

МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Maternal factors that influence the course of HIV infection in children

V.B. Denisenko, E.N. Simovanian

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Резюме. Обследованы 91 пара «ВИЧ-инфицированная беременная женщина – ВИЧ-положительный ребенок». У 26% детей наблюдалось быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием СПИД в первые два года жизни. Использование многофакторной модели логистической регрессии показало, что независимыми предикторами быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей являлись наличие хориоамнионита и задержка развития плода во время беременности у матерей. Чувствительность параллельного использования обоих предикторов для прогнозирования неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у детей составила 83%, специфичность – 67%.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, прогнозирование, независимые предикторы

Введение

В настоящее время во всем мире, в том числе в Российской Федерации, продолжается развитие пандемии ВИЧ-инфекции [1]. Среди ВИЧ-инфицированных лиц в нашей стране более 40% составляют женщины детородного возраста, что привело к увеличению числа детей, заразившихся ВИЧ вертикальным путем [2]. Известно, что ВИЧ-инфекция у детей характеризуется различными вариантами течения [3–5]. У большинства пациентов (70–75%) имеет место вариант медленного течения заболевания, при котором длительное время сохраняется равновесие между репликацией ВИЧ и его элиминацией иммунной системой, что находит отражение в низком уровне вирусной нагрузки крови (ВНК). У этих пациентов длительно отсутствует серьезные изменения в иммунной системе, о чем свидетельствует умеренное снижение количества основных клеток-мишеней вируса – Т-хелперов (CD4⁺-лимфоцитов). В условиях относительной сохранности функции иммунной системы в течение длительного времени на присоединяются оппортунистические инфекции и отсутствует полиорганная патология. У 25–30% детей, напротив, отмечается вариант быстрого течения ВИЧ-инфекции, при котором клиника синдрома приобретенного иммунодефицита

Abstract. 91 pair «HIV infected pregnant women – HIV positive child» were examined. In 26% children, rapid progression of HIV infection to the development of AIDS in the first two years of life were observed. Multifactorial logistic regression model demonstrated, that independent predictors of rapid HIV-infection progression in children were horion-amnionitis and fetal growth retardation during pregnancy in the mother. Sensitivity of both predictors parallel usage for forecasting of poor HIV-infection course in children was 83%, and specificity was 67%.

Key words: children, HIV infection, forecasting, independent predictors

(СПИД) развивается в течение первых двух лет жизни. У этих пациентов имеет место активная репликация вируса с высокой ВНК, быстро прогрессируют нарушения в иммунной системе, что приводит к присоединению тяжелых оппортунистических, формированию полиорганной патологии и летальному исходу. Поэтому важное значение в настоящее время придать своевременному прогнозированию быстрого варианта течения ВИЧ-инфекции [4].

Установлено, что в реализации вертикальной трансмиссии ВИЧ важную роль играют материнские факторы – особенности ВИЧ-статуса (стадия заболевания, уровень ВНК, количество CD4⁺-лимфоцитов), наличие вредных привычек, нарушение питания, хронические гинекологические заболевания, патология периода родов, отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ и др. [4–6]. Получены данные о значимости состояния здоровья матери для формирования варианта течения ВИЧ-инфекции у ребенка [7, 8]. Выявление материнских факторов риска и прогнозирование динамики инфекционного процесса позволят своевременно назначать ВИЧ-инфицированным детям высокоактивную антиретровирусную терапию, проводить профилактику оппортунистических инфекций, совершенствовать тактику дис-

пансерного наблюдения и, в конечном итоге, снизить летальность у этой категории больных.

Цель исследования — охарактеризовать материнские факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции у детей.

Задачи исследования

1. Изучить состояние здоровья ВИЧ-инфицированных беременных женщин с учетом варианта течения ВИЧ-инфекции у ребенка.

2. Изучить состояние ВИЧ-статуса, особенности течения беременности и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией в зависимости от скорости прогрессирования заболевания у детей.

3. Выявить независимые материнские факторы, оказывающие влияние на течение ВИЧ-инфекции у детей.

Материалы и методы

Обследованы 91 пара «ВИЧ-инфицированная беременная женщина — ВИЧ-положительный ребенок». От женщин получено информированное согласие на участие в исследовании. Первичное клинико-лабораторное обследование пациенток проводили при сроке беременности 12 — 14 недель в соответствии с рекомендациями Российского научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [9]. Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, осмотр пациентов. Стадию ВИЧ-инфекции диагностировали в соответствии с классификацией В.И. Покровского [9]. Проводили параклиническое обследование — общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови. Определяли ВНК ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР, тест-системы «Ампли-сенс», Россия) с регистрацией полученных результатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия). В реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двухпараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция) исследовали количество Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов) в крови. Учет результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Для оценки степени иммуносупрессии использовали критерии Центра по контролю за заболеваниями США [10]. Иммунодефицитное состояние (ИДС) I степени диагностировали при количестве Т-хелперов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, II степени — $0,2 - 0,49 \times 10^9/\text{л}$, III степени — менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Далее пациенток обследовали в динамике при сроке беременности 22 — 24, 36 — 38 недель и во время родов.

Диагностику ВИЧ-инфекции у детей осуществляли в соответствии с критериями, разработанными Российским научно-методическим центром

по профилактике и борьбе со СПИДом [9]. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливали на основании двух положительных результатов качественной ПЦР на ДНК провируса ВИЧ в возрасте старше 1 — 2 месяцев. Клиническое обследование детей проводили с интервалом один раз в три месяца в течение двух лет. Критерием быстрого прогрессирования считали развитие стадии вторичных заболеваний 4В в течение первых двух лет жизни [11, 12]. В первую группу вошли 23 пары (26%) с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции у ребенка, во вторую группу — 68 пар (74%) с медленным прогрессированием заболевания.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием компьютерной программы «R» (версия 12.11.1). Достоверность различий относительных показателей оценивали по двустороннему варианту точного критерия Фишера. Клинико-лабораторные показатели, имевшие статистически значимые различия между группами (при $p < 0,05$), тестировали методом логистической регрессии. На первом этапе факторы риска исследовали в однофакторной модели. Для каждого показателя определяли отношение шансов (ОШ), его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и достоверность модели. Далее при наличии статистической значимости показатели тестировали в многофакторной модели. Независимыми считали факторы риска, продемонстрировавшие статистическую значимость в многофакторной модели ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность показателей для диагностики варианта течения ВИЧ-инфекции рассчитывали по общепринятым формулам [13].

Результаты и обсуждение

При клиническом обследовании ВИЧ-инфицированных беременных установлено, что возраст старше 30 лет имели 45,1% пациенток. Значительная часть женщин страдала наркоманией (62,6%), табакокурением (49,4%), алкоголизмом (18,7%). Обращала на себя внимание высокая частота острой и хронической инфекционной патологии. Острые респираторные инфекции с частотой четыре и более раз в год документированы у 20,9% пациенток. Хронические вирусные гепатиты В и С диагностированы у 54,9% беременных, туберкулез легких — у 13,2%. Хроническая соматическая патология (бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический пиелонефрит, желчно-каменная болезнь и др.) выявлена у более половины женщин (51,6%). У большинства беременных диагностирована хроническая гинекологическая патология — аднексит (25,3%), метроэндометрит (68,1%) и кольпит (54,9%). Сопоставление показателей с учетом варианта течения ВИЧ-инфекции у ребенка не выявило достоверных различий между группами (табл. 1).

Таблица 1

Состояние здоровья и ВИЧ-статус беременных женщин с учетом скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Показатели	Быстрое прогрессирование (n = 23)		Медленное прогрессирование (n = 68)	
	n	%	n	%
Состояние здоровья				
Возраст старше 30 лет	12	52,2	29	42,6
Наркомания	18	78,3	39	57,3
Курение	12	52,2	33	48,5
Алкоголизм	6	26,1	11	16,2
Частые ОРЗ	8	34,8	11	16,2
Хронический гепатит В, С	12	52,2	38	55,9
Туберкулез	5	21,7	7	10,3
Хроническая соматическая патология	12	52,2	35	51,5
Хронический аднексит	6	26,1	17	25
Хронический метроэндометриит	20	86,9	42	61,8
Хронический кольпит	12	52,2	38	55,9
ВИЧ-статус				
<i>Стадия ВИЧ-инфекции:</i>				
Латентная стадия 3	7	30,4	27	39,7
Стадии вторичных заболеваний 4	16	69,6	41	60,3
<i>Клинические симптомы:</i>				
Генерализованная лимфаденопатия	23	100	68	100
Гепатомегалия	15	65,2	36	52,9
Спленомегалия	4	17,4	8	11,8
Оппортунистические инфекции	16	69,6	41	60,3
<i>Степень иммуносупрессии:</i>				
ИДС I степени	1	4,3*	17	25
ИДС II – III степени	22	95,7*	51	75
<i>Вирусная нагрузка крови:</i>				
100 000 коп./мл и более	15	65,2*	23	33,8
Менее 100 000 коп./мл	8	34,8*	45	66,2

* – достоверность различий показателей в группах с быстрым и медленным прогрессированием ($p < 0,05$).

При изучении ВИЧ-статуса установлено, что у большинства женщин (62,6%) диагностирована стадия вторичных заболеваний 4А, 4Б, 4В, у трети – латентная стадия 3 (37,4%). При клиническом обследовании у всех беременных выявлена генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП), у 56% – гепатомегалия, у 13,2% – спленомегалия, у 62,6% – оппортунистические инфекции (кандидоз, инфекция простого герпеса, опоясывающий герпес, туберкулез и др.). При оценке состояния иммунной системы ИДС I степени диагностирован у 19,8% пациенток, ИДС II – III степени – у 80,2% беременных. При лабораторном обследовании уровень ВНК ВИЧ 100 000 коп./мл и выше выявлен у 41,8% женщин, менее 100 000 коп./мл – у 58,2%. Следует отметить, что у матерей детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции достоверно чаще

во время беременности обнаруживали ИДС II – III степени и уровень ВНК 100 000 коп./мл и выше.

У подавляющего большинства женщин (96,7%) обнаружена патология периода беременности. У 65,9% пациенток выявлен гестоз первой и второй половин беременности, у 64,8% – хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 58,2% – угроза прерывания беременности, у 45,1% – фетоплацентарная недостаточность, у 40,6% – задержка развития плода, у 31,9% – анемия, у 21,9% – гестационный пиелонефрит, у 12,1% – хориоамнионит, у 9,9% – аномальное положение плода. У женщин, родивших детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции, во время беременности достоверно чаще диагностированы гестоз, хроническая внутриутробная гипоксия плода, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточ-

ность, задержка развития плода и хориоамнионит (табл. 2).

Более чем у половины женщин (53,8%) выявлена патология периода родов. У 19,8% женщин имели место преждевременные роды, у 29,7% – длительный безводный период, у 20,9% – стремительные роды, у 7,7% – акушерское пособие, у 4,4% – инвазивное ведение родов (эпизиотомия, перинеотомия, наложение выходных щипцов). Достоверных различий показателей, характеризующих течение родового акта, у женщин первой и второй групп не выявлено.

Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ проведена лишь в 24,2% пар «ВИЧ-инфицированная беременная женщина – ВИЧ-положительный ребенок». При этом в антенатальном периоде химиопрофилактику получили 11% беременных, в интранатальном периоде – 18,7%

родильниц. В постнатальном периоде 24,3% детей получали химиопрофилактику и переводились на искусственное вскармливание. Кесарево сечение при сроке беременности 38 недель проводили у 14% женщин. Частота профилактических мероприятий в обеих группах достоверно не различалась.

Результаты проведенного исследования показали, что достоверные различия между группами с быстрым и медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции у детей были получены для следующих материнских факторов – «ИДС II–III степени», «ВНК 100 000 коп./мл и более», «Гестоз», «Угроза прерывания беременности», «Фетоплацентарная недостаточность», «Хроническая внутриутробная гипоксия плода», «Хориоамнионит», «Задержка развития плода». Эти показатели были тестированы в однофакторной

Таблица 2

Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с учетом скорости прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Показатели	Быстрое прогрессирование (n = 23)		Медленное прогрессирование (n = 68)	
	n	%	n	%
Патология периода беременности:	23	100	55	80,9
Гестоз	22	95,6*	38	55,9
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	20	86,9*	39	57,4
Угроза прерывания беременности	18	78,3*	35	51,5
Фетоплацентарная недостаточность	15	65,2*	26	38,2
Задержка развития плода	18	78,3*	19	27,9
Анемия	9	39,1	20	29,4
Гестационный пиелонефрит	6	26,1	14	20,6
Хориоамнионит	8	34,8*	3	4,4
Аномальное положение плода	4	17,4	5	7,4
Патология периода родов:	15	65,2	34	50
Преждевременные роды	8	34,8	10	14,7
Длительный безводный период	7	30,4	20	29,4
Стремительные роды	7	30,4	12	17,6
Акушерское пособие	4	17,4	3	4,4
Инвазивное ведение родов	1	4,3	3	4,4
Профилактика вертикальной передачи ВИЧ:				
Всего	6	26,1	16	23,5
В антенатальный период	4	17,4	6	8,8
В интранатальный период	5	21,7	12	17,6
В постнатальный период	6	26,1	16	23,5
Кесарево сечение	4	17,4	8	11,8
Перевод на искусственное вскармливание	6	26,1	16	23,5

* – достоверность различий показателей в группах с быстрым и медленным прогрессированием (P<0,05).

модели логистической регрессии (табл. 3). Статистическую значимость продемонстрировали только три показателя – «Хроническая внутриутробная гипоксия плода», «Хорионамнионит» и «Задержка развития плода». На следующем этапе эти показатели были включены в многофакторную модель. Установлено, что лишь два показателя («Хорионамнионит» и «Задержка развития плода») имели статистическую значимость в многофакторной модели, что позволило считать их независимыми факторами риска формирования варианта быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфекция у детей характеризовалась различными вариантами течения. У четверти пациентов имело место быстрое прогрессирование заболевания с развитием клиники СПИД (стадии 4В) в течение первых двух лет жизни. При исследовании состояния здоровья матерей этих пациентов выявлена более высокая частота ряда показателей, характеризующих скорость репликации ВИЧ, угнетение иммунной системы, неблагоприятное течение беременности. Тестирование в многофакторной модели логистической регрессии показало, что наличие хорионамнионита и задержки развития плода во время беременности у ВИЧ-инфицированной женщины являлись независимыми предикторами формирования быстрого варианта течения заболевания у ребенка. Известно, что быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции часто наблюдается при заражении в антенатальном периоде [4, 5]. Можно полагать, что наличие хорионамнионита у обследованных нами женщин облегчало вертикальную трансмиссию ВИЧ во время беременности, а задержка развития плода отражала метаболи-

ческий синдром, который формировался в результате антенатального инфицирования ВИЧ.

Изучена возможность использования выявленных предикторов для прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей. Тестирование этих факторов риска по отдельности показало, что показатель «Хорионамнионит» при достаточно высокой специфичности (94%) характеризовался низкой чувствительностью (43%). Показатель «Задержка развития плода», напротив, имел более высокую чувствительность (74%) при снижении специфичности прогноза (70%). В связи с этим изучена возможность последовательного и параллельного применения обоих показателей. Последовательный вариант, при котором положительным результат считали при наличии одновременно двух предикторов, имел низкую чувствительность (27%) при достаточно высокой специфичности (97%). Параллельный вариант, при котором для положительного результата достаточно наличие хотя бы одного предиктора, характеризовался высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (67%), что позволяет рекомендовать его применение в клинической практике.

Выводы

1. У 26% детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, наблюдается быстрое прогрессирование заболевания с развитием клиники СПИД в течение первых двух лет жизни.
2. Независимыми предикторами формирования варианта быстрого течения ВИЧ-инфекции являются наличие хорионамнионита и задержки развития плода во время беременности у матери.
3. При наличии любого независимого предиктора чувствительность прогнозирования неблагоприятного течения составляет 83%, специфичность – 67%.

Таблица 3

Независимые предикторы быстрого варианта течения ВИЧ-инфекции у детей

Факторы риска	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ИДС II – III степени	1,6	0,5 – 5,3	0,453	–	–	–
ВНК 100000 коп./мл более	0,9	0,3 – 2,4	0,832	–	–	–
Гестоз	2,2	0,7 – 7,4	0,182	–	–	–
Угроза прерывания беременности	0,9	0,3 – 2,4	0,827	–	–	–
Фетоплацентарная недостаточность	1,7	0,6 – 4,5	0,292	–	–	–
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	11,2	1,4 – 88,4	0,021	6,3	0,7-54,5	0,092
Хорионамнионит	7,2	1,9 – 27,9	0,004	4,7	1,0-21,5	0,045
Задержка развития плода	8,3	2,7 – 25,6	0,001	6,7	2,0-22,4	0,001

Литература

1. Ладная, Н.Н. ВИЧ-инфекция и инфекции, передаваемые половым путем, в Российской Федерации в 1993–2008 гг. / Н.Н. Ладная, М.А. Иванова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2010. – № 3. – С. 4–11.
2. Садовникова, В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей / В.Н. Садовникова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2010. – №1. – С. 8–13.
3. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. – СПб.: Питер, 2003. – 448 с.
4. Zeichner, S. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner [et al.]. – Cambridge, 2005. – 784 p.
5. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
6. Денисенко, В.Б. Критерии ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей с вертикальным механизмом заражения / В.Б. Денисенко // *Инфекционные болезни*. – 2011. – № 2. – С. 9–14.
7. Abrams, E.J. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children / E.J. Abrams [et al.] // *AIDS*. – 2003. – V. 17, № 6. – P. 867–877.
8. Ioanidis, J.P. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis / J.P. Ioanidis [et al.] // *AIDS*. – 2004. – V. 18, № 1. – P. 99–108.
9. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский [и др.]. – М.: Геотар-Медицина, 2004. – 496 с.
10. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
11. Choge I. Genotypic and phenotypic characterization of viral isolates from HIV-1 subtype C infected children with slow and rapid disease progression / I. Choge [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2006. – V. 22, № 5. – P. 458–465.
12. Charlebois, E.D. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy / E.D. Charlebois [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – V. 55, № 3. – P. 330–335.
13. Кельмансон, И.А. Принципы доказательной педиатрии / И.А. Кельмансон. – СПб.: Фолиант, 2004. – 240 с.

Авторский коллектив:

Денисенко Валентин Борисович — ассистент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(863)232-73-58, 8-918-565-32-41, e-mail: dvalentinb@gmail.com;

Симованьян Эмма Никитична — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: detinfrostov@gmail.com