

УДК 616.98:578.28НID-056.716-07:616-053.2

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© 2015 А. А. Франк¹, Е.С. Гасилина¹, О. В. Борисова¹, О. В. Агафонова²¹ Самарский государственный медицинский университет² Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Статья поступила в редакцию 25.10.2015

В статье представлены результаты всестороннего клинико-лабораторного обследования 116 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, находящихся на учете в Самарском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Математическая обработка проводилась при помощи пакетов статистического анализа STATGRAPHICS Plus for Windows версии 3.0 и STATISTICA for Windows версии 6.5. С помощью системного многофакторного анализа количественных характеристик, прошедших статистическую обработку и сгруппированных в логические системы, получили математические модели клинико-патогенетических вариантов течения перинатальной ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: клинико-патогенетические варианты перинатальной ВИЧ-инфекции.

ВВЕДЕНИЕ

Самарская область входит в число неблагополучных по ВИЧ-инфекции субъектов РФ. По состоянию на 1 мая 2015 года в регионе зарегистрировано 58037 жителей региона, у которых выявлены антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). Пораженность (количество людей, живущих с ВИЧ/СПИД на 100000 населения) – 1273,8. Самые высокие показатели в городах Тольятти и Самара, на долю которых приходится 71,6% от всех живущих с ВИЧ. По районам Самарской области на первом месте стоит Красноярский район (2007,3 на 100 тысяч населения), далее – Кинельский (1743,1), Волжский (1485,8), Ставропольский (1480,9) районы.

В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных преобладает молодежь в возрасте 21-25 лет – 14709 случаев (25,2%) от всех выявленных. Дети до 14 лет составили 1,0% (581), дети 15-17 лет – 2,7% (1587), молодые люди 18-20 лет – 12,7% (7406).

В Самарской области показатель перинатальной смертности новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, относительно невелик (1,7%) и характеризуется тенденцией к снижению.

Цель исследования: определить клинико-патогенетические варианты перинатальной ВИЧ-инфекции с целью оптимизации медицинского сопровождения.

Франк Анна Андреевна, ассистент кафедры детских инфекций. E-mail: frankan@rambler.ru

Гасилина Елена Станиславовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекций.

E-mail: gasilinaes@mail.ru

Борисова Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций.

E-mail: olgaborisova74@mail.ru

Агафонова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части.

E-mail: zamminatur@gmail.ru

Материал и методы исследования. Проведено всестороннее клинико-лабораторное обследование 116 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, находящихся на учете в Самарском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Отбор детей осуществлялся методом сплошной выборки по мере постановки на учет. Динамическое наблюдение осуществлялось на протяжении всего периода диспансерного наблюдения. Оценка состояния здоровья детей проводилась на основании анализа физического, нервно-психического развития, соматической и инфекционной заболеваемости. На основании данных клинического обследования выносилось заключение о стадии и категории заболевания в соответствии с классификациями В.И. Покровского (2001) и CDC (1994), диагностировались также ВИЧ-ассоциированные и сопутствующие заболевания.

В доступной литературе описаны два варианта прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции: быстро прогрессирующий – СПИД и/или смерть в первые 2 года жизни при отсутствии АРВТ (в наших наблюдениях таких случаев было 7, все случаи были подвергнуты индивидуальному анализу) и медленно прогрессирующий к СПИДу – средняя продолжительность жизни 8-9,5 лет (109 пациентов).

На основании клинико-иммунологического и вирусологического обследования, нами было сделано заключение о неоднородности группы медленно прогрессирующих пациентов. Были выделены отсроченные быстро прогрессирующие пациенты (I группа) – стадия вторичных заболеваний и/или 3 иммунологическая категория в первые 5 лет жизни (45 человек), и медленно прогрессирующие к СПИДу (II группа) – 64 ребенка.

В работе использован комплекс лабораторных методов исследования, предусмотренных протоколом обследования детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Вирусную нагрузку определяли с помощью тест-систем фирмы «Roche», иммунологические исследования выполнены в соответствии с рекомендациями ВОЗ в иммунологической лаборатории Самарского областного центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Математическая обработка проводилась при помощи пакетов статистического анализа STATGRAPHICS Plus for Windows версии 3.0 и STATISTICA for Windows версии 6.5. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office и CorelDraw-10. С помощью системного многофакторного анализа количественных характеристик, прошедших статистическую обработку и сгруппированных в логические системы, получили математические модели клинико-патогенетических вариантов течения перинатальной ВИЧ-инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных позволил нам получить интегральные коэффициенты, характеризующие изменения в организме ребенка при перинатальной ВИЧ-инфекции, и построить многофакторные математические модели патогенетических вариантов перинатальной ВИЧ-инфекции у детей.

Наряду с описанными классическими вариантами болезни мы выделили дополнительно отсроченный быстро прогрессирующий клинико-патогенетический вариант, занимающий промежуточное положение (ОБПВ). При данном варианте стадия вторичных заболеваний и 3 иммунологическая категория диагностировались в первые 5 лет жизни. Нами были получены составляющие модели основных патогенетических изменений при ОБПВ и МПВ болезни: социального статуса и акушерского анамнеза, течения периода новорожденности, физического и нервно-психического развития, заболеваемости, функционального состояния клеточного и гуморального иммунитета. Анализ составляющих моделей показал отсутствие зависимости показателей со стороны матери на формирование варианта перинатальной ВИЧ-инфекции. На прогрессирование заболевания скорее всего влияют не социальный статус и отягощенный акушерский анамнез, а наличие у матери поздних стадий ВИЧ-инфекции, высокой вирусной нагрузки и низкой иммунологической категории. Не был доказан и вклад химиопрофилактики в формирование клинико-патогенетического варианта. Разность между значениями взвешенного среднего не значима ($MВ_{БПОВ}=1,52$ и $MВ_{МПВ}=1,48$; $P>0,05$), все дети независимо от объема профилактических мер реализовали заболевание.

В момент установления диагноза у 89,9% детей определялась субклиническая стадия заболевания,

стадия вторичных заболеваний регистрировалась лишь у 10,1% больных, преимущественно стадия 4А. В результате динамического наблюдения выявлено достоверное увеличение доли стадии вторичных заболеваний в группе отсроченных быстро прогрессирующих пациентов. Медленно прогрессирующие дети лишь в 14,1% случаев перешли в IV стадию.

Для ОБПВ составляющая модель периода новорожденности показала значительное отклонение интегрального показателя ($MВ=1,98$). У детей этой группы с большей частотой встречались: низкая оценка по шкале Апгар, перинатальная патология центральной нервной системы, задержка внутриутробного развития, анемии, которые оказывали наибольшее влияние на течение периода новорожденности. Все эти признаки имели высокие весовые коэффициенты и оказали большое влияние на формирование ОБПВ (для оценки по шкале Апгар $P_i=95,5$; для ПП ЦНС $P_i=256,3$; для ЗВУР $P_i=99,1$; для анемии $P_i=184,9$).

Значимое влияние на формирование отсроченного быстро прогрессирующего варианта оказывали: наличие гидроцефального синдрома ($P_i=95,5$), синдрома дыхательных расстройств ($P_i=86,3$). Обращает на себя внимание высокий процент кардиопатии в группе детей с быстрым прогрессированием инфекции ($P_i=86,3$) и врожденных пороков развития ($P_i=128,2$). Возможно, врожденная патология являлась благоприятным фоном для развития оппортунистических заболеваний и способствовала прогрессии перинатальной ВИЧ-инфекции.

Анализ показателей физического и нервно-психического развития в различные возрастные отрезки выявил особенности их изменений в рассматриваемых группах детей. Средний вес новорожденных в обеих группах существенно не отличался и составил $2910,9 \pm 152,02$ граммов в группе детей с ОБПВ, и $2965,3 \pm 56,10$ граммов в группе с МПВ, что подтверждает литературные данные о том, что низкий вес при рождении – критерий инфицированности. Показано, что дети с ОБПВ имели значительные отклонения интегральных показателей, составляющих модели развития ($MВ=-0,13$; $MВ=-0,19$ соответственно). Наибольшие коэффициенты влияния имели соотношения параметров (массо/ростовые коэффициенты), с максимумом в первом полугодии развития и возрастном периоде 6-7 лет. Полученные результаты подтвердили данные более медленного нарастания массы и роста за первое и второе полугодие в группе с отсроченным быстрым прогрессированием инфекции, практически половина этих пациентов к году имела уровень развития «ниже среднего», гипосоматотип. У четверти пациентов с ОБПВ наблюдалось дисгармоническое развитие. В последующие годы в этой группе прослеживается четкая тенденция к нарастанию дефицита массы тела. К семи годам задержка веса достигает максимума, что отражается высокими коэффициентами влияния показателя массы ($P_i=80,36$).

Составляющие модели нервно-психического развития демонстрируют значимо большие отклонения интегральных показателей у детей с отсроченным быстрым прогрессирующим. Наибольшие коэффициенты влияния при этом имели синдромы задержки моторного и нервно-психического развития вследствие ПП ЦНС (P_i для моторного развития от 100,31; для психического от 88,82).

За период динамического наблюдения выявлено увеличение инфекционной заболеваемости в обеих группах с преобладанием в группе ОБПВ. У этих детей респираторные инфекции регистрировались в 60% случаев, часто осложнялись бронхитами, имели затяжное течение и рецидивирующий характер; повторные бактериальные инфекции обнаружены у 22,2% детей этой группы. В структуре оппортунистических заболеваний значительно возросла доля кандидозной инфекции, с достоверным увеличением данного показателя в I группе до 35,6%. В группе ОБПВ за период наблюдения у 3 пациентов был диагностирован легочный туберкулез, у 1 ребенка он был выявлен на начальном этапе. Лимфоидная интерстициальная пневмония обнаружена только у одного ребенка I группы в возрасте 4 лет. Эпизодов пневмоцистной пневмонии у пациентов обеих групп за время наблюдения зарегистрировано не было.

Заболеваемость внесла значительный вклад в формирование ОБПВ перинатальной ВИЧ-инфекции, отклонение интегрального показателя у детей составило $MB=0,3$. Наибольшие коэффициенты влияния при этом имели: наличие гипотрофии ($P_i=89,12$), атопического дерматита ($P_i=219,15$), язвенно-некротического энтероколита ($P_i=96,52$), анемии ($P_i=203,81$), рецидивов ОРВИ ($P_i=356,11$), туберкулеза ($P_i=85,62$), вирусного гепатита ($P_i=88,62$). Более широкий спектр влияющих заболеваний при ОБПВ связан с более ранним переходом детей этой группы в стадию вторичных заболеваний. В целом, за время наблюдения перешли в более низкую клиническую и иммунологическую категорию более 80% быстро прогрессирующих отсроченных пациентов. Модели формирования заболеваемости показали меньшее отклонение интегрального показателя у детей с МПВ ($MB=0,01$), в более низкую клинико-иммунологическую категорию перешли только треть медленно прогрессирующих пациентов.

Анализируя составляющую модель клеточного иммунитета, можно увидеть незначительное отклонение взвешенного среднего в положительную сторону при ОБПВ на протяжении первого года жизни ($MB=-0,015$), что говорит о том, что уже с рождения не происходило активации иммунной системы на антигенное раздражение, обусловленное репликацией ВИЧ. Таким образом, уже с раннего возраста закладывалась патогенетическая основа вариантов течения перинатальной ВИЧ-инфекции.

В годовалом и пятилетнем возрасте наблюдались иммунологические провалы ($MB=-0,61$ и $-0,19$)

вследствие увеличения вирусной нагрузки и присоединения вторичных инфекций (рис. 4). Клинически иммунологические провалы отражались увеличением числа детей с «низкой» иммунологической категорией. При МПВ отклонение интегрального показателя оставалось стабильным за счет сохраняющегося уровня CD4-лимфоцитов, который обеспечивал пролонгирование субклинической стадии заболевания (рис. 5). К 5-ти годам иммунологическую категорию «3» имели 24,4% отсроченных быстро прогрессирующих пациента и только 4,5% медленно прогрессирующих. В дальнейшем происходило выравнивание функционального состояния клеточного иммунитета у детей обеих групп в связи с выраженным снижением вирусной нагрузки с 6-ти лет при ОБПВ, за счет низкого уровня CD4+ и отсутствия для вируса клеток-мишеней ($MB=-0,1$ в обеих группах). Таким образом, полученные многофакторные модели показали наличие выраженного клеточного иммунодефицита ($MB=0,5$) при ОБПВ, что и обеспечивало развитие данного варианта болезни.

Составляющие модели гуморального иммунитета показывали повышение интегральных показателей при обоих вариантах во все возрастные периоды. До 2-х лет активность антител опосредованных иммунных реакций выше при МПВ, что является косвенным признаком продолжающейся поликлональной активации В-лимфоцитов. В возрасте 2-5 лет происходило выравнивание функциональной активности гуморального звена с последующим постепенным снижением способности иммунной системы к выработке антител, что отражало увеличение вирусной нагрузки. В основе формирования моделей данного вида лежат уровни основных классов иммуноглобулинов, имеющие высокие весовые коэффициенты.

Таким образом, результаты системного многофакторного анализа позволили нам выделить дополнительно отсроченный быстро прогрессирующий клиничко-патогенетический вариант перинатальной ВИЧ-инфекции, при котором различные системы организма демонстрируют угнетение функций в ответ на внедрение возбудителя, что приводит к значимым патологическим сдвигам и отражается в выраженном отклонении взвешенного среднего ($MB=0,68$). Медленно прогрессирующий клиничко-патогенетический вариант характеризуется нормореактивной реакцией организма ребенка на внедрение возбудителя. Взвешенное среднее отклоняется гораздо меньше ($MB = 0,52$) (рис. 1).

В результате дискриминантного анализа нами были получены прогностические модели (дискриминантные уравнения) клиничко-патогенетических вариантов перинатальной ВИЧ-инфекции. Подставляя в дискриминантные уравнения значения показателей конкретного больного, можно рассчитать классификационные показатели, позволяющие отнести пациента к одной из групп прогрессирования (таблица 1).

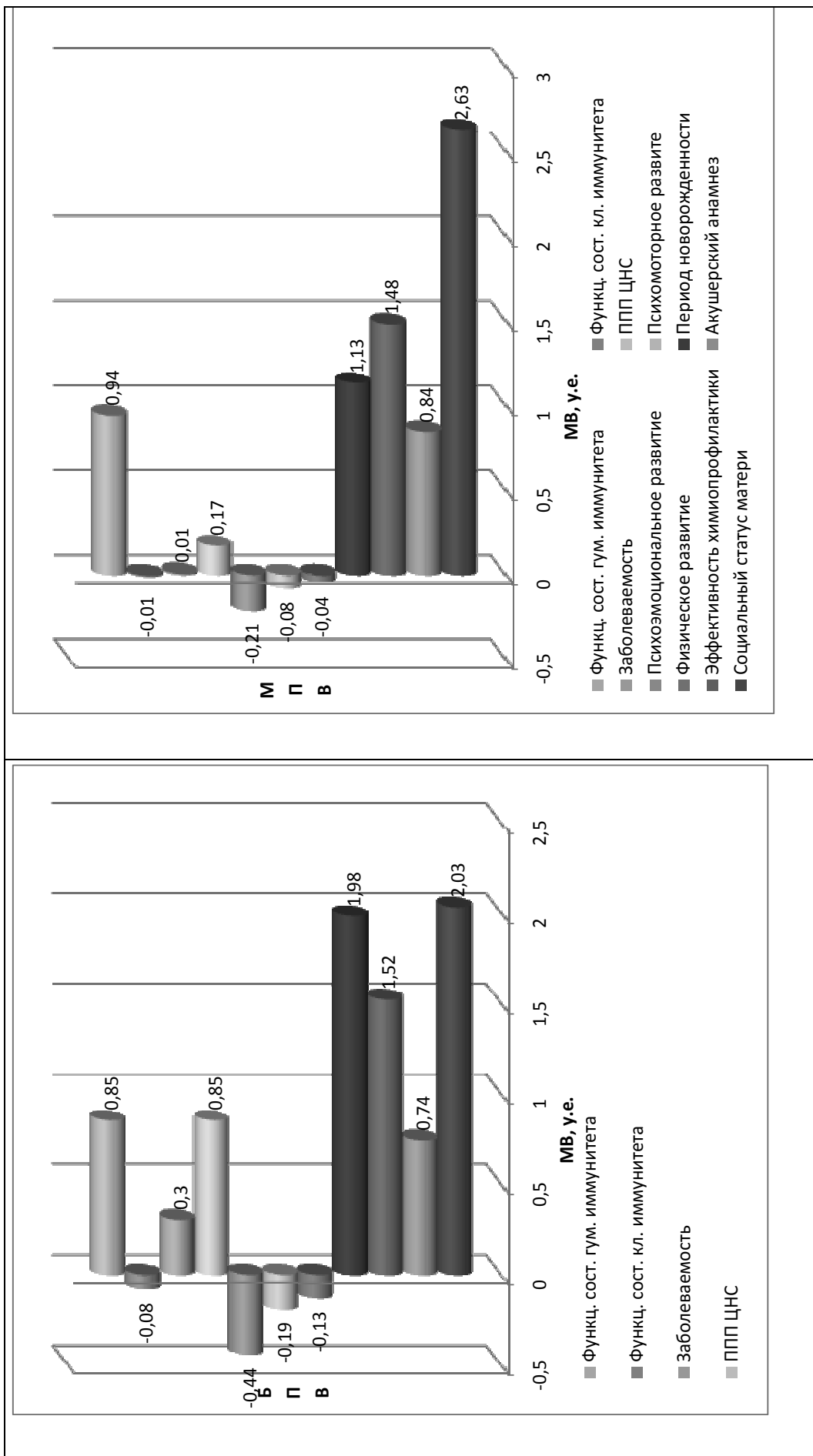


Рис. 1. Графическое изображение многофакторных математических моделей клинико-патогенетических вариантов перинатальной ВИЧ-инфекции: ОБПВ – отсроченный быстро прогрессирующий, МПВ – медленно прогрессирующий

Таблица 1. Прогностические модели (дискриминантные уравнения) дифференциации групп детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией по прогрессированию

Прогрессирование 1 (ОБПВ) = (14,252 x срок гестации) + (-0,468 x CD8-3) + (-0,043 x масса рожд.) + (6,502 x 12мес-рост) + (0,273 x CD4-1) + (0,001 x 3 мес-вес) + (0,355 x CD4-2) + (83,495 x лейкоциты рожд.) – 521,319
Прогрессирование 2 (МПВ) = (14,803 x срок гестации) + (-0,533 x CD8-3) + (-0,044 x масса рожд.) + (6,655 x 12мес-рост) + (0,322 x CD4-1) + (0,001 x 3мес-вес) + (0,387 x CD4-2) + (83,154 x лейкоциты рожд.) – 555,986

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перинатальная ВИЧ-инфекция приводит к отставанию физического и нервно-психического развития, повышению соматической и инфекционной заболеваемости, формированию комбинированного иммунодефицитного состояния. Выраженность изменений зависит от клинико-патогенетического варианта инфекции и сроков инфицирования.

Для перинатальной ВИЧ-инфекции характерно, помимо двух классических вариантов, наличие отсроченного быстро прогрессирующего клинико-патогенетического варианта, для которого определены более значимые патологические сдвиги, что подтверждается выраженным отклонением взвешенного среднего (МВ=0,68). Для МПВ характерны меньшие клинико-патогенетические изменения, относительно благоприятное течение болезни (МВ = 0,52). Развитие клинико-патогенетических вариантов определяется степенью выраженности комбинированного иммунодефицита, клиническим эквивалентом которого является «иммунологическая категория». Нестабильность иммунитета при ОБПВ (МВ=-0,08) обеспечивает его развитие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гасилина Е.С., Богоявленская И.Ю.* Перинатальная ВИЧ-инфекция в Самарском регионе // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей: факторы риска, диагностика, терапия». Санкт-Петербург, 8-10 декабря 2011. С.87.
2. *Познякова Е.А., Кабанова Н.П., Гасилина Е.С., Богоявленская И.Ю.* Медико-социальная характеристика ВИЧ-инфекции в Самарской области // Известия Самарского научного центра Российской академии наук: специальный выпуск «XII Конгресс «Экология и здоровье человека». 29 ноября 2012. Т. 2. С.90-93.
3. *Франк А.А., Гасилина Е.С., Богоявленская И.Ю., Киреева О.А.* Особенности ВИЧ-инфекции у детей в Самарской области // Сборник тезисов XI Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (приложение к журналу «Детские инфекции»). Москва, 13-14 декабря 2012. С.127.
4. *Франк А.А., Гасилина Е.С., Борисова О.В., Агафонова О.В.* Многофакторные математические модели отсроченного быстро прогрессирующего патогенетического варианта (ОБВП) перинатальной ВИЧ-инфекции у детей // Сборник тезисов XII Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (журнал «Практическая медицина». № 10 (30). Казань, 2015. С.95.
5. *Франк А.А., Гасилина Е.С., Киреева О.А., Познякова Е.А.* Онтогенез иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от клинико-патогенетического варианта // Сборник тезисов Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные виды медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей» (Журнал инфектологии, приложение. 2015. Т. 1. № 2. Санкт-Петербург, 2015. С.30

CLINICAL AND PATHOGENETIC VARIANTS OF PERINATAL HIV INFECTION© 2015 A. A. Frank¹, E. S. Gasilina¹, O. V. Borisova¹, O. V. Agafonova²¹ Samara State Medical University² Samara Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

The article presents the results of a comprehensive clinical and laboratory examination of 116 children with perinatal HIV infection who are registered in the Samara Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases. Mathematical processing was carried out using statistical analysis packages STATGRAPHICS Plus for Windows version 3.0 and STATISTICA for Windows version 6.5. with the system of multivariate analysis of quantitative characteristics, the past statistical analysis, grouped into logical system of the mathematical model of clinical and pathogenetic variants of the perinatal HIV infection.

Keywords: clinical and pathogenetic variants of perinatal HIV infection

Anna Frank, Assistant of the Department of Children's Infections. E-mail: frankan@rambler.ru

Elena Gasilina, Doctor of Medical Sciences, the Head of the Department of Children's Infections.

E-mail: gasilinaes@mail.ru

Olga Borisova, Doctor of Medical Sciences, Professor of Children's Infections. E-mail: olgaborisova74@mail.ru

Olga Agafonova, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Medical Officer of the Medical Unit.

E-mail: zamminamur@gmail.ru