



«Центр клинического наставничества» по ВИЧ

модуль 5: Особенности спектра вторичных заболеваний и их клинического течения у детей с ВИЧ-инфекцией.

Клинический пример ID 37 (18 сессия) Алматы
ГЦ

Трумова

Жанна Зиापеденовна,

д.м.н., координатор проекта

Особенности иммунной системы

- У детей иммунный ответ слабее, чем у взрослых
- ИС дозревает до уровня взрослых в течение первых 6-9 лет ребенка
- Проницаемость слизистых выше, особенно у недоношенных
- Уровень защитных АТ низкий
- Незрелая ИС новорожденного не способна подавить репродукцию ВИЧ и защитить от ОИ
- Секреторные IgA у новорожденных отсутствуют и появляются к 2 нед и достигают показателей взрослого к 6-8 годам
- При их недостатке патогенные бактерии прочнее закрепляются на эпителии слизистых оболочек
- Хемотаксис моноцитов/нейтрофилов в очаг инфекции замедлен (н – только к 2-х летнему возрасту)
- Организм ребенка прежде не сталкивался с АГ и замедлена выработка АТ

Симптомы и проявления ВИЧ-инфекции

Специфичность для ВИЧ	Симптомы/состояния/заболевания
<i>Часто наблюдаются как у ВИЧ+ так и у НЕ инфицированных детей</i>	<ul style="list-style-type: none">Хронический рецидивирующий отит- хроническая рецидивирующая диарея- нарушение физического развития (замедление роста, потеря или нарушение прибавки веса)
Часто наблюдаются у ВИЧ+, <i>реже - у НЕ инфицированных детей</i>	<ul style="list-style-type: none">Рец тяжелые бактериальные инфекции- рецидивирующий стоматитХронический сиалоаденит- ПГЛ- гепатомегалия, спленомегалия- неврологические нарушения- Герпес Зостер - Дерматиты
Специфичны для ВИЧ+ детей	<ul style="list-style-type: none">- ПЦП- Кандидоз пищевода- ЛИП/ЛЛГ- герпес Зостер- саркома Капоши (старшего возраста)

Симптомы и проявления ВИЧ-инфекции

- Быстрое прогрессирование наблюдается у 20% детей
- Первые признаки болезни у них появляются в 3-9 месяцев
- **Характерно**: снижение темпов физического развития, низкие прибавки веса и роста, увеличение л/у, увеличение печени и селезенки, частые инфекции ВДП и др.
- При отсутствии АРТ – летальный исход (в первые 2 гж)
- **ПГЛ**: у 90-100% детей с ВИЧ
- **Бактериальные инфекции**: тяжелые, относят к ОИ. Часто: хр гн отит, гн поражения кожи на фоне дерматита и экземы, пневмония, ГЭК, менингит, остеомиелит, сепсис
- **ПЦП**: часто на 1 году жизни, до 6 мес, Риск летального исхода – 40-70%.
- **Кандидоз**: 2 место. Поражения кожи, слизистых, глотки, пищевода

Симптомы и проявления ВИЧ-инфекции

- **Синдром истощения** включает:

- Стойкая **потеря массы тела** > 10%

- Хроническая **диарея** – не менее чем 2-х кр жидкий стул ежедневно в течение 30 дней

- **Лихорадка** > 30 дней с большими колебаниями или постоянная

- Поражения ЦНС - > половины детей, ВЭнцефалопатия-задержка роста и развития мозга, утрата навыков и задержка НПР

- паротит – у 20%, часто сочетается с ПГЛ и ЛИП

- Частые поражения кожи и слизистых

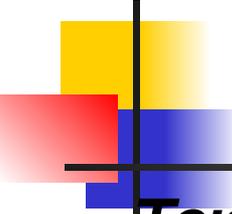
- Опухоли – реже, чем у взрослых

ФАКТОРЫ И ПРИЗНАКИ БЫСТРОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВИЧ У ДЕТЕЙ

- Внутриутробная гипотрофия
- Недоношенность
- Симптомы при рождении
- +ПЦР ДНК/РНК ВИЧ при рождении
- Высокая ВН
- ЦМВИ в первые 6 месяцев жизни
- Раннее развитие ОИ
- Ранняя прогрессирующая неврологическая симптоматика
- Нарушение физического и психомоторного развития
- Раннее начало диареи
- Развитие истощения

ВИЧ-инфекция у подростков

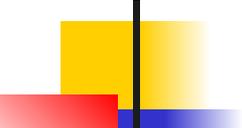
- Течение ВИЧ уже как у взрослых
- Инкубация от 2-3 недель до 3-6 месяцев
- Затем у 50-90% подростков появляются симптомы
- **Острой ВИЧ-инфекции:**
- Лихорадка (96%)
- Лимфаденопатия (74%)
- Фарингит (70%)
- Эритематозно-макулопапулезная сыпь на лице, туловище, иногда на конечностях (70%)
- Миалгии или артралгии (54%).
- Диагностика в острой фазе возможна – ПЦР РНК ВИЧ или АГ p24.
- АТ еще могут не наработаться: у 90-95% в первые 3 месяца после заражения, у 5-9% - ч/з 6 месяцев, 0,5-1% - позже.



Некоторые данные по статистике ОЗ

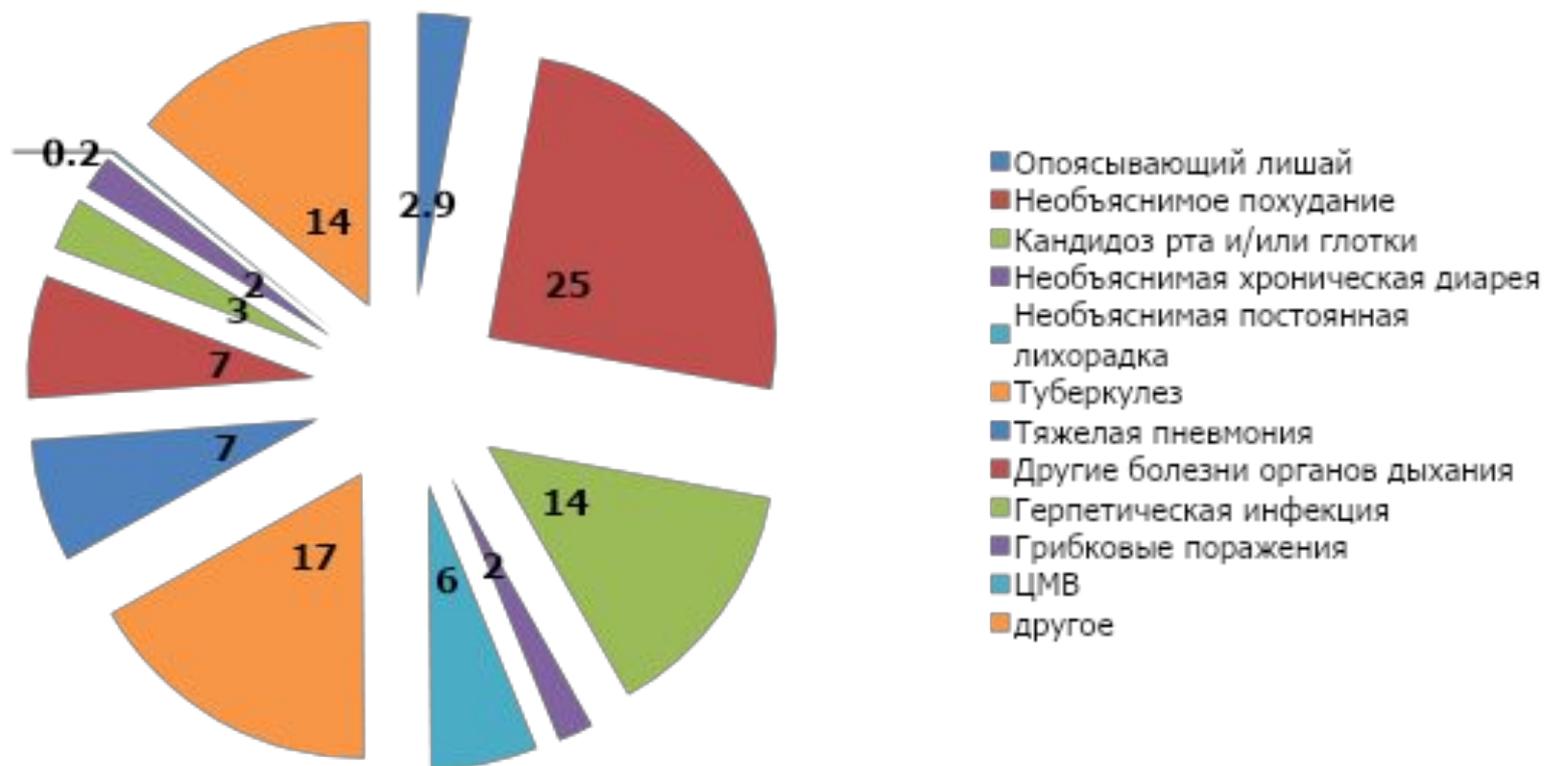
- **Токсоплазмоз** – у 18-20% больных на поздних стадиях
- **ПЦП** – в странах Западной Европы и Северной Америки – у 80% больных, с уровнем смертности до 25%
- **Туберкулез** – основная причина заболеваемости и смерти до 50% больных
- **Кандидоз** – «лидер» по поражениям
- **Важно!** Значительную часть ОЗ составляют **«НЕРАСШИФРОВАННЫЕ»** вторичные заболевания (22,4%)!
- *Источник: Покровский В.В., Ермак Т.Н. ВИЧ-инфекция. Оппортунистические (вторичные) поражения у больных ВИЧ-инфекцией. Москва, 2015г. С 41-45.*

К.Хоффман (Christian Hoffmann) и Юргена К. Рокштро (Jürgen K. Rockstroh) Таблица 1: *Пороговые значения уровня клеток CD4, выше которых развитие определенных СПИД-ассоциированных заболеваний является маловероятным.*



Пороговое значение	Саркома Капоши, туберкулез легких, герпес зостер, бактериальная пневмония, лимфома
< 250/мкл	ПЦП, кандидозный эзофагит, ПМЛ, ВПГ-инфекция
< 100/мкл	Токсоплазмоз головного мозга, ВИЧ-энцефалопатия, криптококкоз, милиарный туберкулез
< 50/мкл	ЦМВ-ретинит, атипичный микобактериоз

Удельный вес ВИЧ-ассоциированных заболеваний на 01.05.2016



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. В.Н. Тимченко. Ж ИС, 2013, Том 5, № 1

- Вертикальная экспозиция ВИЧ происходит в период функциональной незрелости иммунной системы ребенка [7, 8], что приводит к преждевременной активации иммунной системы и развитию аутоиммунных, лимфопролиферативных и других иммунопатологических процессов.
- Одними из первых признаков инфицирования являются **анемия, лейкопения** [9] или **умеренный лейкоцитоз** за счет лимфоцитоза [10], **тромбоцитопения**, повышение сывороточных **трансаминаз, гипергаммаглобулинемия** [9].
- Среди лабораторных **предикторов неблагоприятного течения перинатальной ВИЧ-инфекции на первом году жизни** ребенка наиболее значимы **анемия, тромбоцитопения, лимфопения, ускоренная СОЭ**
- У детей **отсутствует прямая корреляция** между **снижением** содержания **CD4**-клеток и развитием **стадии** заболевания [14].
- дети ВИЧ-позитивных женщин в достаточно высоком проценте случаев инфицированы возбудителями хронических вирусных гепатитов В и С, цитомегаловирусом (ЦМВ) [16].
- **Возможно, ЦМВ является фактором, влияющим на передачу ВИЧ от матери к ребенку** [17].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. В.Н. Тимченко. Ж ИС, 2013, Том 5, № 1

- Обследовано 156 детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами.
- 1 группу составили **58 детей** с подтвержденным диагнозом **ВИЧ-инфекции**, из них 25 недоношенных детей. 2 группа - 98 неинфицированных ВИЧ, из них 25 недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 30–37 недель.
- ВИЧ-позитивных детей демонстрировали более **низкий уровень НВ** по сравнению с ВИЧ-негативных детей ($p < 0,001$), относительного содержания лимфоцитов ($p < 0,05$), но более высокий уровень эозинофилов ($p = 0,000000$) и моноцитов ($p < 0,001$).
- Количество копий **РНК** у ВИЧ+ детей составило 400–10000000 (**1061781,0 ± 194733,1**). После назначения АРТ – средний возраст начала терапии 7,9 ± 0,7 мес. – отмечено уменьшение количества копий РНК в крови у ВИЧ-позитивных детей с 2976444 (ср.п) до 4927 к/мл.
- Выводы
- 1. В периферической крови у детей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией отмечен более **низкий уровень гемоглобина**, более **низкие значения цветового показателя**, относительного содержания **лимфоцитов**, но более высокий уровень эозинофилов и моноцитов по сравнению с результатами анализа крови ВИЧ-негативных детей.
- 2. У ВИЧ-позитивных детей первого года жизни установлено уменьшение количества копий РНК ВИЧ и увеличение значений иммунорегуляторного индекса в результате назначения АРТ. от $0,60 \pm 0,10$ до $1,14 \pm 0,21$ ($p < 0,05$)

Довнар-Запольская О.Н., Нициевская А.И., Данилова Д.С.. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОТВЕТ НА АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. Ж ИС, 2016, с 47

С 1987 по 2015 г. в Беларуси от ВИЧ-инф матерей родился 3051 ребёнок, из них диагноз «ВИЧ-инфекция» подтверждён 260 детям. Всего в Беларуси среди детей в возрастной группе от 0 до 14 лет зарегистрировано **279 случаев** ВИЧ-инфекции.

- г. Минск с ВИЧ на 2016 г. состоит 34 ребёнка, из них 19 (55,9%) – с приобретённой и 15 (44,1%) – с врождённой ВИЧ-инфекцией; мальчиков – 19 (55,9%), девочек – 15 (44,1%).
- Возраст постановки диагноза приобретённой ВИЧ-инфекции детям был следующим: **1-3 года – 9 (47,3%)** детей, 4-7 лет – 6 (31,6%), 7-17 лет – 4 (21,1%) пациента.
- **Симптомы** при обследовании на ВИЧ: ГЛАП в течение 2-х месяцев,
- ГСМ и рецидивирующая ГИ; двусторонний сиагоденит, тромбоцитопения, генерализованная вирусно-бактериальной инфекции на фоне задержки физического развития (рост и вес ниже 3 центили).
- Большинству пациентов диагноз **приобретённой ВИЧ-инфекции** был выставлен во **II и III клинической стадии**, в возрасте 1-7 лет **при обследовании по клиническим показаниям**, а также по поводу обнаружения ВИЧ у матери.
- На фоне проводимой ВААРТ 87% пациентов с приобретённой ВИЧ-инфекцией имеют неопределяемую ВН, у **13%** пациентов сохраняется ВН на уровне **520-3700 копий/мл** из-за несоблюдения комплаенса (дети из семей, где родители являются ПИН).

Формы и клиника ТБ в зависимости от стадии ВИЧ

- Клиника и течение ТБ у больных ВИЧ-инфекцией зависят от стадии ВИЧ-инфекции. На ранних стадиях ВИЧ (ст 2А, 2Б, 2В, 3) при отсутствии выраженного ИД ТБ протекает без особенностей, и эффективность его лечения существенно не отличается от таковой у не инфицированных ВИЧ лиц. Однако некоторые авторы считают, что исходы ПТТ значительно хуже у больных с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами.
- На **поздних стадиях ВИЧ**-инфекции (4Б, 4В) в структуре форм ТБ часто преобладают **диссеминированные процессы и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов**, у 36% больных имеет место генерализация процесса.
- *Фролова, О.П. Туберкулез и ВИЧ, 2010; 7. Кожушко, М.Ю. Клинические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М.Ю. Кожушко, И.В. Евстигнеев // Therapia № 9 (50). – 2010. – С. 11–17*

- Пациент 6 лет 4 месяца. (11.09.2010)
- Дата ВИЧ выявления: 24.07.2015г. (код 117, возраст – 4г10м, стаж ВИЧ – 1,5 года)
- Диагноз при выявлении: **Туберкулез легких**
- СД4: **Стадии ВИЧ: 2015** – Клинический ДЗ при постановке на учет: В20, 3-ая клиническая стадия, ТБ легких
- Заключение:
- В анамнезе (неполный): В раннем возрасте – частые ОРВИ
- В возрасте около 4 лет – уже выставляется **«хронический паротит» (есть такой диагноз??)**
- Скорее всего – это состояние, обусловленное ВИЧ-инфекцией, у детей частое явление, **частота 2-14%**,
- **Причины:**
- **лимфоцитарная инфильтрация** – безболезненное увеличение СЖ, при нажатии – из протока прозрачная слюна
- **Бактериальный паротит** – боль при пальпации, мб гной из протока, лихорадка
- Вирусная этиология **ЦМВ-сиалоаденит** — негнойное поражения слюнных желез

История АРТ

- **АРТ** –2015 сентябрь (5 лет - 446 кл/8% (ИС тяжелая (<15, <500кл/мл); ВН – 700 000 к/мл высокая→
- 4.08.2015 старт АРТ! → «AZT+3ТС+**EFV**»
- ~~??? В мае 2015г определена резистентность к АРВ~~
препаратам. 3ТС –высокий уровень резистентности. AZT –чувствительный. EFV- высокий уровень резистентности.
- 13.06.2015г **замена EFV** на **LPV/r**. **AZT/3ТС+LPV/ r**.
- 1 схема: «**ретровир + ламивудин + эфавиренц**» -
- 2 схема июнь 2015 – замена ЭФВ→→LPV/R в связи с развившейся Резистентностью схема настоящая – «**ретровир + ламивудин + лопинавир/ритонавир**»
- **Заключение:**
- При старте АРТ: отмечался **тяжелый ИД и высокая ВН**
- В 2015 и до августа **2016** – **ВН сохранялась** пусть и не высоком, но **ОПРЕДЕЛЯЕМОМ** уровне (5000 коп/мл)
- С августа 2016 – менее 200 коп/мл (схема АРТ не менялась, ВН на низком уровне/не должно быть репликации)
- Видимо были проблемы с пропусками приемов АРВП
- пациент с одной заменой АРВП, в связи с развившейся резистентностью на ННИОТ – ЭФВ
- СД4 – отмечается + динамика/прирост, на декабрь 2016 – 1265 кл/мл – 37%, по возрасту – можно расценить как: **«незначительный»** ВИЧ-А ИД, ВОЗ, 2006

Туберкулез легких у ребенка

- ОИ (ВИЧ-связанные) 15.07.2015 – 28.10.2015 → Клинический диагноз: **Диссеминированный туберкулез легких, п/острое течение. МТБ -. Новый случай. 1 категория.**
- 21.07.15г – **лимфаденоэктомия подмышечных лимфоузлов.**
Пат-гист заключение: данных за туберкулез нет. Реактивная лимфаденопатия.
- В мае 2015 – госпитализация на 9 дней по поводу «**Хр паротит** справа», проводилась АБ терапия
- До госпитализации по поводу ТБЛ – более 2-х месяцев были жалобы на увеличение периферических лимфоузлов
- При поступлении: **шейные л/у** с обеих сторон в виде **«конгломерата»**, подмышечные – плотные/болезненные
- Это свидетельствует о том, что идет **специфический/бактериальный** процесс, а не ЛАП, обусловленный ВИЧ!
- На Р и КТ – данные за **диссеминированный ТБ** процесс
- **ИД** – при этом **тяжелой** степени

Особенности данного случая

- Пациент: клинические симптомы/синдромы/заболевания:
- **На ранней стадии ВИЧ:**
- Частые рецидивирующие инфекции ВДП
- Поражения кожи герпесвирусной этиологии
- Рецидивирующий паротит
- гепатомегалия
- **На поздней стадии ВИЧ:**
- лихорадка
- Поражение легких в виде **диссеминированного ТБ**
- Диссеминация на **периферические лимфоузлы** (множественные, с образованием конгломератов/плотных/болезненных)
- Вероятно: имело место сочетание **легочного и внелегочного ТБ**
- **Тяжелое истощение**, скорее всего обусловленное, как прогрессированием ВИЧ-инфекции, так и туберкулезным процессом
- **ЛИИ** – высокий на момент активного туб процесса, свидетельствующий о нарастании интоксикации, низком уровне реактивности и несостоятельности адаптационной системы организма (без специфического и АРВ лечения)

Заключение и рекомендации по случаю

- С учетом вышеперечисленных данных,

- Особенностью данного случая является сочетание легочного и внелегочного ТБ, что позволяет установить **IV Стадию ВИЧ-инфекции**, (**ТБ легких диссеминированный, ТБ**

- **внутригрудных л/у, периферических л/у (шейных, подмышечных?? С обеих сторон, тк** конгломераты л/у шеи с обеих сторон,(продолжение диагноза) +

- при высокой ВН – 700.000 (без д-за В20 и без АРТ) и

- + **тяжелый ВИЧ-ассоциированный ИД** (СД4 446 кл/мл и 8% при возрасте около 5 лет)

Тактика:

- Пересмотреть стадию ВИЧ-инфекции с III на IV

- Схему **АРТ – продолжать/не менять** по подобранной комбинации, тк получена вирусологическая и иммунологическая эффективность под контролем анализов СД4 и ВН

- Контроль фтизиатра

- Контроль за питанием ребенка

- Контроль б/х анализов (тимоловая, трансаминазы...)

ССЫЛКИ

- Сводное Руководство ВОЗ по использованию АРВ препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, второе издание 2016, раздел АРТ у детей
- Побочные эффекты АРТ, Эффективный менеджмент, ФРМСП, Москва, 2016
- Довнар-Запольская О.Н., др. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОТВЕТ НА АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. Ж ИС, 2016, с 47
- Ошибки при диагностике вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией. Ласеева М.Г., Бочкаева М.В. Ермак Т.Н. Инфекционные болезни. 2016 N 2.-С.61-64.
- Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям. Стивен Зайхнер/Дж Рид, 2 тома, 2012
- Протокол ВОЗ №11, 2012, Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей
- Опыт применения ПТТ и АРТ у больных ТБ с ВИЧ-инфекцией. А.В. Мордык, ЖИС, том 6, №3, 2014
- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. В.Н. Тимченко. Ж ИС, 2013, Том 5, № 1