В., Абдужабаров З.М., Шамсиев Ф.С.

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти.

✓ Резюме

Болаларда иммунодефицит ҳолатлар бўлимида проспектив когорт ва (кўндаланг) "случай-контроль" принципа асосан текширув ўтказилди. Барча ВИЧ-инфицированган болалар ёшига, юқиш йўлига, касаллик босқичига, иммуносупрессия оғирлиги даражаси ва вируслар репликатив фаолиятига кўра ажратилди.

Юқори титрда вирус (*virus herpes simplex-1*, *cytomegalovirus*) ва бактериялар (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*) аниқланди.

Ножўя эпидемиологик ҳолат, асосан изжитимой муҳим касалликларга (ТБ) нисбатан ВИЧ-инфицированган болаларда ОИ "айсберг" шаклида ташувчанлик характерланади. Бу эса касаллик юқиш хавфи юқори бўлган болаларда касалликни эрта аниқлаш, олдини олиш, касалликларга қарши вакцинация стратегиясини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқлигини исботлайди.

Калит сўзлар: ОИВ инфекцияси, болалар, тарққалиши, оппортунистик инфекция.

THE PREVALENCE OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS AMONG HIV-INFECTED CHILDREN

Kim O. V., Abdujabarov Z. M., Shamsiev F. S.

Tashkent Institute of advanced medical education.

✓ Resume

A prospective cohort study and a case-control (longitudinal) study were conducted in the Department of children with immunodeficiency States. All HIV-infected children were randomized by age, pathway of infection, stage of disease, severity of immunosuppression and virus replication activity.

High titers to viruses (*virus herpes simplex-1*, *cytomegalovirus*) and bacteria (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*) were detected.

The spectrum of OI in children with HIV / AIDS is characterized by an "iceberg" type of carrier and is determined by age and the unfavorable epidemiological situation, especially in relation to socially significant diseases (TB), and also proves the feasibility of developing strategies aimed at their earliest detection and prevention, including vaccination against diseases, the probability of infection which is increased in immunocompromised patients.

Key words: HIV infection, children, prevalence, opportunistic infection.

Актуальность

Изучение ВИЧ-инфекции определяется её повсеместной встречаемостью, высокими темпами распространения, невероятной изменчивостью вируса, длительной активностью источника инфекции, существенным влиянием на эпидемиологическое развитие других социально значимых заболеваний, дорогостоящим лечением, отсутствием до настоящего времени средств специфической профилактики, крайне высокой летальностью и тяжелейшими социально-экономическими последствиями [1, 3, 4, 7].

Зарубежными и отечественными авторами внесён значительный вклад в изучение молекулярной биологии ВИЧ, эпидемиологических особенностей распространения ВИЧ-инфекции в мире, особенностей диагностики заболевания, выработаны основные принципы инициирования АРВТ, изучены эффективность различных схем и спектр нежелательных реакций, возникающих после приема антиретровирусных препаратов, многочисленные лекарственные взаимодействия при лечении ОИ [2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11].

Однако многие аспекты патогенеза и клинического течения ВИЧ-инфекции у детей в зависимости от различных факторов нуждаются в дальнейшем углубленном изучении. Неясна роль различных оппортунистических инфекций (ОИ) в степени угнетения иммунной системы и развития неблагоприятных исходов.

Исходя из актуальности, была поставлена цель - изучить спектр наиболее часто встречающихся ОИ у ВИЧ-инфицированных детей.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование и исследование по принципу "случай-контроль" (продольное) в отделении детей с иммунодефицитными состояниями Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Объектом исследования были ВИЧ-инфицированные дети.

Все ВИЧ-инфицированные дети были рандомизированы по возрасту, пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммуносупрессии и репликативной активности вируса. С целью выявления прогностических факторов, определяющих конкретный исход заболевания, оценивался прогноз естественного течения заболевания (natural course) в отсутствие медицинского вмешательства.

Общеклинические методы исследования: изучение анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, серологические и инструментальные методы.

Специфические методы исследования. Абсолютное количество субпопуляции Т-лимфоцитов - Т-хелперов CD4⁺ определялось с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии с использованием диагностических наборов "Partec IVD"; выявление провирусной ДНК ВИЧ-1 в плазме проводилось методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме "реального времени" с использованием наборов реагентов "АмплиСенсУ ДНК-ВИЧ-FRT"; количественное определение РНК ВИЧ-1 в плазме ("вирусная нагрузка") проводилось методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме "реального времени" с использованием наборов реагентов "АмплиСенсУ ВИЧ-Монитор-FRT" при помощи прибора "Rotor-Gene" 6000 ("Corbett Research", Австралия) на базе клинической лаборатории Республиканского центра по борьбе со СПИД.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории НДЦ "Immunogen test" при Институте иммунологии АН РУз.

Диагностика туберкулеза включала в себя оценку клинических симптомов, рентгенологическую, туберкулино- и лабораторную диагностику. Все дети были проконсультированы к.м.н., главным фтизиопедиатром МЗ РУз, зав. детским отделением РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии Абсадиковой Ф.Т., после чего выставлялся окончательный диагноз.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с помощью программы Excel пакета MS OFFICE и программы STATISTICA 6. Достоверность различий количественных данных рассчитывали методом Вилкоксона

для несвязанных диапазонов и критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений применялся точный критерий Фишера-Ирвина. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Поскольку ОИ являются маркерами иммунологического неблагополучия иммунокомпрометированных лиц, а их развитие и течение в немалой степени определяются эпидемиологической обстановкой, чрезвычайно важно изучение их характерного спектра для оптимального использования ресурсов и реалистичного подхода к разработке медико-социальных программ в этой области.

Т.к. главной особенностью ОИ является возможность существования их в активной и "спящей" (латентной) форме, для изучения их спектра, помимо изучения клинических проявлений, использовалось определение антител к их возбудителям.

Результат и обсуждение

Обнаружены высокие титры к вирусам (virusher-pessimplex-1, cytomegalovirus) и бактериям (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*) (рис.1, 2, 3, 4), что еще раз доказывает факт персистенции в организме ребенка большого числа возбудителей ОИ и высокого риска их реактивации на фоне выраженной иммуносупрессии, что также является фактором высокого риска неблагоприятного исхода. При этом токсоплазмоз, как антител к возбудителю, так и клинически выраженных форм, обнаружено не было, что объясняется редким содержанием в семьях кошек, которые являются окончательным хозяином токсоплазмы и главным резервуаром инфекции для человека.

Следует обратить внимание, что у детей в возрасте <12 месяцев не отмечалось клинически выраженных форм герпетических инфекций, в то время как уровни антител Ig класса G к ВПГ-1 и ЦМВ были предельно высокими. Однако с возрастом частота клинических проявлений вышеуказанных инфекций значительно нарастала. Так, например, частота клинических проявлений инфекции, вызванной ВПГ-1, составляла у детей 12-35 месяцев - 3,74%, 36-59 месяцев - 5,22%, ≥60 месяцев - 13,98%.

Инфекции, вызванные *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma pneumoniae*, часто протекали в острой или хронической форме и проявлялись поражением органов дыхательной системы - бронхитами, очаговыми пневмониями, и подтверждались наличием антител к возбудителям.

Особую актуальность в детской популяции приобретает инфицированность детей с ВИЧ *Mycobacterium tuberculosis*, которая вносит значительный вклад в структуру заболеваемости и летальности ВИЧ-инфицированных детей. В когорте ВИЧ-инфицированных детей заболеваемость ТБ достигала 69,54% и нарастала с возрастом. Так, ТБ внутригрудных лимфатических узлов у детей <12 месяцев регистрировался в 5,26% случаев, 12-35 месяцев - 4,67%, 36-59 месяцев - 11,3%, а у детей ≥60 месяцев - в 23,66% случаев, что свидетельствует о необходимости поиска актуальных стратегий по раннему выявлению, лечению и профилактике ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Наиболее часто встречающейся нозологической единицей, вызванной грибковой инфекцией у детей

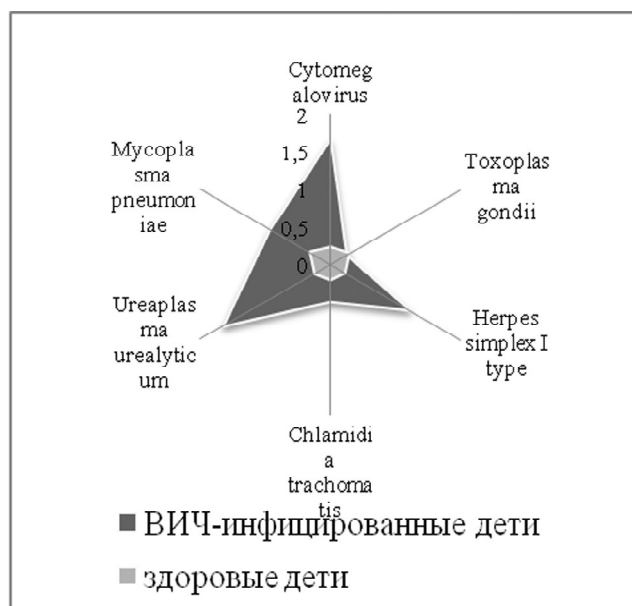


Рис. 1. Титры антител класса G к различным возбудителям у детей до 12 месяцев

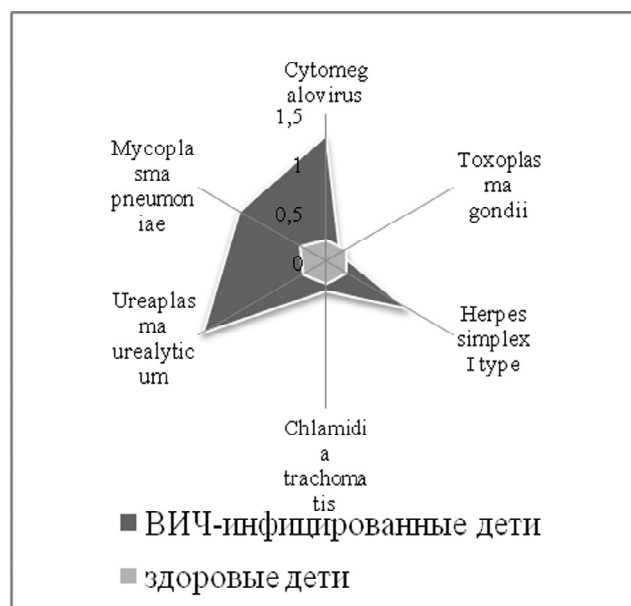


Рис. 2. Титры антител класса G к различным возбудителям у детей 12-35 месяцев

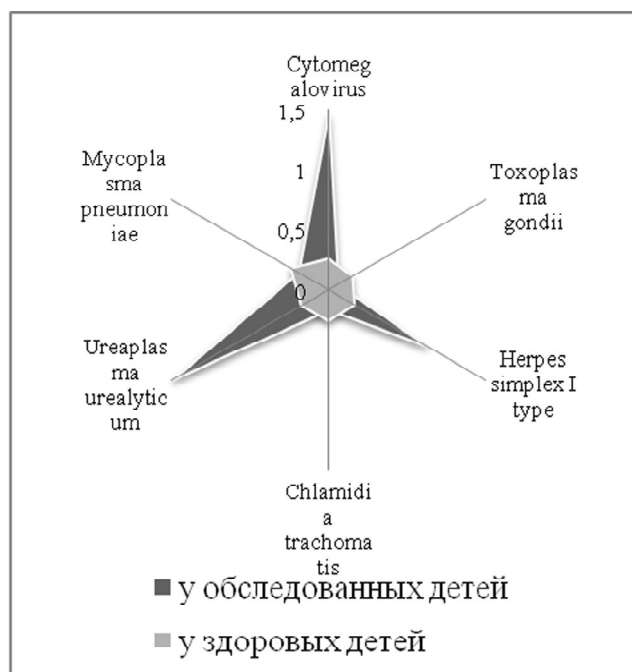


Рис. 3. Титры антител класса G к различным возбудителям у детей 36-59 месяцев

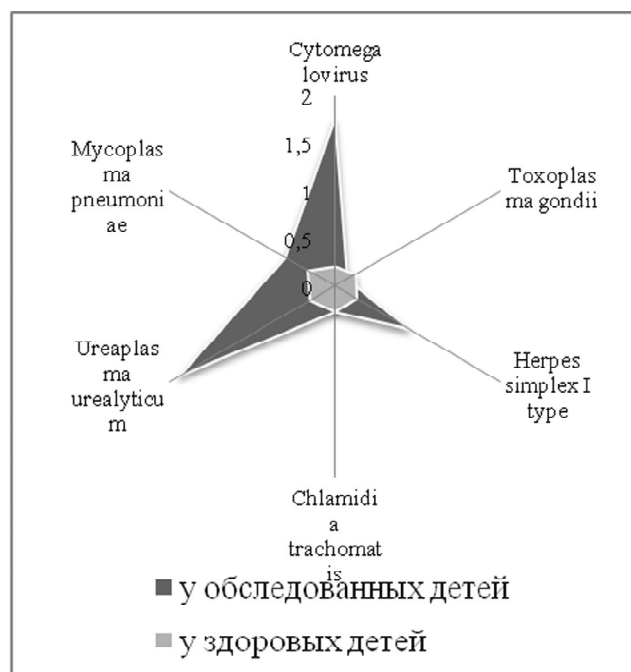


Рис. 4. Титры антител класса G к различным возбудителям у детей ≥60 месяцев

всех возрастных групп, был персистирующий оральный кандидоз.

Частота встречаемости парентеральных вирусных гепатитов была стабильно высокой во всех возрастных группах и составляла 15,79%, 16,82%, 20,87%, 23,66% по гепатиту С; 5,26%, 5,61%, 5,22%, 2,15% по гепатиту В у детей <12 месяцев, 12-35, 36-59, ≥60 месяцев соответственно. Учитывая общность путей передачи вирусных гепатитов и ВИЧ, неудивительна высокая их частота в изученной популяции ВИЧ-инфицированных детей.

Таким образом, спектр ОИ у детей с ВИЧ/СПИД характеризуется "айсберговым" типом носительства и определяется возрастом и неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, особенно в отношении со-

циально значимых заболеваний (ТБ) (рис. 5), а также доказывает целесообразность выработки стратегий, направленных на максимально раннее их выявление и профилактику, в том числе вакцинацию против заболеваний, вероятность заражения которыми повышена у иммунокомпрометированных пациентов.

Выводы

На исходы, характеризующиеся бимодальной зависимостью от возраста и сроков инфицирования, и тяжесть течения ВИЧ-инфекции у детей, независимо от пути инфицирования, оказывают выраженное влияние оппортунистические и ко-инфекции, спектр которых имеет региональные особенности.

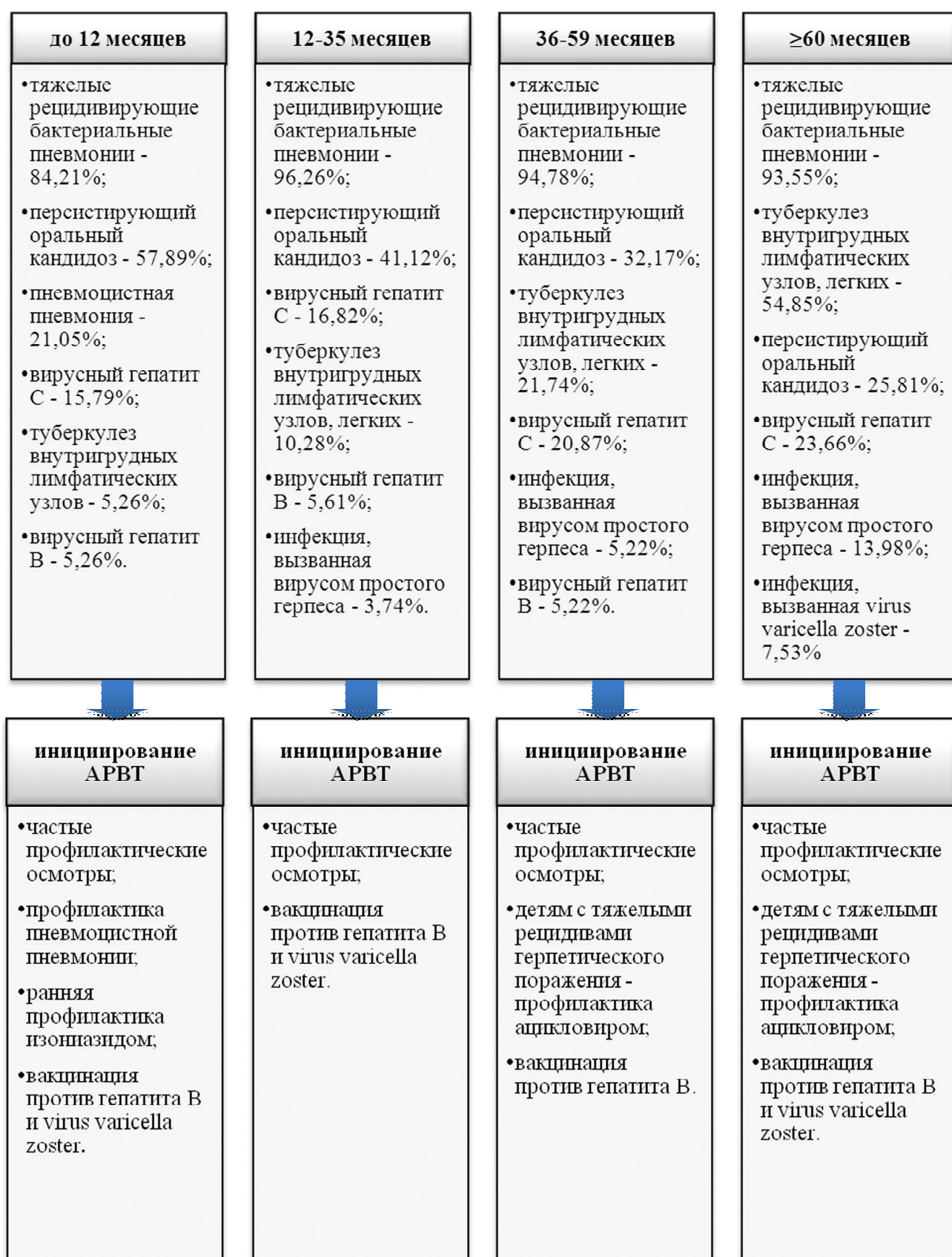


Рис. 5. Спектр наиболее часто встречающихся ОИ у детей различных возрастных групп

Отличительной особенностью спектра оппортунистических и ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных детей является высокая частота тяжелых рецидивирующих бактериальных пневмоний (у детей до 12 меся-

цев - 84,21%, 12-35 месяцев - 96,26%, 36-59 месяцев - 94,78%, ≥60 месяцев - 93,55%), убывающая с возраст-
 том частота персистирующего орального кандидоза (у детей до 12 месяцев - 57,89%, 12-35 месяцев -

41,12%, 36-59 месяцев - 32,17%, ≥60 месяцев - 25,81%), и, напротив, нарастающая - частота туберкулеза (у детей до 12 месяцев - 5,26%, 12-35 месяцев - 10,28%, 36-59 месяцев - 21,74%, ≥60 месяцев - 54,85%) и вирусного гепатита С (у детей до 12 месяцев - 15,79%, 12-35 месяцев - 16,82%, 36-59 месяцев - 20,87%, ≥60 месяцев - 23,66%). У детей до 12 месяцев большой вклад в прогрессирование заболевания вносит ПЦП (21,05%), а у детей ≥60 месяцев - инфекция, вызванная ВПГ-1 (13,98%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Атабеков Н.С. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Узбекистане // Сборник материалов научно-практической конференции "Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции". - Ташкент, 1-2 декабря 2010. - С.12-13.
2. Барглетт Д., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. - М.: Р. Валент., 2010. - 490 с.
3. Вартанян Ф.Е., Шаховский К.П. Туберкулез, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - № 4. - С.42-44.
4. Залялиева М.В. Генетические и иммунологические особенности ВИЧ-1 инфекции в Узбекистане / М.В. Залялиева, Р.М. Рузубакиев. - Т.: O'zbekiston milliy ensiklopediyasi, 2010. - 112 с.
5. Камилов А.И., Субханова Н.Р., Агзамходжаева Н.С. Факторы риска и особенности течения ВИЧ-инфекции у детей. Педиатрия, Ташкент. 2006. № 1. С.64-68.
6. Петрова А.Г., Смирнова С.В., Шугаева С.Н., Москалева Е.В. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией//Сибирский медицинский журнал. - 2008. - Том 23. - № 3. -С. 26-30.
7. Покровский В.В. Организация фтизиатрической помощи / В. В. Покровский, О. П. Фролова, А. В. Кравченко. - М., 2002. - 39 с.
8. Berenguer J et al. Characteristics and outcomes of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. Apr. 1, 2008; 47: 422 - 428.
9. Coovadia A. et al. Reuse of Nevirapine in Exposed HIV-Infected Children After Protease Inhibitor Based Viral Suppression: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2010; 304(10):1082-1090.
10. Puls R. et al. Efavirenz versus Boosted Atazanavir or Zidovudine and Abacavir in Antiretroviral Treatment-Naive, HIV-Infected Subjects: Week 48 Data from the Altair Study. Clin Infect Dis. 2010 Oct 1;51(7):855-64.
11. Buchacz K. et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: A cohort study. AIDS 2010 Jun 19; 24:1549.

Поступила 21.02. 2019