

АД-4419
К 40

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 616.98:578.828.6 – 053.2 – 07

Ким Ольга Вячеславовна

КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ
ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

14.00.09 – Педиатрия
14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ташкент - 2012

Работа выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии МЗ РУз.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Махмудова Дилбар Иноятовна

доктор медицинских наук, профессор
Каримов Учкун Абдуллаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Умарова Зухра Султановна

доктор медицинских наук, профессор
Менликулов Парахат Рскулович

доктор медицинских наук, профессор
Мусабаев Эркин Исакович

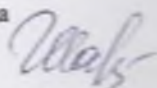
Ведущая организация: Алматинский государственный институт
усовершенствования врачей

Защита состоится « 15 » июне 2012 года в 13⁰⁰ часов в
дании Специализированного совета Д.087.10.01 при Ташкентском пед-
рическом медицинском институте по адресу: 100140, г. Ташкент, ул. Б
мол, 223.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского пед-
рического медицинского института.

Автореферат разослан « 12 » мая 2012 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета
доктор медицинских наук



Шарипова М

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Изучение ВИЧ-инфекции определяется её всемирной 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 (Покровский В.В., 2002; Вартанян Ф.Е., 2007; Атабеков Н.С., 2010; Залялиева М.В., 2006; Phyllis C. Tien, 2010; Thompson M. et al., 2010). Особенности эпидемиологии у детей, касающиеся передачи вируса, естественной динамики, зрелости иммунной системы, и клинических проявлений значительно увеличивают показатели и без того высокого уровня заболеваемости (Скалева Е.В., 2006; Петрова А.Г., 2008; Puthanakit T., 2010; Palumbo P., 2010). Между тем, естественный рост числа инфицированных детей требует оказания специализированной медицинской помощи, включающей наблюдение за клиническим состоянием ребенка, своевременное установление его статуса, профилактику и лечение оппортунистических инфекций, а также антиретровирусную терапию (АРВТ), которая позволяет значительно продлить жизнь ВИЧ-инфицированного пациента (Покровский В.В., 2002; Goetghebuer T. et al., 2009; Bani-Sadr F., 2009; Elzi S. et al., 2010; Palumbo P. et al., 2010).

Актуальность проблемы. Зарубежными и отечественными авторами сделан значительный вклад в изучение молекулярной биологии ВИЧ, особенностей распространения ВИЧ-инфекции в мире, клинических проявлений и заболеваний, выработаны основные принципы профилактики, оценены эффективность различных схем и спектр нежелательных побочных эффектов приема антиретровирусных препаратов. Проведены клинические взаимодействия при лечении ОИ (Петрова А.Г., 2008; Бартлетт Д., 2010; Залялиева М.В., 2008; Tan R. et al., 2008; Bhaskaran K. et al., 2008; Goetghebuer T. et al., 2009; Deeks S. et al., 2009; Buchacz K. et al., 2010; Faiz A. Khan et al., 2010; Gill V. et al., 2010; Puls

и др.). Вопросы патогенеза и клинического течения ВИЧ-инфекции от различных факторов нуждаются в дальнейшем изучении. Неясна роль различных ОИ в степени угнетения иммунной системы и развитии неблагоприятных исходов. Большой интерес представляет изучение биологических единиц, включаемых в комплексное понятие «оппортунистических форм ВИЧ-инфекции у детей», определяет необходимость дальнейшего изучения основной направленностью которых должен быть поиск эффективных методов прогнозирования с учетом особенностей взаимодействия иммунной системы развивающегося организма

ребенка. Высокий уровень показателей летальности от ассоциированных с ВИЧ заболеваний среди детей определяет актуальность обоснования, разработки и внедрения оптимальной модели оказания услуг детям с ВИЧ/СПИД в ситуации проводимых в стране реформ системы здравоохранения. Т.о., рост регистрации числа новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей, широкий спектр сопутствующей инфекционной патологии, вносящей существенный вклад в частоту неблагоприятных исходов, значительные трудности диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у детей, предопределяют чрезвычайную актуальность изучения данной проблемы.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз.

Цель исследования: совершенствование методов прогнозирования неблагоприятных исходов и организации услуг на основе исследования возрастных, клинических, иммунологических и вирусологических особенностей течения ВИЧ-инфекции у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения ВИЧ-инфекции у детей в зависимости от возраста, пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммуносупрессии, репликативной активности вируса.

2. Изучить спектр наиболее часто встречающихся ОИ у ВИЧ-инфицированных детей и разработать комплекс диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на их раннее выявление, нивелирование и устранение.

3. Выявить зависимость тяжести заболевания и репликативной активности ВИЧ от девиации процессов активации, дифференцировки, апоптоза, эффекторных и элиминационных функций иммунокомпетентных клеток (ИКК) у ВИЧ-инфицированных детей.

4. Выявить факторы риска неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей, оценить их предикторную значимость.

5. Обосновать подходы к эффективной диспансеризации детей с ВИЧ/СПИД.

6. Разработать модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи детям с ВИЧ/СПИД.

Объект и предмет исследования: 334 ВИЧ-инфицированных детей.

Методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, серологические и статистические исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Характерный спектр ОИ у детей с ВИЧ/СПИД определяется возрастом и неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в отношении социально значимых заболеваний (туберкулез).

2. Несмотря на тяжелые клинические нарушения у детей с ВИЧ/СПИД, проявляющиеся инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и лимфопролиферативным синдромами иммунологической недостаточности, в ря-

де случаев иммунная система длительно сохраняет способность к распознаванию, активации, пролиферации, дифференцировке и регуляции. При этом отмечается преобладание процессов активации иммунной системы над процессами дифференцировки и регуляции, чем объясняются исключительно высокие уровни виремии у старших детей в терминальной стадии. Медленное снижение вирусной нагрузки (ВН) у ВИЧ-инфицированных детей обусловлено функциональной незрелостью системы иммунитета.

3. Существуют возрастные различия в прогностической значимости клинических проявлений и лабораторных данных в оценке вероятности прогрессирования заболевания до терминальной стадии и летального исхода при ВИЧ/СПИД у детей. Уровень ВН не несет прогностической информации о тяжести иммунодефицита.

4. Наибольшую предикторную значимость при оценке риска развития тяжелого иммунодефицита имело потенцированное воздействие ВИЧ, *virus varicella zoster*, *virus herpes simplex-1*; туберкулеза - возраст детей ≥ 36 месяцев, тяжелый иммунодефицит и поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем; прогрессирования заболевания до терминальной стадии - тяжелые поражения дыхательной, нервной и сердечно-сосудистой систем; летального исхода - терминальная стадия заболевания, высокая репликативная активность ВИЧ и тяжелый иммунодефицит.

5. Комплекс организационных и лечебно-профилактических мероприятий на основе мультипрофессионального подхода по осуществлению стационарной помощи и диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных детей.

6. Научно-обоснованная организационно-функциональная модель оказания медико-социально-психологической помощи ВИЧ-инфицированным детям является приемлемой для использования на уровне регионов.

Научная новизна. Получены новые данные о зависимости клинического течения ВИЧ-инфекции у детей и прогностической значимости клинико-лабораторных данных от возраста, пути инфицирования, стадии заболевания и тяжести иммунодефицита. Выявлена низкая предикторная значимость репликативной активности вируса при прогнозировании неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей.

Определен спектр ОИ у ВИЧ-инфицированных детей, имеющий региональные особенности, предопределяющий развитие неблагоприятных исходов; разработан комплекс диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на их раннее выявление, нивелирование и устранение.

Выявлена зависимость тяжести заболевания и репликативной активности ВИЧ от девиации процессов активации, дифференцировки, апоптоза, эффекторных и элиминационных функций ИКК у ВИЧ-инфицированных детей. Доказано, что медленное снижение виремии у них обусловлено незрелостью системы иммунитета.

Установлены дополнительные иммунологические (у детей в возрасте 36-59 месяцев - CD HLA DR+, у детей в возрасте старше 60 месяцев - CD3+,

CD8+, CD25+, CD95+) и клинические предикторы неблагоприятных исходов.

Получены новые научные данные о факторах риска неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей и их предикторной значимости, послужившие основанием для разработки подходов к эффективной диспансеризации детей с ВИЧ/СПИД.

Усовершенствованы методы прогноза неблагоприятных исходов: на основании выявленных нарушений адаптивного иммунитета у детей с ВИЧ/СПИД разработан «Способ оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа у детей» (заявка на патент Государственного патентного ведомства РУз IAP 20100623 от 29.12.2010), на основании выявленных предикторов неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей разработан «Способ прогнозирования течения ВИЧ-инфекции у детей» (заявка на патент Государственного патентного ведомства РУз IAP 20110121 от 31.03.2011).

Оптимизирована диагностика туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-инфицированных детей - получен патент Государственного патентного ведомства РУз на «Программу для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей» (DGU № 02036).

Практическая значимость результатов исследования: выявленные клинические, иммунологические и вирусологические особенности течения заболевания позволили разработать подходы к дифференцированному ведению ВИЧ-инфицированного ребенка в зависимости от возраста, стадии заболевания и тяжести иммунологических нарушений.

Разработан алгоритм для диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных детей, что позволило своевременно диагностировать и лечить его.

Научно обоснована, разработана и апробирована эффективная модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи детям с ВИЧ/СПИД, которая позволила обеспечить доступ к диагностике, лечению, снабжению лекарственными средствами и психосоциальной поддержке наиболее уязвимой группе населения – ВИЧ-инфицированным детям.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение на республиканском уровне методические рекомендации: «Механизм оказания межпрофессиональной помощи ВИЧ-инфицированным детям», «Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей (современные принципы диагностики, лечения, профилактики)», «Принципы диспансерного наблюдения, ухода и поддержки ВИЧ-инфицированных детей» и информационные письма: «Показания к тестированию детей на ВИЧ в лечебно-профилактических учреждениях», «Заболевания полости рта у ВИЧ-инфицированных детей».

Реализация результатов. Результаты исследований, представленные в методических рекомендациях и информационных письмах, внедрены в практическую деятельность: консультативно-диагностической поликлиники и клинических подразделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз; детской стоматоло-

гической поликлиники № 2 г. Ташкента; Андижанского областного многопрофильного специализированного медицинского центра педиатрии; Андижанского областного скринингового центра «Мать и дитя»; Кашкадарьинского областного многопрофильного специализированного медицинского центра педиатрии.

Апробация работы. Основные положения диссертации и полученные результаты были обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика» (Ташкент, 2008); межинститутской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы педиатрии» (Ташкент, 2008); V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний» (Ташкент, 2009); VI Съезде педиатров Республики Узбекистан (Ташкент, 2009); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Ташкент, 2010); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний» (Ташкент, 2010); Республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям» (Ташкент, 2010); Научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции» (Ташкент, 2010); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ/СПИДа (Андижан, 2011)»; Ученом Совете РСНПМЦ педиатрии (февраль, май 2011); Научном Семинаре при Специализированном Совете (ноябрь 2011).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы 52 работы, из них 18 журнальных статей (в том числе 2 – в дальнем зарубежье), 25 статей в сборниках научных трудов и тезисов, 3 методические рекомендации, 2 информационных письма, 1 патент на программную продукцию, 2 заявки на получение патента Государственного патентного ведомства РУз, 1 буклет.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 236 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Результаты исследований проиллюстрированы с помощью 43 таблиц и 33 рисунков. Список литературы включает 380 источников, из них 123 – на русском и 257 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и степень изученности проблемы; связь исследовательской работы с тематическими планами НИР; обоснованы цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту; научная новизна и практическая значимость для здравоохранения; апробация работы; структура и объем диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» анализируется современное состояние проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, раскрываются современные теоретические и прикладные аспекты ВИЧ/СПИД у детей.

Во второй главе изложены материал и методы исследования. 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 с 2007 по 2010 гг.

Объектом исследования были ВИЧ-инфицированные дети. Профиль исследования отображен на рис. 1.

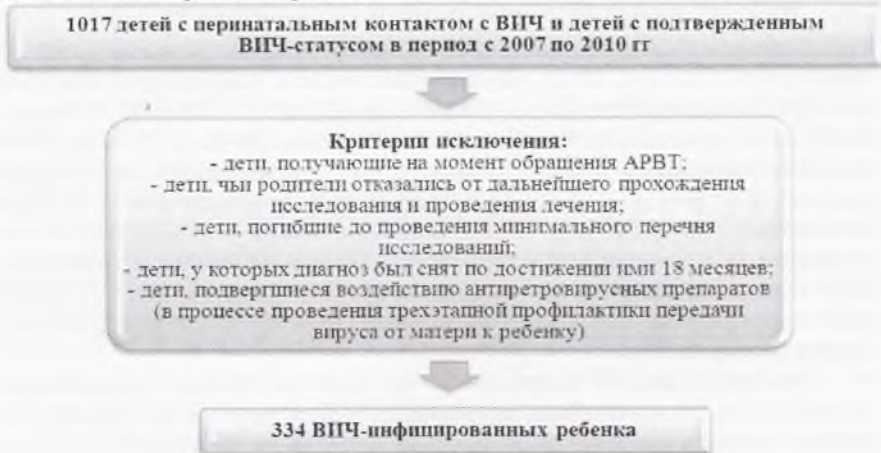


Рис. 1. Профиль исследования

На первом этапе методом сплошной выборки была сформирована группа из 1017 детей с перинатальным контактом с ВИЧ и детей с подтвержденным статусом, из которой впоследствии с использованием критериев исключения была сформирована группа из 334 ВИЧ-инфицированных детей.

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 мо-

ноклональных 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 «АмплиСенс® 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 «АмплиСенс® 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 «Immupogen 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 $P < 0,05$.

В третьей главе дается характеристика особенностям течения ВИЧ-инфекции у детей в зависимости от возраста, пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммуносупрессии и репликативной активности вируса

Изучение факторов, оказывающих влияние на естественное течение ВИЧ-инфекции у детей, показало, что у детей до 12 месяцев наибольшее влияние оказывал путь трансмиссии вируса. Так, у детей, инфицированных вертикальным путем, антропометрические показатели были статистически достоверно ниже показателей детей, инфицированных парентерально («вес-к-возрасту» (z) составил $-2,08 \pm 0,48$ и $-0,64 \pm 0,5$ соответственно, $p \leq 0,05$; «вес-к-возрасту» (z) составил $-2,67 \pm 0,45$ и $-0,64 \pm 0,9$ соответственно, $p \leq 0,05$; BMI-for-age (z) составил $-2,27 \pm 0,47$ и $-0,76 \pm 0,6$ соответственно, $p \leq 0,05$). Путь инфицирования оказал свое влияние и на состояние гематологических показателей ВИЧ-инфицированных детей - дети, инфицированные вертикальным путем, имели показатели уровня гемоглобина (г/л) и эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) значительно ниже, чем дети, инфицированные парентерально - $79,0 \pm 2,32$ и $2,79 \pm 0,03$ против $90,6 \pm 5,3$ и $3,14 \pm 0,14$ ($p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ соответственно), в то время как уровень лейкоцитов ($\times 10^9/л$) у них был гораздо выше показателей детей, инфицированных в нозокомиальных очагах - $6,5 \pm 0,43$ против $5,52 \pm 0,22$ ($p \leq 0,05$). В отношении других факторов, включая стадию заболевания, уровень иммунодефицита и ВН, выраженной связи с течением заболевания

ния выявить не удалось, вследствие чего их невозможно считать прогностически валидными у детей данной возрастной группы. У детей данной возрастной группы летальных исходов зарегистрировано не было.

У детей в возрасте 12-35 месяцев отмечалась тесная зависимость течения ВИЧ-инфекции от пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммунодефицита и репликативной активности вируса, что нашло свое отражение на показателях физического развития (ФР) и периферической крови, соответствующих особенностям клинической картины. Так, путь инфицирования отразился на показателях крови детей в виде достоверной разницы при сравнении показателей уровня гемоглобина ($\times 10^{12}/л$) у детей, инфицированных вертикальным путем, с показателями детей, инфицированных в нозокомиальных очагах, $83,11 \pm 2,09$ против $87,09 \pm 0,79$ ($p \leq 0,05$). Наиболее чутко на переход заболевания из III клинической стадии в IV отреагировало ФР ВИЧ-инфицированных детей - показатель «вес-к-росту» (z) детей в терминальной стадии составил $-2,08 \pm 0,23$ против $-0,33 \pm 0,28$ у детей в III стадии, $p \leq 0,001$; «вес-к-возрасту» (z) составил $-2,52 \pm 0,16$ и $-1,05 \pm 0,24$ соответственно, $p \leq 0,001$; ВМІ-for-age (z) составил $-1,92 \pm 0,6$ и $-0,12 \pm 0,32$ соответственно, $p \leq 0,001$). Риск развития тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций (эмпиема, пиомиозит, инфекции костей, менингит, исключая пневмонии) чаще имели дети с выраженным иммунодефицитом (23:1 при сравнении с незначительным иммунодефицитом и 5,82:1 при сравнении с умеренным иммунодефицитом). Однако статистическая достоверность при сравнении показателей в близко расположенных группах, например, незначительный и умеренный иммунодефицит или выраженный и тяжелый иммунодефицит наблюдалась очень редко, что является свидетельством нецелесообразности выработки стратегий по оказанию помощи в зависимости от столь частого дробления на группы по тяжести иммунодефицита. Высокая репликативная активность ВИЧ в 21,47 и 5,6 раз чаще сопровождалась тяжелыми рецидивирующими бактериальными пневмониями и тяжелым истощением по сравнению с детьми с низкой ВН. В то же время нами не отмечено зависимости тяжести иммунодефицита от уровня ВН, тогда как было зарегистрировано явное влияние тяжести иммунодефицита на репликативную активность ВИЧ - у детей с незначительным иммунодефицитом уровень ВН достигал $651\ 500 \pm 210\ 551,39$ коп/мл, с умеренным - $237\ 472,83 \pm 148\ 064,12$ коп/мл, выраженным - $1\ 020\ 085,0 \pm 369\ 643$ коп/мл ($p \leq 0,05$ по сравнению с умеренным), тяжелым - $19\ 351\ 373,71 \pm 15\ 503\ 113,85$ коп/мл ($p \leq 0,01$ по сравнению с умеренным и $p \leq 0,05$ по сравнению с выраженным). Т.о., можно предположить, что не бесконтрольное размножение вируса приводит к снижению числа CD4+ клеток, а иммунная система ребенка является определяющей, насколько активно будет протекать репликация ВИЧ. Клиническими признаками, по частоте встречаемости которых была выявлена статистическая достоверность при разделении по пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммунодефицита и уровню ВН, являлись тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, ин-

фекция, вызванная вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), тяжелое истощение, персистирующая лихорадка, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, рецидивирующий афтозный стоматит, персистирующая диарея, необъяснимая анемия, персистирующий оральный кандидоз, исходя из чего их можно расценивать как потенциально неблагоприятные, и вклад их подлежит дальнейшему изучению. Кроме того, у детей указанной возрастной группы выявлен высокий уровень летальности, который зависел от пути инфицирования (летальность в группе детей, инфицированных вертикально, составила 3,7%, тогда как в группе детей, инфицированных в нозокомиальных очагах, она составила 8,75%), от стадии заболевания (8,64% в стадии СПИД, 3,85% у детей в III клинической стадии заболевания), от тяжести иммунодефицита (в группе детей с незначительным иммунодефицитом летальный исход не регистрировался, в то время как в группе детей с умеренным иммунодефицитом показатель составил 10%, с выраженным иммунодефицитом – 3,57%, самые высокие показатели отмечались у детей с тяжелым иммунодефицитом – 15,15%, что представляется естественным). У детей с высокой ВН показатель летальности составил 5,56%, низкая репликативная активность ВИЧ сопровождалась показателем летальности в 10%, что свидетельствует о низкой предикторной значимости ВН в оценке риска развития неблагоприятного исхода.

Особенности естественного течения заболевания у детей 36-59 месяцев напрямую зависели от пути инфицирования, стадии заболевания, тяжести иммунодефицита и уровня ВН. Так же, как и у детей раннего возраста, путь инфицирования оказал наибольшее влияние на показатели гематологического статуса - уровень гемоглобина ($\times 10^{12}/л$) составил $87,56 \pm 0,76$ у детей, инфицированных парентерально, против $84,79 \pm 1,9$ у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями ($p < 0,05$). Наиболее важным результатом, полученным в результате проведенного исследования, является выявленная тесная взаимосвязь тяжести иммунодефицита с уровнем ВН – у детей с низкой репликативной активностью уровень CD4+ составил $29,46 \pm 3,63$, тогда как у детей с высокой активностью - $17,1 \pm 2,4$ % ($p < 0,01$), и у детей с незначительным иммунодефицитом средние показатели ВН достигли $1238234,46 \pm 1204174$ коп/мл, с умеренным – $13511365,40 \pm 12237342,43$ коп/мл ($p < 0,05$), с выраженным – $558932,22 \pm 286875,68$ коп/мл, с тяжелым – $6974785,20 \pm 3568922,51$ ($p < 0,001$ по сравнению с незначительным иммунодефицитом и $< 0,05$ по сравнению с выраженным), т.е. система иммунитета и уровень репликативной активности вируса у детей 36-59 месяцев являются взаимопределяющими, чего не отмечалось у детей до 3-х лет. Рецидивирующий афтозный стоматит, персистирующие диарея, лихорадка, оральный кандидоз, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, анемия у детей в IV стадии ВИЧ-инфекции встречались во много раз чаще, чем у детей, находящихся в III клинической стадии. При изучении летальности в указанной возрастной группе обнаружено, что данный неблагоприятный исход встречался чаще у детей, инфицированных от матери (7,14%), в то время как у детей, инфицированных парентерально, этот показатель составил 1,98%. Выявлена

тесная зависимость показателей летальности ВИЧ-инфицированных детей от стадии заболевания, при этом в группе детей в III клинической стадии летальных исходов отмечено не было, а у детей в стадии СПИД изучаемый признак встречался в 6,12%. При разделении детей по тяжести иммунодефицита выявлено, что у детей, имеющих незначительную и умеренную степени иммунодефицита, летальных исходов не наблюдалось, тогда как у детей с выраженным иммунодефицитом показатель летальности составил 5,56%, а у детей с тяжелым иммунодефицитом – 8,7%. Отмечена зависимость указанного признака и от уровня репликативной активности ВИЧ: у детей с низкой ВН летальность не регистрировалась, в то время как у детей с высокой ВН этот показатель составил 4%. Потенциально неблагоприятными факторами, чье влияние нуждается в дальнейшем изучении, являлись ТБ внутригрудных лимфатических узлов и легких, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, тяжелое истощение, тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, вирусный гепатит В, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия, рецидивирующий афтозный стоматит, необъяснимая анемия, персистирующие диарея, оральная кандидоз, лихорадка.

Исследование детей ≥ 60 месяцев выявило влияние пути инфицирования на гематологические показатели - число тромбоцитов и лейкоцитов составило $152125 \pm 11983,73$ и $5,19 \pm 0,45$ у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, против $168732,39 \pm 1453,35$ ($p \leq 0,05$) и $5,77 \pm 0,08$ ($p \leq 0,05$) у детей, инфицированных нозокомиально. Т.о., путь инфицирования оказывает долгосрочное влияние на гематологические показатели ВИЧ-инфицированных детей. Также показано, что показатели доли CD4+ лимфоцитов и ВН были тесно взаимосвязаны - у детей с высокой репликативной активностью ВИЧ доля CD4+лимфоцитов составила $9,65 \pm 2,12$, в то время как у детей, контролирующих размножение вируса, она достигала уровня $24,27 \pm 3,93$ ($p \leq 0,01$), показатели ВН у детей с незначительным иммунодефицитом достигали $1238 234,46 \pm 1 204 174,62$ коп/мл, умеренным – $13 511 365,4 \pm 12 237 342,43$ коп/мл ($p \leq 0,05$ по сравнению с незначительным), выраженным – $558 932,22 \pm 286 875,68$ коп/мл, тяжелым – $6 974 785,2 \pm 3 568 922,51$ коп/мл ($p \leq 0,001$ по сравнению с незначительным и $p \leq 0,05$ по сравнению с выраженным). При разделении в зависимости от стадии заболевания обнаружено, что рецидивирующий афтозный стоматит, персистирующая диарея, персистирующая лихорадка, персистирующий оральная кандидоз, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, анемия у детей в стадии СПИД встречались в 5,64; 2,18; 2,59; 12,14; 3,26 раз чаще, чем у детей в III клинической стадии. Примечательным у детей указанной возрастной группы, является высокая распространенность инфекции, вызванной *virus varicella zoster*, которая встречалась в 21,76 раз чаще у детей в IV стадии заболевания. При этом разделение по тяжести иммунодефицита выявило гораздо меньше отличий, чем у детей других возрастных групп, что свидетельствует о функционировании иммунной системы на качественно новом уровне, сопоставимом со взрослым, и доказывает пророчность иницирования АРВТ, основываясь на абсолютном

числе CD4+ Т-лимфоцитов. При изучении летальности детей в зависимости от пути инфицирования выявлено, что дети, имевшие ВИЧ-инфицированную мать, погибали чаще (18,18%) детей, чья мать была здорова (4,66%). Показатель летальности у детей в терминальной стадии составил 11,9%, тогда как у детей в III стадии он не регистрировался, как и не регистрировался в группах детей с незначительным и умеренным иммунодефицитом. Частота летальных исходов у детей с выраженным иммунодефицитом составила 4,76%, с тяжелым – 11,11%. При изучении зависимости летальности ВИЧ-инфицированных детей от репликативной активности вируса отмечена их тесная взаимосвязь: у детей с низкой ВН летальные исходы не регистрировались, в то время как дети, имеющие высокую репликативную активность, погибали в 18,18% случаев. Таким образом, у детей ≥ 60 месяцев факторами, оказывающими влияние на прогрессирование заболевания, являлись стадия заболевания, тяжесть иммунодефицита и уровень ВН; потенциально неблагоприятными, чье влияние нуждается в дальнейшем изучении, являлись инфекция, вызванная *virus varicella zoster*, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, рецидивирующий афтозный стоматит, необъяснимая анемия, персистирующий оральный кандидоз, персистирующая диарея.

В четвертой главе отражена распространенность ОИ среди ВИЧ-инфицированных детей. Обнаружены высокие титры антител к вирусам (*virus herpes simplex-1*, *cytomegalovirus*) и бактериям (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Ureaplasma urealyticum*), 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 токсоплазма, 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 pneumonia*, 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 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 социально значимых заболеваний (ТБ) (рис. 2), 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.

В пятой главе характеризуется состояние клеточного и гуморального иммунитета у ВИЧ-инфицированных детей. При изучении параметров клеточного и гуморального иммунитета у детей 12-35 месяцев в зависимости от стадии заболевания выявлено статистически достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов у детей в IV стадии по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$), хотя и не было выявлено разницы при сравнении с данными детей, находящихся в III клинической стадии заболевания. Относительное и абсолютное содержание CD3+ - Т-лимфоцитов у детей в IV стадии ВИЧ-инфекции было достоверно ниже контрольных значений ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$ соответственно), т.е. отмечался глубокий Т-клеточный иммунодефицит. Также было статистически достоверно снижено относительное и абсолютное число CD4+ - Т-лимфоцитов, как у детей в III клинической стадии ВИЧ-инфекции по сравнению с контрольной ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,01$ соответственно), так и у детей в стадии СПИД ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$ соответственно). Однако особенно важной, с нашей точки зрения, является наблюдаемая статистически достоверная разница в относительном содержании CD4+ - Т-лимфоцитов у детей в IV стадии по сравнению с таковым у детей, находящихся в III клинической стадии ($p \leq 0,05$), т.е. IV клиническая стадия заболевания характеризовалась наименьшими относительными показателями CD4+ Т-хелперов/индукторов.

до 12 месяцев	12-35 месяцев	36-59 месяцев	≥60 месяцев
<ul style="list-style-type: none"> •тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии - 84,21%; •персистирующий оральный кандидоз - 57,89%; •пневмоцистная пневмония - 21,05%; •вирусный гепатит С - 15,79%; •туберкулез внутригрудных лимфатических узлов - 5,26%; •вирусный гепатит В - 5,26%. 	<ul style="list-style-type: none"> •тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии - 96,26%; •персистирующий оральный кандидоз - 41,12%; •вирусный гепатит С - 16,82%; •туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, легких - 10,28%; •вирусный гепатит В - 5,61%; •инфекция, вызванная вирусом простого герпеса - 3,74%. 	<ul style="list-style-type: none"> •тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии - 94,78%; •персистирующий оральный кандидоз - 32,17%; •туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, легких - 21,74%; •вирусный гепатит С - 20,87%; •инфекция, вызванная вирусом простого герпеса - 5,22%; •вирусный гепатит В - 5,22%. 	<ul style="list-style-type: none"> •тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии - 93,55%; •туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, легких - 54,85%; •персистирующий оральный кандидоз - 25,81%; •вирусный гепатит С - 23,66%; •инфекция, вызванная вирусом простого герпеса - 13,98%; •инфекция, вызванная virus varicella zoster - 7,53%
иницирование АРВИ	иницирование АРВИ	иницирование АРВИ	иницирование АРВИ
<ul style="list-style-type: none"> •частые профилактические осмотры; •профилактика пневмоцистной пневмонии; •ранняя профилактика изониазидом; •вакцинация против гепатита В и virus varicella zoster. 	<ul style="list-style-type: none"> •частые профилактические осмотры; •вакцинация против гепатита В и virus varicella zoster. 	<ul style="list-style-type: none"> •частые профилактические осмотры; •детям с тяжелыми рецидивирующими герпетического поражения - профилактика ацикловиром; •вакцинация против гепатита В. 	<ul style="list-style-type: none"> •частые профилактические осмотры; •детям с тяжелыми рецидивирующими герпетического поражения - профилактика ацикловиром; •вакцинация против гепатита В и virus varicella zoster.

Рис. 2. Спектр наиболее часто встречающихся ОИ у детей различных возрастных групп

Таким образом, снижение относительного содержания CD4+ - Т-лимфоцитов ниже $24,73 \pm 0,71$ может служить предиктором перехода ВИЧ-инфекции из III в IV клиническую стадию (СПИД). Анализ содержания цитотоксических CD8+ – Т-лимфоцитов позволил выявить статистически достоверное повышение относительного их числа по отношению к контрольной группе в исследуемых группах детей ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,01$ соответственно). Вслед-

ствии этого естественным представляется снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ). При сравнении ИРИ у детей в III и IV стадиях заболевания достоверной разницы не выявлено, но наблюдалась тенденция к снижению ИРИ у детей со СПИД. Отмечалась статистически достоверная разница в относительном числе натуральных киллерных клеток (НК) с фенотипом CD16+, для которых характерна функция цитолиза, у детей с IV клинической стадией по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,001$). Возрастное экспрессии HLA-DR, наблюдаемое у детей, явилось отражением активации механизмов апоптоза, особенно в отношении лимфоцитов, утративших способность к экспрессии Fas-антигена. Отмечалась статистически значимая разница в уровне CD25+ и CD95+ в исследуемых группах, однако только при сравнении с группой контроля ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$ соответственно). При этом рост экспрессии CD25+ являлся отражением активации иммунной системы во время ответа на антиген, тогда как рост экспрессии CD95+ рецепторов на лимфоцитах отражал процесс избыточной и неэффективной стимуляции лимфоцитов крови, что свидетельствует о готовности к апоптотическому пути гибели лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов и является прогностическим критерием тяжести заболевания. О нарушении эффекторных функций свидетельствовала активация синтеза иммуноглобулинов: обнаружена статистически достоверная разница в большем содержании Ig G, мг%, у детей в III клинической стадии по сравнению с показателями контрольной группы ($p \leq 0,05$), статистически достоверная разница в гораздо большем содержании Ig A, мг%, у детей в обеих исследуемых группах по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$), что является также отражением неспецифической поликлональной активации В-лимфоцитов, приводящей к гипериммуноглобулинемии. При изучении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у детей в III и IV клинических стадиях ВИЧ-инфекции наблюдалось статистически достоверное повышение средних значений по сравнению с данными контроля ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$), что является свидетельством нарушений элиминационных функций ИКК. Таким образом, у детей в возрасте 12-35 месяцев выявлено однонаправленное нарушение этапов дифференцировки, активации, пролиферации, эффекторных и элиминационных функций, а также процессов апоптоза, причем у детей в IV стадии ВИЧ-инфекции отмечается более выраженное нарушение процессов дифференцировки ИКК.

При изучении параметров иммунитета у детей 36-59 месяцев в зависимости от стадии заболевания обращает на себя внимание схожесть иммунного ответа с таковым у детей в возрасте 12-35 месяцев. Особенностью иммунного ответа детей данного возраста является зарегистрированная нами статистически достоверная разница в содержании CD HLADR+ у детей в стадии СПИД по сравнению с показателями детей, находящихся в III клинической стадии ($p \leq 0,01$). Возрастное экспрессии CD HLADR+ у детей в III клинической стадии ВИЧ-инфекции, и резкое падение у детей, находящихся в IV стадии заболевания, является отражением уменьшения в процессе естественного течения заболевания количества зрелых, способных к синтезу антител, кле-

ток. Таким образом, у детей данной возрастной группы отмечаются общие тенденции нарушения формирования адаптивного иммунного ответа, однако у детей в III клинической стадии выявлена и повышенная готовность к апоптозу.

Изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей ≥ 60 месяцев выявило наиболее выраженные изменения иммунного ответа по сравнению с таковым у детей других возрастных групп. Результаты исследований Т-клеточного иммунитета у детей в данной возрастной группе показали уменьшение экспрессии CD3+ рецепторов на мембране Т-лимфоцитов у детей в III клинической стадии ($44,71 \pm 1,49$) с последующим повышением при переходе в IV стадию ($51,40 \pm 1,42$), что сделало статистически достоверной разницу в показателях обеих исследуемых групп между собой ($p \leq 0,01$). Снижение общего (CD3+) содержания Т-лимфоцитов у детей в III клинической стадии сопровождалось заметным снижением содержания в крови хелперно-индукторной (CD4+) субпопуляции Т-лимфоцитов, а также закономерным снижением ИРИ. Дезорганизация деятельности иммунной системы детей, находящихся в IV клинической стадии заболевания, которая проявлялась нормализацией показателей CD3+ на фоне сниженной практически в 1,5 раза ($p \leq 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы, экспрессии CD4+ и повышенной в 1,4 раза ($p \leq 0,001$) по сравнению с показателями детей контрольной группы и в 1,34 раза ($p \leq 0,01$) по сравнению с показателями детей, находящихся в III клинической стадии, экспрессии CD8+, свидетельствовало о генерализованной активации иммунной системы, в результате которой большое число Т-лимфоцитов подвергается апоптозу, что подтверждалось также статистически достоверной ($p \leq 0,01$) повышенной экспрессией CD95+ у детей в IV клинической стадии по сравнению с показателями детей, находящихся в III клинической стадии. Все эти процессы протекали на фоне повышенной активности цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к ВИЧ, и угнетенной - хелперно-индукторной (CD4+) субпопуляции Т-лимфоцитов. В конце концов, все вышеперечисленные нарушения приводят к тому, что иммунная система становится неспособной бороться с возбудителями инфекций. Подтверждением чрезмерной активации иммунной системы является также повышение экспрессии, кроме CD95+, и CD25+, показатели экспрессии которого у детей в IV стадии заболевания были выше не только при сравнении с показателями группы контроля ($p \leq 0,01$), но и при сравнении с показателями детей, находящихся в III клинической стадии ($p \leq 0,001$), что позволяет использовать этот активационный маркер, равно как и CD3+, CD8+ и CD95+, в качестве предикторов прогрессирования ВИЧ-инфекции. Выявлено также повышение концентрации иммуноглобулинов и ЦИК в исследуемых группах по сравнению с группой контроля, однако достоверной разницы между показателями детей, находящихся в III клинической стадии, по сравнению с показателями детей в стадии СПИД, не выявлено. Т.о., у детей, находящихся в стадии СПИД, иммунопатологические сдвиги в динамике иммунного ответа выражены гораздо более значительно в

связи с нарушением этапов активации, пролиферации и готовности к апоптозу ИКК.

Изучение клеточных и гуморальных параметров иммунной системы у детей с ВИЧ/СПИД позволило использовать активационные маркеры лимфоцитов в качестве предикторов прогрессии заболевания до стадии СПИД. Так, у детей в возрасте 12-35 месяцев в качестве предиктора может использоваться активационный маркер CD4+, у детей в возрасте 36-59 месяцев таким предиктором может быть активационный маркер CD HLADR+, у детей ≥ 60 месяцев - CD3+, CD8+, CD25+ и CD95+.

Особенностью иммунного ответа детей 12-35 месяцев с высокой ВН является статистически достоверное повышение уровня CD23+ (маркера активации В-лимфоцитов) по сравнению с данными контрольной группы ($p \leq 0,01$) и показателями детей с низкой ВН ($p \leq 0,05$), а также крупных ЦИК, которые были достоверно повышены у детей с высокой репликативной активностью ВИЧ по отношению к группе детей с низкой ВН ($p \leq 0,05$), что отражает не только активацию иммунного ответа на антиген, но и снижение его элиминации. У детей в данной возрастной группе выявлены нарушения этапов дифференцировки, пролиферации, эффекторных и элиминационных функций ИКК, причем у детей с высокой ВН вышеуказанные нарушения были более выражены.

У детей 35-59 месяцев отмечалось нарушение этапов дифференцировки ИКК, которое выражалось в снижении относительного содержания CD4+, более глубоком у детей с высокой репликативной активностью ВИЧ по сравнению с показателями детей, имеющих низкую ВН ($p \leq 0,05$); повышении у них уровня цитотоксических Т-лимфоцитов в 1,3 раза по сравнению с контрольными данными ($p \leq 0,001$) и на 15% по сравнению с показателями детей, имеющих низкую ВН ($p \leq 0,05$); естественном снижении ИРИ в 2,3 раза по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$) и в 1,3 раза по сравнению с показателями детей, имеющих низкую ВН ($p \leq 0,001$). Отмечались достоверные данные при изучении содержания НК, экспрессирующих CD16+, повышенного у детей с высокой ВН, как при сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,001$), так и при сравнении с показателями детей, имеющих низкую ВН ($p \leq 0,05$), а также при изучении лимфоцитов, несущих активационный маркер CD95+, повышенного при сравнении с контрольными показателями ($p \leq 0,001$) и показателями детей, сдерживающих репликацию вируса ($p \leq 0,01$). Отсутствие у детей данной возрастной группы повышенной экспрессии ранних активационных маркеров (CD25+) вкупе со снижением экспрессии CD HLADR+ (позднего активационного маркера), наряду с повышением содержания CD8+ и CD95+, свидетельствовало о преимуществе процессов гибели клеток над процессами их пролиферации.

Самые глубокие нарушения адаптивного иммунного ответа выявлены у детей ≥ 60 месяцев. У детей с высокой репликативной активностью ВИЧ наблюдалось достоверное снижение общего числа лейкоцитов в 1,5 раза и лимфоцитов в 1,9 раз по сравнению с контрольными данными ($p \leq 0,001$,

$p \leq 0,001$ соответственно) и показателями детей с низкой ВН ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$ соответственно). При сохранности экспрессии CD3+ отмечалось значительное снижение относительного в 1,7 раз и абсолютного числа в 3,2 раза CD4+ у детей с высокой репликативной активностью ВИЧ по сравнению с показателями детей, имеющих низкую ВН ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$ соответственно); а также повышение в 1,3 раза относительного содержания цитотоксических CD8+ лимфоцитов ($p \leq 0,001$). Отмечалось также значительное снижение абсолютного числа лимфоцитов, экспрессирующих CD20+ ($p \leq 0,001$), и выраженное увеличение экспрессии CD95+ ($p \leq 0,001$) при сравнении показателей детей обеих исследуемых групп. Анализ гуморальных факторов иммунной системы позволил выявить достоверное повышение сывороточной концентрации основных иммуноглобулинов в обеих исследуемых группах детей, но только при сравнении с контрольными данными. Тем не менее, выявленная проактивация В-клеточного (гуморального) иммунного ответа не является эффективной в борьбе с внутриклеточной вирусной инфекцией. Однако столь выраженные достоверные отличия коснулись в основном процессов дифференцировки ИКК, наиболее грубые нарушения которых выявлены у детей с высокой репликативной активностью ВИЧ, и апоптоза, преобладающего у указанных детей. Нарушения, также затронувшие процессы активации, эффекторных и элиминационных функций, были характерными у детей обеих групп, но достоверно не отличались друг от друга. Очевидно, что Т-клеточный ответ существенно более слабый и направлен против меньшего числа эпитопов, что позволяет предполагать клональное истощение Т-лимфоцитов. Пониженная иммунореактивность Т-клеточного звена может рассматриваться как результат нарушения представления антигена антигенпредставляющим клеткам, а также как нарушение функции самих Т-клеток. Следовательно, проявление иммунодепрессии при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т-звена иммунитета.

Несмотря на тяжелые клинические нарушения у детей с ВИЧ/СПИД, проявляющиеся инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и лимфолиферативным синдромами иммунологической недостаточности, в ряде случаев иммунная система длительно сохраняет способность к распознаванию, активации, пролиферации, дифференцировке и регуляции. При этом отмечается преобладание процессов активации иммунной системы над процессами дифференцировки и регуляции, чем объясняются исключительно высокие уровни вирусемии у старших детей в терминальной стадии. Медленное снижение ВН у ВИЧ-инфицированных детей обусловлено незрелостью иммунного ответа, а не большим числом доступных клеток-мишеней.

В шестой главе отражена интегральная оценка факторов риска развития неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей. Для избрания и воплощения стратегии оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям, имеющей целью сохранение жизни и предотвращение прогрессирования заболевания были изучены вклады различных факторов риска, в качестве которых были взяты все признаки, оказывающее влияние на естественное течение за-

болевания, а также все потенциально неблагоприятные признаки, выявленные ранее: возраст и пол ВИЧ-инфицированных детей, статус матери ребенка по ВИЧ, тяжесть иммунодефицита, ВН, рецидивирующий афтозный стоматит, инфекция, вызванная *virus varicella zoster*, персистирующая диарея, персистирующая лихорадка, персистирующий оральный кандидоз, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, анемия, IV клиническая стадия заболевания, вирусные гепатиты В и С, умеренное и тяжелое истощение, тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, инфекция, вызванная *virus herpes simplex-1*, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия, инфицированность *M. tuberculosis*.

При этом согласно вкладам в развитие тяжелого иммунодефицита факторы риска разместились следующим образом (рис. 3).

Однако основными факторами, оказывающими влияние на развитие тяжелого иммунодефицита, являлись: тяжелая анемия (2,41); инфекция, вызванная *virus varicella zoster* (1,9); тяжелое истощение (1,79); инфекция, вызванная *virus herpes simplex-1* (1,77); рецидивирующий афтозный стоматит (1,64).



Рис. 3. Вклады различных факторов риска в развитие тяжелого иммунодефицита

Связь между тяжелой анемией, вызванной нарушениями питания, свидетельством чему является тяжелое истощение, и тяжелым иммунодефицитом, по всей видимости, носит двусторонний характер: дефицит питательных веществ влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции, однако ВИЧ-инфекция может и сама нарушать питательный статус в результате недостаточного со-

держания питательных веществ в рационе, нарушений всасывания, повышенной потребности в питательных веществах и нарушений метаболизма, особенно на фоне оппортунистических и прочих инфекций.

Кроме того, хроническая белково-энергетическая недостаточность сопровождается снижением числа и функции Т-лимфоцитов, подавлением гиперчувствительности замедленного типа, снижением уровней компонентов комплемента и первичного гуморального иммунного ответа, а также приводит к атрофии лимфоидной ткани, особенно у детей (Beisel W. R., 1996; Miller T., 2000; Moye J. et al., 1996).

Потенцированное взаимодействие ВИЧ, *virus varicella zoster* и *virus herpes simplex-1* друг с другом вследствие общности путей поражения иммунной системы вызывает катастрофические изменения в ней, приводя к развитию тяжелого иммунодефицита. Воздействие, которое оказывают эти вирусы в комплексе, по своей значимости во много раз превосходит воздействие, оказываемое непосредственно ВИЧ. Выявление в качестве фактора риска рецидивирующего афтозного стоматита, этиологию которого трудно установить даже после повторных исследований, должно серьезно насторожить врача, осуществляющего диспансерный уход и наблюдение за ВИЧ-инфицированным ребенком.

Обращает на себя внимание и тот факт, что не выявлено взаимосвязи тяжести иммунодефицита с тяжестью клинической симптоматики, за исключением тяжелого истощения, что еще раз подчеркивает важность проведения диспансеризации в зависимости от клинической стадии заболевания и тяжести иммунодефицита.

Интересным, согласно полученным нами данным, является тот факт, что ВН не вносит сколь либо значимого вклада в развитие тяжелого иммунодефицита, тем самым подтверждая результаты исследования *Rodríguez V., 2006*, что снижение уровня CD4 клеток происходит не за счет непосредственного влияния репликации ВИЧ, доказывая также, что уровень ВН является плохим предиктором тяжести иммунодефицита при ВИЧ-инфекции.

Особое значение в развитии ТБ у ВИЧ-инфицированных детей имели: возраст детей ≥ 36 месяцев (6,13); тяжелая анемия (4); тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии (3,62); тяжелый иммунодефицит (3,02); ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия (2,94); ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия (2,7).

Очевидно, что у детей до 3-х лет не отмечается столь выраженного усугубления нарушений клеточного иммунитета, вследствие чего инфекция из разряда латентных не переходит в активную форму. Этот очень важный результат еще раз доказывает необходимость проведения плановой вакцинации ВИЧ-инфицированных детей против ТБ в максимально раннем возрасте.

Ожидалось, что контакт с туберкулезным больным станет одним из главных факторов риска инфицирования ребенка с ВИЧ. Однако этот признак не вошел даже в 20-ку анализируемых признаков, что объясняется высокой распространенностью ТБ в регионе и особой уязвимостью ВИЧ-

инфицированных детей. Тем не менее, тяжелая анемия, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии и снижение иммунитета, как и ожидалось, являются главными факторами риска развития ТБ у ВИЧ-инфицированных детей.

Что касается ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии, то они, скорее всего, являются элементами порочного круга, взаимоотяжеляющими течение друг друга.

Основными факторами риска, вносящими значительный вклад в прогрессирование заболевания до стадии СПИД явились: тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии (3,62); ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия (2,94); ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия (2,7); тяжелое истощение (2,6); рецидивирующий афтозный стоматит (2,25).

Особый вклад тяжелых рецидивирующих бактериальных пневмоний в развитие IV клинической стадии заболевания закономерен, поскольку в легочной ткани содержится большое количество клеток, служащих мишенью для ВИЧ (в частности, лимфоцитов CD4 и макрофагов) (Sei S. et al., 1994), репродукция вируса в легких может протекать со значительной скоростью, и бурное размножение ВИЧ оказывает повреждающее действие на легочную ткань как непосредственно, так и косвенно (Clarke J. et al., 1995).

Согласно данным некоторых авторов (Starc T. et al., 2002), имеется несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей: энцефалопатия, истощение и иммунодефицит, которые указывают на повышенный риск возникновения сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных детей и плохой прогноз в отношении продолжительности жизни. В нашем исследовании тяжелый иммунодефицит не является столь важным прогностическим признаком, как вышеуказанные, тем не менее, вклад его в развитие терминальной стадии заболевания был достаточно высок (1,6).

Очень интересным, с нашей точки зрения, является постоянное присутствие в качестве основного фактора риска рецидивирующего афтозного стоматита, что не совсем понятно, поскольку данное патологическое состояние является индикатором начальной, II клинической стадии заболевания, однако его обнаружение у ребенка является показанием к более частому наблюдению и назначению соответствующих лечебно-профилактических мероприятий.

Ожидания же на потенциально высокое влияние ВН на развитие терминальной стадии ВИЧ-инфекции не подтвердились. Данный факт вкупе с описанным ранее отсутствием взаимосвязи тяжелого иммунодефицита и высокой репликативной активности ВИЧ свидетельствует о плохой предиктивной роли ВН в развитии неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей.

При прогнозировании летального исхода у ВИЧ-инфицированных детей следует обращать особое внимание на наличие: тяжелой анемии (10,08); терминальной стадии заболевания (8,01); ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии (6,06); высокой ВН (4,67); тяжелого иммунодефицита (3,67).

Анемия является мощным предиктором развития летального исхода, а также независимым предиктором выживаемости и при состояниях, не связанных с ВИЧ (Sharma R. et al, 2004). Патогенез развития анемии при ВИЧ-инфекции до конца не изучен, однако предполагается, что она может быть вызвана прямым или косвенным влиянием ВИЧ на гемопоэз, вторичными инфекциями, дефицитом питательных веществ, побочными эффектами лекарственных средств и иммунными нарушениями (Зайхнер С., 2005). Тесная же взаимосвязь анемии и поражения органов сердечно-сосудистой системы обусловлена тем, что анемия стимулирует пролиферативные и фиброзирующие процессы в таких органах, как сердце и почки. Эти процессы реализуются через усиление экспрессии генов факторов роста, гормонов и факторов, опосредующих вазоконстрикцию (Li S. et al., 2005; Post F. et al., 2008; Roe J. et al., 2008). Более того, наличие анемии усиливает оксидативный стресс, так как эритроциты являются сильными антиоксидантами (Grune T. et al, 2000). Вероятно, тканевая гипоксия и является общим знаменателем, привязывающим анемию к органоспецифической дисфункции. Коррекция анемии замедляет развитие осложнений, улучшает кардиоваскулярный статус, повышает качество жизни пациентов и улучшает прогноз (Szachniewicz J. et al, 2003). Кроме того, наличие анемии косвенно свидетельствует о поражении плюрипотентной стволовой клетки, несмотря на то, что до настоящего времени этот факт не доказан (Бурместер Г.Р., 2007).

Представляется естественным, что терминальная стадия заболевания (СПИД), наряду с высокой репликативной активностью вируса и тяжелым иммунодефицитом, вносят огромный вклад в летальность ВИЧ-инфицированных детей как сами по себе, тем более в сочетании.

Выявление предикторов неблагоприятных исходов является чрезвычайно важным для врача, осуществляющего наблюдение за ВИЧ-инфицированным ребенком, поскольку это будет способствовать своевременной реализации соответствующих профилактических, санитарно-гигиенических и просветительных мероприятий для их нивелирования либо устранения.

Седьмая глава описывает принципы диспансерного наблюдения, ухода и лечения ВИЧ-инфицированных детей. Проведенное проспективное клиническое наблюдение ВИЧ-инфицированных детей позволило определить сроки и кратность, объем и периодичность диспансерного наблюдения. При этом диспансерные группы по наблюдению, уходу и поддержке ВИЧ-инфицированных детей строятся по уровню оказания медицинской помощи; возрасту ребенка; стадии заболевания; тяжести иммунологических нарушений.

Так, все дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, а также все дети с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» должны наблюдаться и обследоваться совместно специалистами центров по борьбе со СПИДом и педиатрами и/или врачами общей практики (ВОП) по месту жительства.

Амбулаторную помощь детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, а также ВИЧ-инфицированным детям предоставляют учреждения

первичного звена здравоохранения (ПЗЗ) – сельские врачебные пункты (СВП), семейные поликлиники (СП). Экстренную и неотложную помощь предоставляют учреждения экстренной медицинской помощи (центры, филиалы и/или территориальные подразделения, станции скорой помощи) на общих основаниях. Стационарную помощь предоставляют специалисты профильных детских стационаров и/или отделений, специализированных медицинских центров, научно-исследовательские институты (НИИ).

Дети с установленным диагнозом, оставшиеся без попечения родителей, должны направляться в медицинские учреждения на общих основаниях. При удовлетворительном клинико-лабораторном состоянии ребенок с ВИЧ-инфекцией может находиться в Доме ребенка или детском доме, а также посещать дошкольные и школьные учреждения.

Разработан график ведения детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, до окончательной постановки диагноза. Наблюдение за детьми с установленным статусом в I и II клинической стадиях заболевания, с незначительным и умеренным уровнями иммунодефицита, а также за детьми на АРВТ с клинико-лабораторными признаками эффективности, проводят согласно графикам, построенным на возрастном делении.

В графиках отражен план ведения ВИЧ-инфицированных детей, освещающий вопросы вакцинации, определения клинической стадии заболевания, профилактики ПЦП, оценки ФР, нервно-психического и психологического статуса, определения иммунного статуса, сроков и кратности проведения клинического и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи и кала, обзорной рентгенограммы органов грудной клетки, серологического исследования на наличие сифилиса (проводится только в группе детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями в качестве обязательного скринингового), парентеральных гепатитов, герпесвирусов, исследования на наличие грибковых заболеваний, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ, а также осмотра узких специалистов.

Отличительной особенностью ведения детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, до окончательной постановки диагноза, является жесткий контроль проведения химиопрофилактики, при этом оценка безопасности антиретровирусных препаратов (АРВП) (переносимость и побочные действия) проводится постоянно в течение всего периода приема. В данной группе детей необходима максимально ранняя постановка диагноза «ВИЧ-инфекция», равно как и определение клинической стадии заболевания, для незамедлительного начала АРВТ. Профилактика ПЦП проводится с 4 недель жизни. Учитывая высокую частоту встречаемости инфекции, вызванной ВВЗ, у ВИЧ-инфицированных детей, рекомендована вакцинация в возрасте 6 месяцев с ревакцинацией в 18, как у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, до окончательной постановки диагноза, так и у ВИЧ-инфицированных детей до 12 месяцев. Однако детям с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа и/или наличием тяжелого иммунодефицита вакцинация живыми вакцинами не рекомендуется. Характер-

ной особенностью ведения ВИЧ-инфицированных детей до 12 месяцев является немедленное инициирование АРВТ сразу же установления диагноза «ВИЧ-инфекция», равно как и начало профилактики ПЦП. При этом дети, перенесшие ПЦП, должны получать профилактику пожизненно. Учитывая, что у детей данного возраста не выявлено прогностически значимых факторов риска развития неблагоприятного исхода, необходимы частые профилактические осмотры с задействованием всех узких специалистов. У ВИЧ-инфицированных детей 12-35 месяцев продолжается профилактика ПЦП, если $CD4+ < 30\%$, при этом дети, перенесшие ПЦП, должны получать профилактику пожизненно. Осмотр фтизиопедиатра с проведением всех необходимых для диагностики ТБ исследований проводится 1 раз в 6 месяцев, при этом решается вопрос о проведении химиопрофилактики ТБ изониазидом. ВИЧ-инфицированным детям 36-59 месяцев рекомендовано продолжение профилактики ПЦП, если $CD4+ < 25\%$, при этом дети, перенесшие ПЦП, должны получать профилактику пожизненно. Учитывая нарастающую частоту ТБ в указанной группе детей, рекомендован осмотр фтизиопедиатра с проведением всех необходимых для диагностики ТБ исследований 1 раз в 3 месяца. ВИЧ-инфицированные дети ≥ 60 месяцев продолжают профилактику ПЦП при $CD4+ < 500$. Детям в III и IV стадиях ВИЧ, с выраженным и тяжелым иммунодефицитом, составляется индивидуальный график диспансеризации с использованием необходимого и дополнительного спектра лабораторно-инструментального обследования и привлечения узких специалистов. Далее кратность обследования определяется с учетом тяжести состояния, но не реже вышеуказанных сроков диспансеризации с обязательным инициированием АРВТ, которая производится специалистами Республиканского и областных центров по борьбе со СПИД, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии и НИИ вирусологии. Специалисты Республиканского, Городского, Областных центров по борьбе со СПИД оценивают эффективность проводимой АРВТ, в случае ее неэффективности производят замену схемы согласно Приказу МЗ РУз № 480.

При невозможности выполнения по месту наблюдения ребенка основных клинико-диагностических мероприятий ребенок должен быть направлен в РСНПМЦ педиатрии и НИИ вирусологии. При этом показаниями для направления детей с ВИЧ-инфекцией в РСНПМЦ педиатрии, НИИ вирусологии служат: сложные и арбитражные случаи, требующие привлечения узких специалистов, имеющих большой опыт работы в соответствующей сфере деятельности; отсутствие возможностей для клинической и лабораторной диагностики ОИ; недостаточная квалификация специалистов, недостаточный опыт работы при проведении АРВТ; отсутствие возможности проведения клинико-лабораторного мониторинга безопасности АРВТ (диагностика и лечение побочных эффектов АРВТ); тяжелые побочные явления, возникшие на фоне их приема. Паллиативная помощь оказывается больным ВИЧ-инфекцией, имеющим существенно ограниченные физические или психические возможности и нуждающимся в интенсивной симптоматической тера-

пии, психосоциальной помощи, длительном постороннем уходе. Основными задачами медицинских учреждений при оказании паллиативной помощи больным ВИЧ-инфекцией являются проведение терапии для купирования или смягчения симптомов заболевания, а также клинически выраженных побочных эффектов назначаемых лекарственных средств, включая АРВП; оказание медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией; оказание медико-психологической помощи больным ВИЧ-инфекцией на стадии прогрессирования заболевания членам их семей; обеспечение ухода за больными ВИЧ-инфекцией, способность к самообслуживанию которых значительно снижена или утрачена; медико-психологическая помощь медицинским и социальным работникам, волонтерам, оказывающим паллиативную помощь больным ВИЧ-инфекцией. Паллиативная помощь ВИЧ-инфицированным детям с незначительными функциональными нарушениями, с нарушениями двигательных или высших психических функций, а также детям на терминальной стадии заболевания ВИЧ-инфекции оказывается в амбулаторных условиях специалистами ПЗЗ на дому. ВИЧ-инфицированные дети, страдающие интенсивным болевым и другими синдромами, приводящими к временным нарушениям физического или психического состояния и необходимости индивидуального ухода, госпитализируются в отделения областных детских многопрофильных медицинских центров, районных медицинских объединений, инфекционной, туберкулезной больниц. К уходу также привлекаются обученные родственники больного, могут привлекаться сотрудники некоммерческих организаций, консультанты из числа людей, больных ВИЧ-инфекцией, волонтеры.

Таким образом, эффективность предложенных нами схем диспансеризации определяется тремя главными факторами: базирование на результатах научного исследования; техническая реализация научной составляющей в виде создания модели оказания комплексной медико-социально-психологической помощи; организационная основа, суть которой состоит в реализации первых двух составляющих, т.е. в организации лечебно-профилактической работы и диспансеризации в детских учреждениях.

Приказ Министерства Здравоохранения РУз № 115 от 17.03.2005 года «О внедрении национального Протокола предоставления медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в Республике Узбекистан» определял базами для проведения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов Республиканский центр по борьбе со СПИД, НИИ вирусологии, НИИ педиатрии, а Городской перинатальный центр и НИИ педиатрии – базами для профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ/СПИД от матери к ребенку.

Однако функциональные обязанности, права и ответственности, порядок и формы взаимодействия организационных структур между собой были оптимально распределены в процессе взаимодействия, что и было закреплено в методических рекомендациях «Принципы диспансерного наблюдения, ухода и лечения ВИЧ-инфицированных детей», утвержденных Главным управлени-

ем науки и учебных заведений Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и внедренных в масштабах Республики.

Кроме того, разработан раздел, касающийся ведения ВИЧ-инфицированных детей и детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, включенный в «Стандарты диагностики и лечения заболеваний детского возраста» в зависимости от уровня оказываемых услуг. При этом специализированные медицинские центры, НИИ, областные детские многопрофильные медицинские центры обязаны не только диагностировать ВИЧ-инфекцию, но и мониторировать иммунологический статус и репликативную активность вируса 100% нуждающимся в них пациентам. Районные медицинские объединения обязаны диагностировать ВИЧ-инфекцию, а также проводить скрининговые методы исследования для максимально раннего выявления признаков прогрессирования заболевания и/или побочных эффектов АРВТ. ПЗЗ (СВП, СП) в случае подозрения на ВИЧ-инфекцию направляют на диагностические мероприятия, проводят клинический анализ крови, общий анализ мочи и кала.

Учитывая, что ВИЧ-инфицированному пациенту должна быть оказана мультидисциплинарная помощь, одной из основных целей которой является также обеспечение непрерывности и преемственности оказания помощи, целесообразно базирование подготовленных команд в многопрофильных, в данном случае, детских учреждениях, обладающих всей необходимой инфраструктурой. Исходя из этого, на базе клиники НИИ педиатрии Приказом Министерства Здравоохранения № от 05.03.2007, было открыто специализированное отделение для ВИЧ-инфицированных детей, целью создания которого явились разработка и апробация модели по иницированию и мониторингу АРВТ у ВИЧ-инфицированных детей, а также взаимодействия по организации всех необходимых видов узкоспециализированной и социально-психологической помощи детям с ВИЧ/СПИД. Однако наличие у ВИЧ-инфицированного ребенка других медицинских проблем, при которых предложенная модель предоставления медицинской помощи не работает, значительно усложнило ситуацию, при этом наибольшие трудности возникли в отношении ТБ у ВИЧ-инфицированных детей в плане диагностики, лечения, профилактики и, естественно, организации медицинской помощи. Поскольку биологические особенности организма ребенка придают особые черты течению ТБ, а локализация туберкулезного возбудителя в лимфатической системе ограничивает возможность бактериологического подтверждения диагноза, атипичные клинические признаки ТБ и сопутствующие инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов маскируют клинику ТБ, зачастую отмечается запоздалая диагностика ТБ. В связи с этим была разработана и внедрена программа для диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных детей, которая позволила в условиях ограниченных ресурсов максимально выявить случаи ТБ у ВИЧ-инфицированных детей, и своевременно назначить АРВТ (Патент Государственного Патентного ведомства РУз DGU № 02036 от 21.07.10) (рис. 4).

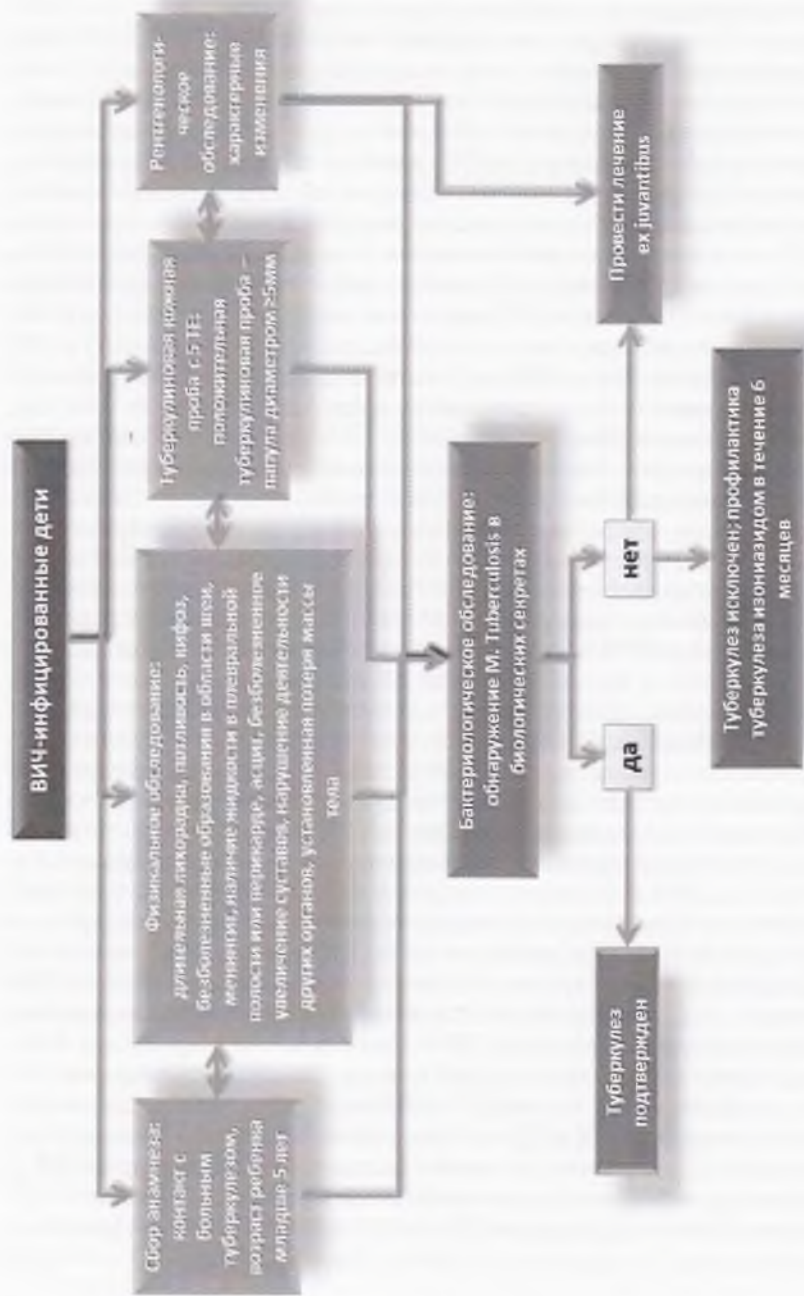


Рис. 4. Алгоритм диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей

С целью оказания оптимальной лечебной и профилактической помощи ВИЧ-инфицированным детям с ТБ были разработаны, утверждены Министерством здравоохранения РУз и широко внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации «Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей (современные принципы диагностики, лечения, профилактики)», что позволило интенсифицировать выявление новых случаев ТБ среди ВИЧ-инфицированных детей, оптимизировать лечение ТБ у ВИЧ-инфицированных детей, своевременно инициировать АРВТ среди данного контингента больных детей, внедрить профилактическую терапию изониазидом и котримоксазолом, позволяющую значительно уменьшить летальность в когорте ВИЧ-инфицированных детей, ко-инфицированных ТБ, обеспечить оптимальный уход, тем самым повысив качество их жизни.

Однако проблемы ВИЧ-инфицированных детей и членов их семей гораздо сложнее простой необходимости оказания медицинской помощи и включают также комплекс вопросов, касающихся психологической и социальной сферы. Барьеры, которые должны преодолевать люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ) для получения доступа к лечению и уходу, в том числе структурное разделение между системой медицинских услуг и системой социальной защиты населения, фрагментация услуг даже внутри каждой из систем и проблемы координации комплексной помощи, недостаточный учет потребностей пациента, существующие проблемы стигмы и дискриминации, недостаточность институционализации систем направления пациентов из медицинских учреждений в учреждения, предоставляющие социальные услуги населению, приводят к низкому уровню удержания пациентов в системе лечения и ухода, низкому уровню приверженности АРВТ в контексте быстрого и расширенного охвата препаратами и начала АРВТ при недостаточном объеме услуг.

Таким образом, стала абсолютно необходимой деятельность социального работника, деятельность, направленная на решение социальных проблем конкретного индивидуума, социального слоя или социальной группы, значение которой не суживается до распределительно-разрешительных функций или исключения из сферы ее деятельности каких бы то ни было групп населения, вне зависимости от их возраста, интересов, статуса и т.д. В данном случае социальный работник, помимо решения вышеозначенных проблем, становился также связующим звеном между ВИЧ-инфицированным пациентом и его ближним окружением и системой оказания медицинской помощи.

При создании организационно-функциональной модели оказания комплексной помощи ВИЧ-инфицированному ребенку за основу была взята модель полного кейс-менеджмента – проактивная модель разносторонней и комплексной психо-социальной или медицинской помощи для ЛЖВ и членов их семей и близких, предназначенная для пациентов с многочисленными и комплексными проблемами, которым необходима интенсивная и длительная поддержка.

С этой целью впервые в Центральной Азии была создана модель всеобъемлющей помощи ВИЧ-инфицированным детям и их родителям (т.н. клини-

ческое социальное сопровождение). Критерии включения в программу медико-социально-психологического сопровождения отражены на рис. 5.

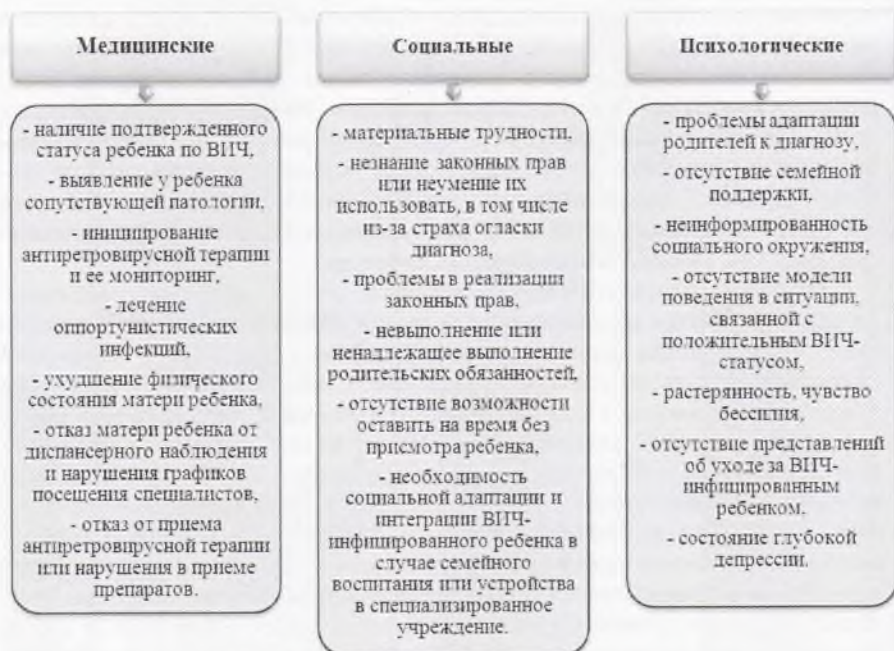


Рис. 5. Критерии включения в программу медико-социально-психологического сопровождения

Основными услугами, кроме сугубо медицинских, были: обучение ближнего окружения ВИЧ-инфицированных детей навыкам ухода за ВИЧ-инфицированными детьми; консультирование по вопросам детской приверженности к АРВТ; проведение образовательных сессий для ближнего окружения ВИЧ-инфицированных детей по подготовке и формированию приверженности к АРВТ; консультации социальных работников по вопросам жизнеустройства с ВИЧ, принятия статуса по принципу «равный-равному», социальным вопросам; консультации психолога; учебно-воспитательные мероприятия с детским психологом для ВИЧ-инфицированных детей (группа дошкольной подготовки и др.); консультации юриста юридической клиники «Азия-Европа Консалт»; еженедельная группа взаимопомощи для близкого окружения ВИЧ-инфицированных детей; сопровождение и помощь в госпитализации ВИЧ-инфицированных детей в медицинские и другие учреждения; патронаж на дому за ВИЧ-инфицированными детьми социальными и медицинскими работниками проекта; функционирование телефонной «горячей линии» по вопросам

ВИЧ/СПИД; транспортировка ВИЧ-инфицированных детей в ЛПУ; раздача продуктовых пайков для ВИЧ-инфицированных детей, соответственно критериям отбора; распространение информационно-образовательных материалов для ближнего окружения ВИЧ-инфицированных детей, которые до тиражирования прошли рецензирование в Организационно-методическом отделе Республиканского Центра СПИД и были одобрены Межведомственным экспертным советом по обеспечению тесного взаимодействия с международными партнерами в целях противодействия ВИЧ/СПИД в РУз при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Таким образом, ВИЧ-инфицированному ребенку оказывалась комплексная помощь, включающая в себя медицинские, психологические и социальные аспекты. Алгоритм клинического социального сопровождения выглядел следующим образом (рис. 6).

С целью своевременного начала АРВТ, повышения приверженности к лечению и удержанию на лечении также был проведен комплекс мероприятий: возмещение транспортных расходов до места лечения и обратно за счет средств Глобального фонда по борьбе с ВИЧ, туберкулезом и малярией; технологии соблюдения преемственности при смене организационных форм и/или учреждений, предоставление на безвозмездной основе АРВТ и медикаментов для лечения ОИ, проведена Оценка удовлетворенности пациентов из числа ЛЖВ качеством оказываемых услуг (в рамках деятельности Центральноазиатского обучающего центра по лечению, уходу и поддержке ЛЖВ, 2010).

При этом ЛЖВ, взрослые и дети, являлись активной и обязательной частью реализации данного проекта в качестве реципиентов помощи, добровольцев, сотрудников и экспертов-консультантов.

Эффективно функционирующая модель оказания комплексной помощи послужила основой для открытия Центров дневного пребывания для детей и семей, затронутых ВИЧ, в г. Ташкенте, г. Андижане, г. Намангане, г. Фергане, услуги в которых предоставляются бесплатно. Так, организационно-функциональная модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи (рис. 7) была внедрена в деятельность основных СПИД-сервисных организаций Ферганской долины.

Таким образом, практическому здравоохранению предлагается оптимальная действенная модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи, которая хорошо апробирована и внедрена в систему оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям. Внедрение модели оказания комплексной медико-социально-психологической помощи позволило: обеспечить доступ к диагностике, лечению, снабжению лекарственными средствами и психосоциальной поддержке наиболее уязвимой группе населения – ВИЧ-инфицированным детям; снизить число осложнений и смертность ВИЧ-инфицированных детей; повысить качество жизни ВИЧ-инфицированным детям и членам их семей; создать высокую приверженность к АРВТ.

ВИЧ/СПИД; транспортировка ВИЧ-инфицированных детей в ЛПУ; раздача продуктовых пайков для ВИЧ-инфицированных детей, соответственно критериям отбора; распространение информационно-образовательных материалов для ближнего окружения ВИЧ-инфицированных детей, которые до тиражирования прошли рецензирование в Организационно-методическом отделе Республиканского Центра СПИД и были одобрены Межведомственным экспертным советом по обеспечению тесного взаимодействия с международными партнерами в целях противодействия ВИЧ/СПИД в РУз при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Таким образом, ВИЧ-инфицированному ребенку оказывалась комплексная помощь, включающая в себя медицинские, психологические и социальные аспекты. Алгоритм клинического социального сопровождения выглядел следующим образом (рис. 6).

С целью своевременного начала АРВТ, повышения приверженности к лечению и удержании на лечении также был проведен комплекс мероприятий: возмещение транспортных расходов до места лечения и обратно за счет средств Глобального фонда по борьбе с ВИЧ, туберкулезом и малярией; технологии соблюдения преемственности при смене организационных форм и/или учреждений, предоставление на безвозмездной основе АРВТ и медикаментов для лечения ОИ, проведена Оценка удовлетворенности пациентов из числа ЛЖВ качеством оказываемых услуг (в рамках деятельности Центральноазиатского обучающего центра по лечению, уходу и поддержке ЛЖВ, 2010).

При этом ЛЖВ, взрослые и дети, являлись активной и обязательной частью реализации данного проекта в качестве реципиентов помощи, добровольцев, сотрудников и экспертов-консультантов.

Эффективно функционирующая модель оказания комплексной помощи послужила основой для открытия Центров дневного пребывания для детей и семей, затронутых ВИЧ, в г. Ташкенте, г. Андижане, г. Намангане, г. Фергане, услуги в которых предоставляются бесплатно. Так, организационно-функциональная модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи (рис. 7) была внедрена в деятельность основных СПИД-сервисных организаций Ферганской долины.

Таким образом, практическому здравоохранению предлагается оптимальная действенная модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи, которая хорошо апробирована и внедрена в систему оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям. Внедрение модели оказания комплексной медико-социально-психологической помощи позволило: обеспечить доступ к диагностике, лечению, снабжению лекарственными средствами и психосоциальной поддержке наиболее уязвимой группе населения – ВИЧ-инфицированным детям; снизить число осложнений и смертность ВИЧ-инфицированных детей; повысить качество жизни ВИЧ-инфицированным детям и членам их семей; создать высокую приверженность к АРВТ.

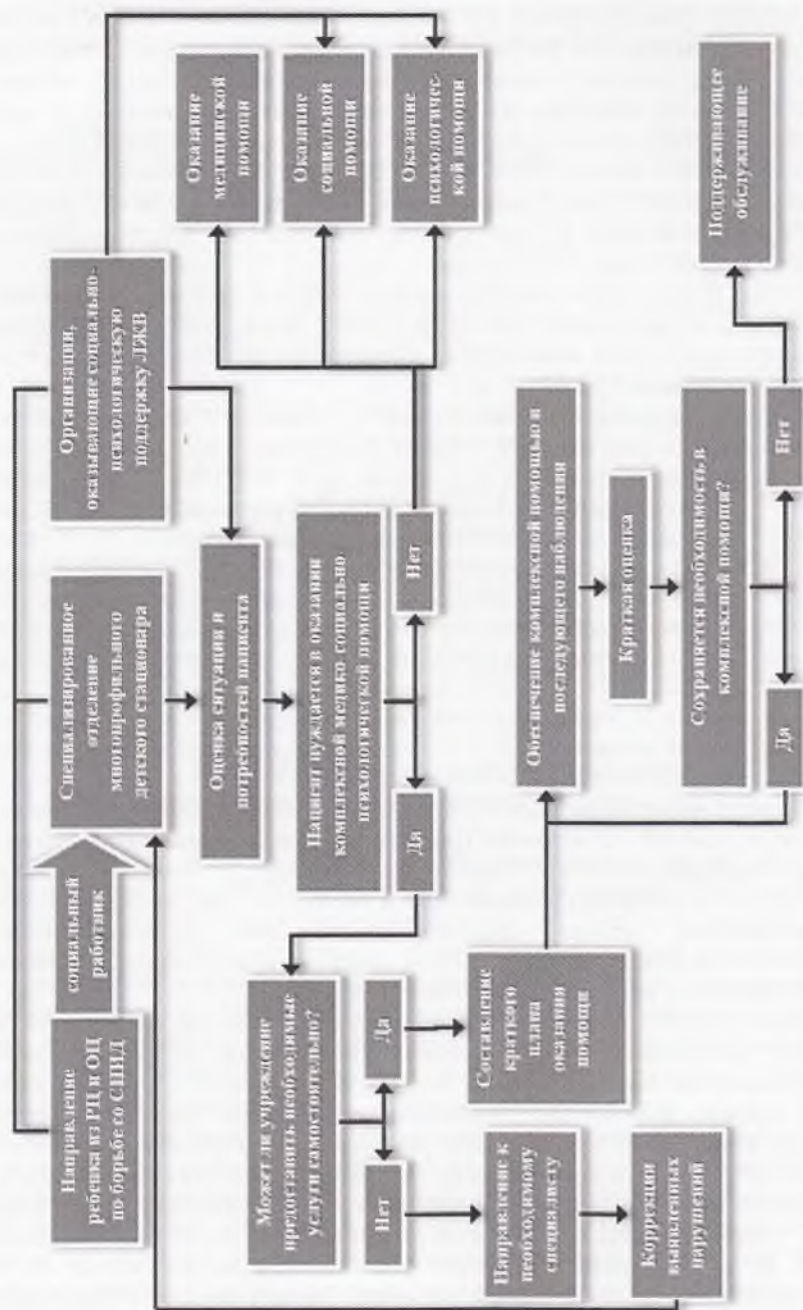


Рис. 6. Алгоритм оказания комплексной медико-социально-психологической помощи детям с ВИЧ/СПИД

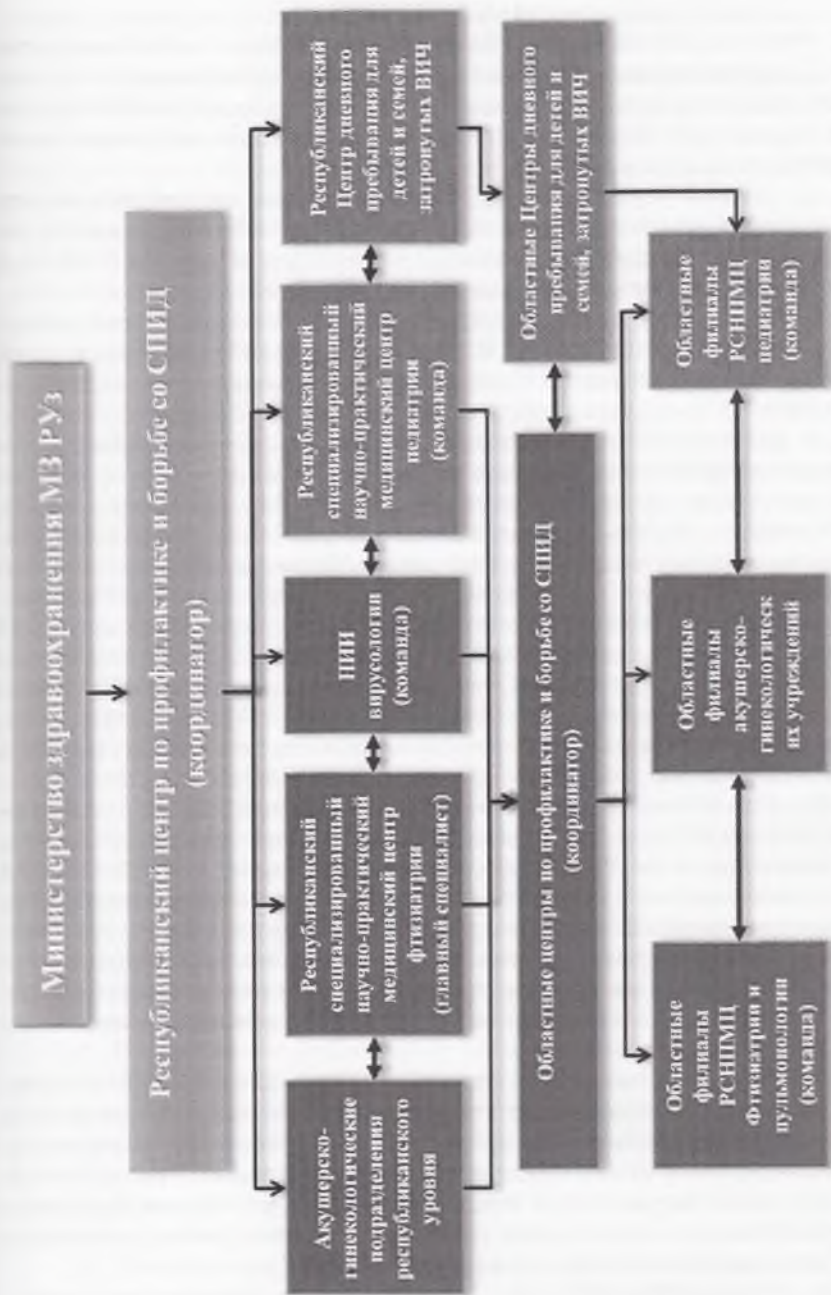


Рис. 7. Структурно-организационная модель оказания комплексной помощи ВИЧ-инфицированным детям

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы**:

1. Сохраняющаяся в последние годы тенденция преобладания доли пациентов, находящихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, обусловленная поздней диагностикой, широким спектром ОИ, определяет высокий показатель летальности от СПИДа у детей.

2. У детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, наблюдаются долгосрочные изменения гематологических показателей, обусловленные, по-видимому, внутриутробным поражением плюрипотентной стволовой клетки, и не связанные с приемом антиретровирусных препаратов.

3. 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.

4. Отличительной особенностью спектра оппортунистических и ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных детей является высокая частота тяжелых рецидивирующих бактериальных пневмоний (у детей до 12 месяцев – 84,21%, 12-35 месяцев – 96,26%, 36-59 месяцев – 94,78%, ≥60 месяцев – 93,55%), убывающая с возрастом 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%).

5. При наличии тяжелых клинических нарушений у детей с естественным течением ВИЧ-инфекции, проявляющихся инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и лимфопролиферативными синдромами иммунологической недостаточности, катастрофическая декомпенсация резервных возможностей по сохранению иммунного гомеостаза развивается в возрасте старше 12 месяцев. Это связано с расширением спектра оппортунистических инфекций, поликомпонентным нарушением функционального состояния ряда систем, проявляющимся прогрессирующим отставанием в физическом развитии и интенсивным ростом вирусной нагрузки.

6. Параметры иммунного статуса детей, находящихся в III и IV клинической стадии ВИЧ инфекции, характеризуются преобладанием процессов активации иммунной системы над процессами дифференцировки и регуляции, нарастающих с возрастом и определяющих исключительно высокие уровни вирусемии у детей старше 5 лет в терминальной стадии заболевания. Нарушения этапов активации и пролиферации сочетаются с высокой степенью готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу.

7. Уровень РНК ВИЧ плазмы крови ВИЧ-инфицированных детей в конкретный момент времени не во всех случаях соответствует степени повре-

ждения иммунной системы, оцениваемой по интегральному показателю CD4+ лимфоцитов.

8. Существующая ассоциация клинических проявлений продвинутых стадий ВИЧ-инфекции у детей с изменениями в показателях системы иммунитета сопровождается зависимой от возраста диссоциацией с репликативной активностью вируса. Это определяет низкую предикторную информативность вирусологических показателей у детей младше 12 месяцев в оценке и прогнозе тяжести заболевания.

9. Установлена возрастная зависимость предикторной информативности показателей клеточного и гуморального звена системы иммунитета в прогрессировании заболевания. У детей в возрасте 12-35 месяцев таким предиктором является дифференцировочный маркер CD4+, у детей в возрасте 36-59 месяцев - CD HLADR+, а у детей в возрасте старше 60 месяцев - CD3+, CD8+, CD25+, CD95+.

10. Системное прогнозирование риска развития неблагоприятных исходов ВИЧ-инфекции у детей свидетельствует о низкой предикторной информативности вирусной нагрузки и эффективности применения для оценки следующих сочетаний клинико-лабораторных признаков: летальный исход - тяжелая анемия, терминальная стадия заболевания, ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия, высокая вирусная нагрузка, тяжелый иммунодефицит; тяжелый иммунодефицит - тяжелая анемия, инфекция, вызванная *virus varicella zoster*, тяжелое истощение, инфекция, вызванная *virus herpes simplex-1*, рецидивирующий афтозный стоматит; терминальная стадия заболевания - тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, тяжелое истощение, рецидивирующий афтозный стоматит; туберкулез - возраст детей ≥ 36 месяцев, тяжелая анемия, тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии, тяжелый иммунодефицит, ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия.

11. Высокая частота туберкулеза в когорте ВИЧ-инфицированных детей (69,54%), увеличивающаяся с возрастом, и в подавляющем большинстве случаев без установленного контакта с источником инфекции, определяет приоритетное значение мер по профилактике и своевременной диагностике путем реализации действенного взаимодействия между педиатрической, инфекционной и противотуберкулезной службами.

12. Осуществление диспансерного наблюдения, ухода и поддержки ВИЧ-инфицированных детей, основанное на предикторной значимости различных факторов и их сочетаний в развитии неблагоприятных исходов, с учетом возраста, стадии заболевания, тяжести иммунодефицита и дифференцированного разделения функций на разных уровнях оказания медицинских услуг, обеспечивает адекватность и непрерывность лечения, помощи и поддержки ребенку с ВИЧ-инфекцией и его семье.

13. Оказание комплексной стационарной лечебно-диагностической помощи, включающей квалифицированное мониторинговое наблюдение эффективности АРВТ, лечебно-консультативную помощь при оппортунистических и ко-

инфекциях, координированное с деятельностью по обеспечению диспансерного наблюдения детей с ВИЧ/СПИД, реализованное РСНПМЦ Педиатрии Мз РУз, является эффективной структурно-функциональной моделью для создания аналогичных объектов в регионах на областном уровне.

14. Социально-психологическое сопровождение, реализуемое через региональные центры дневного пребывания ВИЧ-инфицированных детей, с привлечением широкого круга партнеров и использованием апробированных методов и информационных материалов является действенной мерой интегрированной помощи для детей с ВИЧ/СПИД и их семей.

Практические рекомендации:

1. Все ВИЧ-инфицированные дети нуждаются в исследованиях, направленных на выявление возбудителей оппортунистических инфекций, уже на этапе постановки диагноза, до инициирования им антиретровирусной терапии, в управлении которыми наибольшее значение имеет первичная профилактика, направленная на предупреждение их возникновения, и вторичная профилактика, имеющая целью раннее выявление инфекции и снижение неблагоприятных исходов путем проведения адекватной иммуноориентированной терапии.

2. Для повышения точности и информативности при оценке вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа у детей в возрасте старше 60 месяцев следует определять в качестве дополнительного критерия содержания CD3+, CD8+, CD25+, CD95+, и при показателях CD3, превышающих $44,71 \pm 1,49$, CD8 - $22,43 \pm 1,62$, CD25 - $15,50 \pm 2,50$, CD95 - $22,14 \pm 2,08$, диагностировать прогрессирование ВИЧ-инфекции из III стадии до стадии СПИД.

3. С целью оптимизации диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей рекомендуется использование Программы для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей (DGU № 02036).

4. Для повышения качества оказываемой медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям целесообразно использование графиков диспансерного наблюдения, построенных в зависимости от уровня оказания помощи, пути инфицирования, возраста ребенка, стадии заболевания и тяжести иммунодефицита.

5. В качестве дополнительных ресурсов для ВИЧ-инфицированных детей и членов их семей, сотрудников системы народного образования, детских интернатных, дошкольных и школьных образовательных учреждений, медицинских работников предложен пакет информационно-образовательных материалов, одобренных Межведомственным экспертным советом по обеспечению тесного взаимодействия с международными партнерами в целях противодействия ВИЧ/СПИД в РУз при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

6. Модель комплексной медико-социально-психологической помощи, предусматривающая создание центров дневного пребывания при многопрофильных детских учреждениях, рекомендуется в качестве дополнительной организационно-функциональной структуры для оказания поддержки ВИЧ-инфицированным детям и членам их семей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи, опубликованные в научных журналах:

1. Ким О.В., Нуриддинова Л.О. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных детей // Доктор ахборотномаси – Самарканд, 2008. - № 2. – С. 28-29.
2. Ким О.В. Синдром иммунной реконституции у детей с ВИЧ-инфекцией после начала АРВТ // Доктор ахборотномаси - Самарканд, 2008. - № 4. – С. 43-44.
3. Ким О.В. Побочные эффекты антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных детей // Доктор ахборотномаси - Самарканд, 2009. - № 4. – с. 51-53.
4. Ким О.В. Поражения желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-инфицированных детей // Патология – Ташкент, 2009. - № 4. – С. 45-47.
5. Алимов А.С., Ким Н.В., Холматов У.А., Ким О.В. Иммунологические показатели ротовой жидкости у ВИЧ-инфицированных детей до проведения антиретровирусной терапии // Стоматология. – Ташкент, 2010. - № 1-2. – С. 29-31.
6. Ким Н.В., Алимов А.С., Худайбердиев Г.И., Ким О.В. Роль антиретровирусной терапии в динамике заболеваний полости рта у ВИЧ-инфицированных детей // Стоматология. – Ташкент, 2010. - № 1-2. – С. 31-34.
7. Ким О.В. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ/СПИД у детей в Узбекистане // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2010. - № 2. – С. 67-71.
8. Ким Н.В., Алимов А.С., Ким О.В. Оптимизация лечения заболеваний полости рта у детей с ВИЧ/СПИДом // Врач-аспирант. – Воронеж, 2010. - № 3(40). – С. 35-40.
9. Ким О.В. Клинико-вирусологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2010. - № 3. – С. 84-86.
10. Ким О.В., Абсадикова Ф.Т. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей // Педиатрия. – Ташкент, 2010. - № 3-4. – С. 74-77.
11. Ким О.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ВИЧ/СПИДом // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2010. - № 6. – С. 23-27.
12. Ким Н.В., Ким О.В. Распространенность и интенсивность кариеса зубов у ВИЧ-инфицированных детей // Вісник стоматології. – Одеса, 2011. - № 2. – С. 100-103.
13. Kim O.V. Integrated assessment of factors and degree of risk for development of severe immunodeficiency in HIV-infected children // Medical and health science journal. – Prague, 2011. - Vol. 7. – pp. 57- 60.
14. Kim O.V. Growth and development of children with HIV/AIDS // Medical and health science journal. – Prague, 2011. - Vol. 8. – pp. 16-20.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи, опубликованные в научных журналах:

1. Ким О.В., Нуриддинова Л.О. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных детей // Доктор ахборотномаси – Самарканд, 2008. - № 2. – С. 28-29.
2. Ким О.В. Синдром иммунной реконституции у детей с ВИЧ-инфекцией после начала АРВТ // Доктор ахборотномаси - Самарканд, 2008. - № 4. – С. 43-44.
3. Ким О.В. Побочные эффекты антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных детей // Доктор ахборотномаси - Самарканд, 2009. - № 4. – с. 51-53.
4. Ким О.В. Поражения желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-инфицированных детей // Патология – Ташкент, 2009. - № 4. – С. 45-47.
5. Алимов А.С., Ким Н.В., Холматов У.А., Ким О.В. Иммунологические показатели ротовой жидкости у ВИЧ-инфицированных детей до проведения антиретровирусной терапии // Стоматология. – Ташкент, 2010. - № 1-2. – С. 29-31.
6. Ким Н.В., Алимов А.С., Худайбердиев Г.И., Ким О.В. Роль антиретровирусной терапии в динамике заболеваний полости рта у ВИЧ-инфицированных детей // Стоматология. – Ташкент, 2010. - № 1-2. – С. 31-34.
7. Ким О.В. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ/СПИД у детей в Узбекистане // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2010. - № 2. – С. 67-71.
8. Ким Н.В., Алимов А.С., Ким О.В. Оптимизация лечения заболеваний полости рта у детей с ВИЧ/СПИДом // Врач-аспирант. – Воронеж, 2010. - № 3(40). – С. 35-40.
9. Ким О.В. Клинико-вирусологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2010. - № 3. – С. 84-86.
10. Ким О.В., Абсадиқова Ф.Т. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей // Педиатрия. – Ташкент, 2010. - № 3-4. – С. 74-77.
11. Ким О.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ВИЧ/СПИДом // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2010. - № 6. – С. 23-27.
12. Ким Н.В., Ким О.В. Распространенность и интенсивность кариеса зубов у ВИЧ-инфицированных детей // Вісник стоматології. – Одеса, 2011. - № 2. – С. 100-103.
13. Kim O.V. Integrated assessment of factors and degree of risk for development of severe immunodeficiency in HIV-infected children // Medical and health science journal. – Prague, 2011. - Vol. 7. – pp. 57- 60.
14. Kim O.V. Growth and development of children with HIV/AIDS // Medical and health science journal. – Prague, 2011. - Vol. 8. – pp. 16-20.

15. Ким О.В. Показатели физического развития ВИЧ-инфицированных детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011. - № 4. – С. 74-76.

16. Ким О.В. Опыт реализации модели оказания комплексной помощи ВИЧ-инфицированным детям // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. - № 3. – С. 58-61.

17. Ким О.В. Организация оказания помощи детям с ВИЧ/СПИД // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. - № 3. – С. 62-69.

18. Ким О.В. Организационно-функциональная модель оказания комплексной помощи ВИЧ-инфицированным детям // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2011. - № 4. – С. 36-39.

Авторские свидетельства и патенты на изобретения:

19. Ким О.В. Программа для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей // DGU № 02036 от 21.07.2010.

20. Ким О.В., Махмудова Д.И., Ким Н.В. Способ оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа у детей // заявка на патент Государственного Патентного ведомства РУз IAP 20100623 от 29.12.2010.

21. Ким О.В., Махмудова Д.И., Ким Н.В. Способ прогнозирования течения ВИЧ-инфекции у детей // заявка на патент Государственного Патентного ведомства РУз IAP 20110121 от 31.03.2011.

Методические рекомендации, информационные письма:

22. Худайкулова Г.К., Ким О.В. Показания к тестированию детей на ВИЧ в лечебно-профилактических учреждениях // Информационное письмо. – Ташкент. – 2010. – 7 с.

23. Ким О.В., Худайкулова Г.К. Механизм оказания межпрофессиональной помощи ВИЧ-инфицированным детям // Методические рекомендации. - Ташкент. – 2010. – 25 с.

24. Ким О.В., Абсадилова Ф.Т. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей (современные принципы диагностики, лечения, профилактики) // Методические рекомендации. - Ташкент. – 2010. – 28 с.

25. Ким О.В., Ким Н.В. Заболевания полости рта у ВИЧ-инфицированных детей // Информационное письмо. – Ташкент. – 2010. – 4 с.

26. Ким О.В., Махмудова Д.И., Джубатова Р.С., Худайкулова Г.К., Нуриддинова Л.О., Ким Г.Г. Принципы диспансерного наблюдения, ухода и поддержки ВИЧ-инфицированных детей // Методические рекомендации. – Ташкент. – 63 с.

Статьи, опубликованные в сборниках научных трудов, тезисы:

27. Ким О.В. Принципы снижения риска развития ВИЧ-инфекции после контакта с ВИЧ // Сборник материалов Республиканской научно-

практической конференции «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». - 25 марта 2008. – С. 103-104.

28. Ким О.В., Каримов У.А. Мультипрофессиональный подход в оказании помощи ВИЧ-инфицированным детям // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты педиатрии. Наука и практика». - 25 марта 2008. – С. 104-105.

29. Ким О.В., Мансурова Л.И. Кардиомиопатия, ассоциированная с ВИЧ // Кардиология Узбекистана. – 2008. - № 2 (8). – С.78-79.

30. Нуритдинова Л.О., Ким О.В. Кардиологические изменения у ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов научно-практической конференции «Еш тиббиет олимлари куни». – Ташкент. - 22 октября 2008. – С. 89-90.

31. Ким О.В. Поражения полости рта у детей с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов 16 Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 16-19 февраля 2009. – С. 177.

32. Ким О.В., Нуритдинова Л.О. Развитие хирургической патологии при ВИЧ-инфекции у детей // Сборник материалов 16 Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 16-19 февраля 2009. – С. 177-178.

33. Ким О.В. Особенности течения ВИЧ-инфекции у детей // Сборник материалов V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний». – Ташкент. – 2009. – С. 61-62.

34. Ким Н.В., Ким О.В. Поражения полости рта и слизистой оболочки у детей с ВИЧ/СПИД // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей». - 29 июня 2009. – С. 28-29.

35. Ким Н.В., Ким О.В. Линейная эритема десен у детей с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей». - 29 июня 2009. – С. 29-30.

36. Ким О.В. ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей». - 29 июня 2009. – С. 30-32.

37. Ким Н.В., Ким О.В. Персистирующее увеличение околушных слюнных желез у детей с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов VI Съезда педиатров Республики Узбекистан. – 2009. – С. 230.

38. Ким О.В. Проблемы оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов VI Съезда педиатров Республики Узбекистан. – 2009. – С. 232 – 233.

39. Фатыхова К., Ким О.В., Ким Н.В. ВИЧ и беременность // Буклет. – Ташкент. – 6 с.

40. Ким О.В. Зависимость показателей иммунной системы от вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов и тезисов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии». – Ташкент. - 2010. – С. 59-60.

41. Ким О.В., Нуритдинова Л.О. Исходы пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков». – Ташкент. – 25 марта 2010. – С. 43-46.

42. Kim O.V. Interdependency of viral load and the main parameters of immune system in HIV-positive children // Abstract book of The Tenth Turkish world Congress of Pediatrics. – Kazakhstan, Astana, - September 16-17, 2010. – P. 172-173.

43. Ким О.В. К вопросу лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». – Санкт-Петербург. – 2010. – Том № 2. - № 3. – С.96-97.

44. Ким Н.В., Ким О.В. Частота встречаемости стоматологической патологии при ВИЧ-инфекции у детей // Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2010. – С.93.

45. Ким О.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с ВИЧ/СПИД // Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». – Ташкент. – 2010. – С. 93-94.

46. Ким О.В., Нуритдинова Л.О. Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии». – Ташкент, 2010. – С. 60-62.

47. Халилова Г.М., Рахимов А.Х., Ким О.В. Исследования взаимосвязи результатов вакцинации на показатели системы иммунитета у детей с ВИЧ/СПИД // Сборник материалов научно-практической конференции «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». – Ташкент, 2010. – С. 69.

48. Ким О.В. Современные подходы к оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям // Сборник материалов научно-практической конференции «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». – Ташкент, 2010. – С. 102-103.

49. Ким О.В., Ким Н.В. Клеточные и гуморальные параметры иммунной системы у детей с ВИЧ/СПИД // Сборник материалов научно-практической конференции «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». – Ташкент, 2010. – с. 103.

50. Ким О.В. Принципы диспансерного наблюдения, ухода и лечения ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов Республиканской науч-

но-практической конференции «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам». – Ташкент, 2011. – С. 42-45.

51. Ким О.В. Принципы диспансеризации ВИЧ-инфицированных детей // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам». – Ташкент, 2011. – С. 179-180.

52. Ким О.В. Основные принципы оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям // Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные проблемы гигиенической науки и санитарно-эпидемиологической службы Узбекистана». – Ташкент, 2011. – С. 90-91.

Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Ким Ольга Вячеславовнанинг 14.00.09 – Педиатрия, 14.00.33 – Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлаш ихтисосликлари бўйича “ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларга ёрдам беришнинг клиник ва ташкилий аспекти” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: ОИВ инфекцияси, кечиш хусусиятлари, ёрдам беришни ташкиллаштириш.

Тадқиқот объектлари: ОИВ билан инфекцияланган болалар.

Ишнинг мақсади: болаларда ОИВ инфекциясининг кечишини ёши, клиник, иммунологик ва вирусологик хусусиятларини ўрганиш асосида ножўя асоратларини прогноз қилиш ва ёрдам беришни ташкиллаштириш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқот методлари: клиник, биокимёвий, иммунологик, серологик ва статистик тадқиқотлар.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: ОИВ инфекциясининг клиник кечишининг ва клиник-лаборатор маълумотларнинг прогностик аҳамиятининг беморларнинг ёши, инфекцияни юқтириш йўли, касалликнинг босқичи ва иммун танқислигига боғлиқлиги аниқланди. Ўзига хос регионал хусусиятларга эга бўлган ножўя асоратларни ривожланишини аниқловчи оппортунистик инфекциянинг спектри ўрганилди. Касалликнинг оғир кечишининг ва ОИВ репликатив активлигининг активация, дифференция қилиш, апоптоз жараёнлари ҳамда иммунокомпетент хужайраларнинг эффектор ва элиминацион функцияларига боғлиқлиги аниқланди. Ножўя асоратларнинг қўшимча иммунологик ва клиник предикторлари кўрсатилди. ОИВ билан инфекцияланган болаларда ножўя асоратларнинг хавф омиллари ва уларнинг предикторлик аҳамияти хақида маълумотлар олинди. Ножўя асоратларни прогноз қилиш усуллари такомиллаштирилди. ОИВ билан инфекцияланган болаларда туберкулёзга ташхис қўйиш оптималлаштирилди.

Амалий аҳамияти: ОИВ инфекцияли болани дифференцияланган олиб боришга ёндашувлар ҳамда ОИВ билан инфекцияланган болаларда туберкулёзга ташхис қўйиш алгоритми ишлаб чиқилди. ОИВ/ОИТС билан касалланган болаларга комплекс тиббий, социал ва психологик ёрдам беришни эффектив модели илмий асосланди, ишлаб чиқилди ва апробация қилинди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: тадқиқот натижалари Республиканинг ҳар хил тиббий муассасаларининг даволаш ва ташкиллаштириш амалиётига тадбиқ қилинди.

Қўлланиш соҳаси: педиатрия, соғлиқни сақлашни ташкиллаштириш.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ким Ольги Вячеславовны на тему: «Клинико-организационные аспекты оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.00.09 – Педиатрия, 14.00.33- Общественное здоровье и здравоохранение

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, особенности течения, организация помощи.

Объект исследования: ВИЧ-инфицированные дети.

Цель работы: совершенствование методов прогнозирования неблагоприятных исходов и организации услуг на основе исследования возрастных, клинических, иммунологических и вирусологических особенностей течения ВИЧ-инфекции у детей.

Методы исследования: Клинические, биохимические, иммунологические, серологические и статистические исследования.

Полученные результаты и их новизна: выявлена зависимость клинического течения ВИЧ-инфекции и прогностической значимости клинко-лабораторных данных от возраста, пути инфицирования, стадии заболевания и тяжести иммунодефицита. Определен спектр ОИ, имеющий региональные особенности, предопределяющий развитие неблагоприятных исходов. Выявлена зависимость тяжести заболевания и репликативной активности ВИЧ от девиации процессов активации, дифференцировки, апоптоза, эффекторных и элиминационных функций ИКК. Установлены дополнительные иммунологические и клинические предикторы неблагоприятных исходов. Получены данные о факторах риска неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных детей и их предикторной значимости. Усовершенствованы методы прогноза неблагоприятных исходов. Оптимизирована диагностика ТБ у ВИЧ-инфицированных детей.

Практическая значимость: разработаны подходы к дифференцированному ведению ВИЧ-инфицированного ребенка; алгоритм для диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных детей. Научно обоснована, разработана и апробирована эффективная модель оказания комплексной медико-социально-психологической помощи детям с ВИЧ/СПИД.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследования внедрены в лечебно-организационную деятельность различных медицинских учреждений Республики.

Область применения: педиатрия, организация здравоохранения.

RESUME

Thesis of Olga Vjacheslavovna Kim on the scientific degree competition of doctor of Medical Sciences on specialties 14.00.09 – Pediatrics, 14.00.33 – Public Health and Healthcare on subject: «Clinical and organizational aspects of care for children with HIV-infection»

Key words: HIV-infection, children, features of the course, aid organizing.

Subjects of research: HIV-infected children.

Purpose of work: to improve methods for predicting adverse outcomes and service organization based on the study of age, clinical, immunological, and virological characteristics of the course of HIV-infection in children.

Methods of research: Clinical, biochemical, immunological, serological, and statistical investigations.

The results obtained and their novelty: it has been established that clinical course of HIV-infection and prognostic value of clinical and laboratory data depend on age, path of infection, disease stage, and severity of immunodeficiency. Spectrum of opportunistic infections that has regional characteristics and defining the development of adverse outcomes was determined. The dependence of disease severity and replicative activity of HIV on deviation of processes of activation, differentiation, apoptosis, and effector functions of immunocompetent cells was revealed. Additional immunological and clinical predictors of adverse outcomes were established. The data on risk factors for adverse outcomes in HIV-infected children and their predictor value were obtained. Methods for predicting adverse outcomes were improved. Diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children was optimized.

Practical value: approaches to differentiated management of an HIV-infected child, as well as algorithm of diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children were developed. An effective model of integrated medicosocial and psychological assistance to children with HIV/AIDS was scientifically proved, developed and tested.

Degree of embed and economic effectivity: results of research have been introduced in the medical and organizational activities of various medical institutions of the Republic of Uzbekistan.

Field of application: pediatrics, Health Organization.

