



«Центр клинического наставничества» по ВИЧ

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

Клинический пример [ID 36](#) (19 сессия) Караганда
ОЦ

Трумова

Жанна Зиापеденовна,

д.м.н., координатор проекта

Особенности иммунной системы (в норме/без ВИЧ)

- 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 НЕинфицированных 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 НЕинфицированных детей</i>	Рец тяжелые бактериальные инфекции <ul style="list-style-type: none"> - рецидивирующий стоматит - Хронический 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

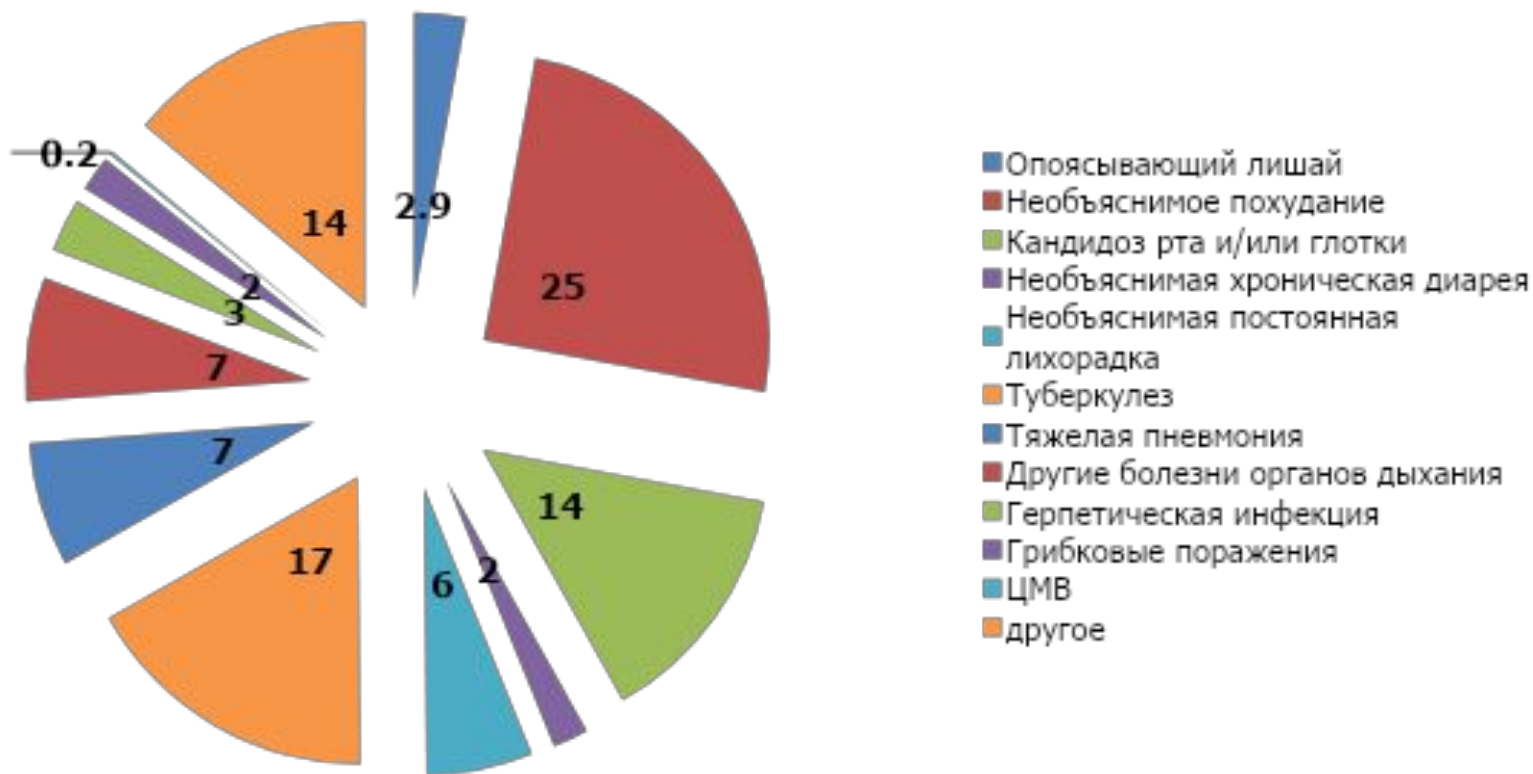
- **Синдром истощения** включает:
- Стойкая **потеря массы тела** $> 10\%$
- Хроническая **диарея** – не менее чем 2-х кр жидкий стул ежедневно в течение 30 дней
- **Лихорадка** > 30 дней с большими колебаниями или постоянная
- **Поражения ЦНС** - $>$ половины детей,
ВЭнцефалопатия-задержка роста и развития 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



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.*

Удельный вес ВИЧ-ассоциированных заболеваний на 01.05.2016 (данные по РК, взрослые и дети)



Выявление ВИЧ-инфекции по клиническим показаниям.

Гордон Е.О. и др. РФ, Екатеринбург, РНПК, СПб, 2015

- Проведен анализ 73 случаев В20 у детей, выявленных по клн показаниям (2004-2014) , а именно
 - Тяжелая, затяжная или повторная пневмония – 22 сл (30,1%)
 - Тромбоцитопения или ТЦППурпура – 10 (13,7%)
 - РИВДП – 8 (11%)
 - ЛАП, ГСМ – 6 (8,2%)
 - Рец лимфаденит – 4 (5,6%)
 - Кишечная инфекция – 4 (5,6%)
 - Инф мононуклеоз – 3 (4,1%)
 - Герпес Зостер – 4 (5,1%)
 - Сепсис – 2 2,7%
 - Менингоэнцефалит – 2 2,7%
- Пневмонии: 16 сл – неуточнены, 2 ЦМВИ, 2 ПЦП, 1 ассоциация (ЦМВ_ПЦП), 1 ЛИП.
- Тр пурпура, рефрактерная к стандартной терапии – показание для обследования на ВИЧ

и Юргена К. Рокштро (Jürgen K. Rockstroh) 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

Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции

Объемный процесс

- Токсоплазмоз
- Лимфома
- Прогрессирующая многофокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
- Туберкулема
- Криптококкоз
- Гнойный абсцесс
- Сифилис ЦНС (гумма)

Диффузное поражение

- Криптококковый менингит
- Острая ВИЧ-инфекция
- ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
- Туберкулезный менингит
- Сифилис
- Токсоплазмозный энцефалит
- ЦМВ

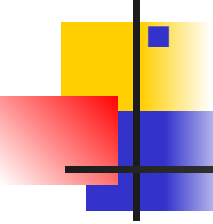
Токсоплазмоз

- Реактивация латентной инфекции
- Чаще подострое течение и локальные поражения мозга
 - Головная боль, лихорадка, очаговые поражения, когнитивные расстройства, нарушение сознания
- Низкая продукция специфических антител класса М
 - IgG к *Toxoplasma gondii* без IgM
- Ликвор в норме или с признаками неспецифического воспаления (↑белка, лимфоцитарный плеоцитоз (ниже 100 клеток в 1 мкл), низкий уровень глюкозы)
- Диагностика: МРТ и пробное лечение (подтверждение диагноза только на биопсии)

Значимость и интерпретация МРТ

- **МРТ при токсоплазмозе ГМ**: единичные или множественные очаги, скопления, вокруг очагов-скопление контраста округлой формы, часто с отеком, «абсцессы» мозга, единичные кровоизлияния....
- **«Золотой стандарт»** диагностики ТГМ – **МРТ**:
- определяются ***двусторонние, чаще множественные повреждения с размытыми контурами и перифокальным отеком вокруг.***
- НО! Мы уже знаем **ПРАВИЛО**: ***«при любых очаговых изменениях на сканограмме, в качестве вероятного диагноза следует рассматривать «Токсоплазмоз головного мозга»***
- При диф диагностике: ***следует рассматривать «АТИПИЧНУЮ» форму ТГМ***
- ***Чем больше очагов, тем вероятнее токсоплазмозная этиология!***
- **Алгоритм** диф диагностики при наличии ВИЧ-инфекции при + результате КТ/МРТ включает **эмпирическую терапию токсоплазмоза**

АРВП и ЦНС




■ На основании метаанализа исследований при измерении концентрации АРВП в СМЖ, было показано, что уровень активности АРВП в СМЖ влияет на подавление вирусной нагрузки в СМЖ и улучшает когнитивные функции у больных.

- По степени проникающей способности и активности в СМЖ АРВП были разделены на **четыре категории** (1–4). Более высокая категория, в которой находится препарат, соответствует лучшему проникновению в СМЖ и эффективному действию на ЦНС:

ШКАЛА ПРОНИКНОВЕНИЯ АРВП ч/з ГЭБ

Класс АРВП	4	3	2	1
НИОТ	<i>Зидовудин</i>	<i>АВС эмтрицитабин</i>	Диданозин ЗТС	ТДФ зальцитабин
ННИОТ	<i>Невирапин</i>	<i>Делавирдин эфавиренц</i>	этравирин	
ИП	<i>Индинавир/р</i>	<i>Дарунавир/р Фосампренави р/р Индинавир/р Лопинавир/р</i>	Атазанавир фосампренави р	Нельфинавир Ритонавир саквинавир
ИИ		<i>ралтегравир</i>		

- 
- из препаратов группы НИОТ после **ZDV**

■ наилучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер обладает **ABC**.

- Хорошим коэффициентом проникновения через ГЭ барьер обладают ИИ DTG (высокий уровень проникновения) и
- **RAL** (уровень проникновения выше среднего).

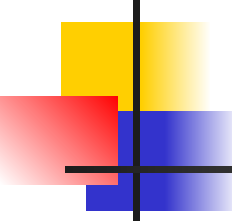
Данные пациента

«ID 36»

■ Девочка 12 лет 5 месяцев.

- Дата диагностирования ВИЧ: 06.11.2008г. В возрасте 4 года («стаж» ВИЧ - 8 лет)
- Ребенок прибыл из РУ в 2008. Мать – ВИЧ отр. Путь инфицирования ВИЧ-парентеральный
- **(ИСЗ)**
- СД4: 2008 – 986, ВН – нет данных
- ~~2010- 724-1308 кл (ИД нет/незначит); ВН – 2948~~
- Снижение СД4 отмечалось с 2012 – **483-362**-старт АРТ «AZT+3NC+NVP»
- 2014 – СД4 – **245**. ВН - 369
- 2015 – СД4 – **224**. **ВН - 9011**
- **2016**– **399 - 323**кл/мл
- **2017** январь (ухудшение/судороги/кома) – **СД4 – 41кл/мл/8,5%; ВН – 105 099**
- **Заключение:**
- **ОВ! ребенок с ИСЗ/ВИЧ.**
- **Снижение СД4 началось с 2012г (483) с повышением ВН до 72 498 коп/мл.**
- **Тактика врачей: старт АРТ по схеме «AZT+3NC+NVP»**
- **ИД умеренный сохранялся на фоне АРТ**
- **ВН в 2014 – снизилась до 369к/мл, но потом вновь нарастает: 9011-361 375 (повышение Т, боли в пояснице, анемия/тромбопения/ускорено СОЭ)**
- **Это свидетельствует о нестабильном состоянии пациентки**
- **2 Декабрь 2016 – состояние «удовлетворительное»**
- **На период 2016: СД4 – 399/323 кл/мл. ВН – 2174 к/мл**
- **ОВ! 6 январь 2017 – судороги/гипертермия/госпитализация/кома**

Стадии ВИЧ

- 
- 2008 – ВИЧ-инфекция, II кл.стадия.
 - 2012 –
 - 2016 апрель: ВИЧ-инфекция, II кл. стадия. ДМТ < 10%. Катаральный гингивит. Анемия 1ст. ПМК 1 ст. Холангит.
 - 2017 январь: **Менингоэнцефалит.** (госпитализирована в ГИДБ, Астана, р/о).

ВИЧ-связанные состояния у ребенка

■ В анамнезе:

- 2008 - Герпес Зостер (2 стадия)
- 2008 - Частые РЗВиНДП: гингивит, гайморит, трахеобронхит, ОРВИ, бронхопневмония (2 ст)
- 2009- Сиалoadенит правой околоушной области (2ст)
- 2008-Поражения кожи – рожистое воспаление (2ст)
- 2017 Кандидоз СРП (3ст)
- Гематологические нарушения, обусловленные ВИЧ: **тромбоцитопения** (↓окт 2016-167т и ранее ниже), анемия
- 2017 январь: Поражение ЦНС, требующее уточнения: **менингоэнцефалит** . Вирусной/не исключая ЦМВИ/криптококковой.. другой этиологии
- 2017 (январь) – Менингоэнцефалит (неясной/неуточненной этиологии). Состояние кр тяжелое. **СД4 – 41кл/мл-8,48% , ВН – 105 099**

История АРТ

- АРТ (дата начала, схема)
- С 01.08.2012 года по схеме: **AZT/ЗТС+NVP**
- **Смена АРТ/АРВ препарата: схема - AZT/ЗТС+ LPV/r**
- ~~Проведена замена NVP на Алувиа 200/50, в связи с высокой резистентностью к NVP~~
- Анализ на Р: **ВУР ко всем ННИОТ (K101E, Y181C, G190A)**
- Получает: Зидолам по 1т * 2р в день, Алувиа 1т- утром, 2таб-вечером.
- Замена АРВП адекватна анализу по резистентности
- ? **Причина ухудшения состояния:**
- **Резистентность** – исключается, замена АРВП проведена, срок для ее развития к ИП/р еще недостаточный
- **Недостаточная концентрация АРВП** в крови из-за нерегулярного приема/заболевания ЖКТ – возможна
- **Скорее всего (по моему мнению) – остановка или длительный перерыв АРТ!**
- **Аргументы:** ухудшение состояния/критические СД4 (41кл/мл-8,5%/высокая ВН (105 099 коп/мл)

История АРТ Заключение

- Пациентка (скорее всего) с низкой приверженностью к АРТ (подростковый период/социальные условия/недостаточный контроль со стороны родителей за приемом АРВП)
- Результат: Высокий/уровень резистентности ко всему классу ННИОТ
- Сохранена чувствительность к ИП (не получала)
- 1 замена АРВП:
- Проведена замена NVP на Алувиа 200/50, в связи с высокой резистентностью к NVP
- Схема продолжается, АРТ 1-й линии, с ИП/р!

Заключение по случаю

- С учетом вышеперечисленных данных, Пациентка с **промежуточной приверженностью АРТ**
- Пропуски приема АРВП (возможна и остановка) привели уже ***к резистентности ВИЧ к АРВП (ННИОТ)***

- Как результат, негативные последствия и трудности →
- **Для пациента:** в **подборе схемы АРТ**
- **Для популяции:** при увеличении таких пациентов – распространение **резистентных штаммов ВИЧ**
- Пациентка с ухудшением →
- **клинического состояния:** развился «менигоэнцефалит», те доминирует поражение ЦНС, крайне тяжелое состояние
- **Иммунологического статуса:** тяжелый ВИЧ-ассоциированный ИД (41кл/мл_ 8,5%)
- **Вирусологического статуса** – высокая ВН (105 099)
- нуждается в продолжении АРТ,
- Тест на резистентность указывает на то, что имеется «резерв» по классу ИП/р, ИИ....Варианты «2НИОТ+1ИП/р, «2НИОТ+1ИИ»

Дополнительные данные по ребенку (январь 2017)

Анализ СМЖ	07.01.2017	27.01.2017	примечание
Цитоз	53 300 клеток	140 клеток	Высокий/повышен
белок	13,0	1,9	повышен
глюкоза	Р Панди +	3,5	повышена
лимфоциты	-	95%	Во 2 анализе лимфоцитарный
нейтрофилы	90%	5%	В 1 анализе - бактериальный
Невропатолог:	8.01.2017 Менинго-энцефалит	23.01.2017 Вегетативное состояние на фоне менинго-энцефалита	Этиология не уточнена

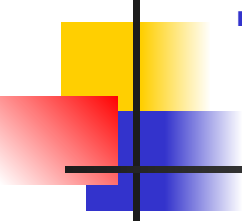
Менингеальный синдром (определение, этиология/алгоритм действий)

- Симптомокомплекс, отражающий диффузные поражения оболочек головного и спинного мозга.
- Менингеальный синдром может быть обусловлен **воспалительным** процессом, вызванным различной микробной флорой (менингит, **менингоэнцефалит**) или **невоспалительными** поражениями оболочек мозга. В этих случаях употребляют термин «менингизм».
- В случае воспаления этиологическим фактором могут быть бактерии (бактериальные менингиты), вирусы (вирусные менингиты), грибы (грибковые менингиты) простейшие (токсоплазмы, амёбы).
- Для дифференциальной диагностики между воспалительными поражениями оболочек мозга и менингизмом необходимо: исследование СМЖ, осмотр глазного дна, рентгенографию черепа, эхоэнцефалографию (у детей до года — сонографию), ЭЭГ, КТ и МРТ головного мозга.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ МС

- **МС:**
- **Воспалительные поражения оболочек мозга**
- **Менингиты, менигоэнцефалиты**
- **Бактериальные**
- **Вирусные**
- **Грибковые**
- **Протозойные**

- **МС «есть»!!!:**
- 1 **Сбор анамнеза** (в данном случае – есть В20, тяжелый ИД)
- 2 Развитию МС предшествовали ***лихорадка, интоксикация,*** другие симптомы инфекции
- **Госпитализация** в инфекционный стационар
- **СМП/исследование СМЖ**
- **Воспалительные изменения** СМЖ
- **Лечение нейроинфекции** в профильном отделении или ОРИТ

- 
- **сам ВИЧ**: серозный менингит при остром ретровирусном синдроме, ВИЧ-энцефалопатия (СПИД-деменция), периферические нейропатии при СПИДе, Т-клеточные лимфомы ЦНС;
 - **банальные возбудители**: бактериальный менингит, поражения ЦНС при туберкулезе и сифилисе, герпетический энцефалит;
 - **оппортунистические инфекции**: токсоплазмоз ЦНС, грибковый менингит (криптококковый и кандидозный), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ, вызвана JC-вирусом), вызванные ЦМВ поражения ЦНС (ЦМВ-ретинит, энцефалит, синдром прогрессирующих двигательных расстройств), В-клеточные лимфомы ЦНС (связанные с ЭБВ-инфекцией) и пр.;
 - **лекарственные поражения** (нарушения сна при приеме EFV, периферические нейропатии при приеме ddC, ddI, d4T, изониазида).

Объем необходимых обследований при подозрении на ТГМ (тактика врача):

- Если имеется все же подозрение на ТГМ целесообразно:
 - Проведение эмпирической пробной терапии
 - Вывод о + эффекте терапии можно оценить в течение первых 14 дней
- Наличие + ответа на лечение подтвердит диагноз, если нет даже минимального улучшения- НЕ Токсоплазмоз!
- Диагностическая ценность IgG, особенно, 1-кр исследование НЕ подтверждена, но нужно посмотреть в динамике и только по нарастанию титра АТ можно делать заключение
- Анализ на IgM редко бывает +, поэтому в большинстве случаев неэффективен, как и ПЦР крови (обзор: Bretagne 2003)
- Ликвор: в таких случаях необходим, но изменения неспецифичны - умеренный плеоцитоз, незначительное повышение белка

Рекомендации

- Продолжить АРТ по назначенной схеме: **«AZT/ЗТС+ LPV/r»** (AZT с высокой проникающей способностью в ЦНС)
- **ОВ!!!!** Учитывая низкие CD4 (41кл; 8,5%) – подключить все препараты для профилактики ОЗ:
ПЦП (ко-тримоксазол),
Токсоплазма (возможно потребуется пробная терапия **ТМП/СМК**),
Если будет проводиться профилактика ПЦП и Токсо – то единая – бисептолом до увеличения числа CD4 клеток до 200 в 1 мкл
- **МАК – азитромицин** в возрастной дозировке **1 раз в неделю**
- **Профилактика криптококковой инфекции (при исключении) флюконазолом 1 раз в сутки до стабилизации CD4 клеток**
- Требуется уточнение этиологии МЭ и коррекция лечения по ходу получения данных
- КТ/МРТ ГМ, консультация невропатолога, при очаговых изменениях – не исключается ТОКСОПЛАЗМОЗ ГМ и эмпирическое/пробное лечение Токсоплазма
- Лимфоцитарный характер ликвора позволяет также думать о вирусной этиологии и необходимость исследований на ГИ/ЦМВ/другие
- Терапия: **АРТ + патогенетическая**
- При установлении этиологии – этиотропная
- При подозрении на токсоплазмоз – пробная/эмпирическая

Рекомендации по тактике ведения пациента с подозрением на ЦМВИ

- У детей с ВИЧ-инфекцией высок риск развития тяжелой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции; степень риска зависит от числа лимфоцитов CD4 (**у пациента - 41кл**).
- Клинически ЦМВ-инфекция может проявиться **ретинитом,**
- **гепатитом, пневмонией, колитом** или **поражением ЦНС.**
- Всем детям для постановки диагноза ЦМВ-инфекции проводят осмотр глазного дна при расширенном зрачке. Это же исследование регулярно проводят у младенцев с низким числом лимфоцитов CD4.
- Для профилактики и лечения препаратами выбора являются **ганцикловир, валганцикловир (внутри, в/в)**
- **Ацикловир против ЦМВ не эффективен!**

ССЫЛКИ

- Сводное Руководство ВОЗ по использованию АРВ препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, второе издание 2016, раздел АРТ у детей
- 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.
- ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ВААРТ ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫМ БОЛЬНЫМ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ . Н.Г.Захарова, С.Э.Торопов, С.И.Пархоменко, 2014, ЖИС
- 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
- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ. В.Н. Тимченко. Ж ИС, 2013, Том 5, № 1
- Опыт применения ПТТ и АРТ у больных ТБ с ВИЧ-инфекцией. А.В. Мордык, ЖИС, том 6, №3, 2014