

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказом МОЗ України
від__07.04.2006 №__206__

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
з лікування опортуністичних інфекцій та
ВІЛ- асоційованих захворювань у ВІЛ-інфікованих та
хворих на СНІД дітей.

ТЕРМІНОЛОГІЯ

АРВТ	Антиретровірусна терапія
ААРТ	Високоактивна антиретровірусна терапія
ВГВ	Вірусний гепатит В
ВГС	Вірусний гепатит С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВЧТ	Внутрішньо черепний тиск
ДНК	Дезоксірибонуклеїнова кислота
ІЕ	Інфекційний ендокардит
ІФА	Імуноферментний аналіз
КСБ	Кислотостійкі бактерії
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛТБІ	Латентна туберкульозна інфекція
МАС	Mycobacterium avium комплекс
МБТ	Мікобактерія туберкульозу

MPT	Магніторезонансна томографія
ПЛР	Полімеразно – ланцюгова реакція
РНК	Рибонуклеїнова кислота
СМР	Спино-мозкова рідина
ТВ	Туберкульоз
ТМП/СК	Триметоприм/сульфаметоксазол
УЗД	Ультразвукове дослідження
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ЦНС	Центральна нервова система
ІФА	Імуноферментний аналіз
AUC	Площа під кривою концентрації препарату
CMV	Cytomegalovirus (цитомегаловірус)
G - CSF	Колонії стимулюючий фактор гранулоцитів
GM-CSF	Колонії стимулюючий фактор гранулоцитів і макрофагів

HSV	Herpes simplex virus(вірус простого герпесу)
Hb	Гемоглобін
HIB	Haemophilus influenzae тип B
MSSA	Метіцилін сенситивний стафілокок
MSRA	Метіцилін резистентний стафілокок

Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей.

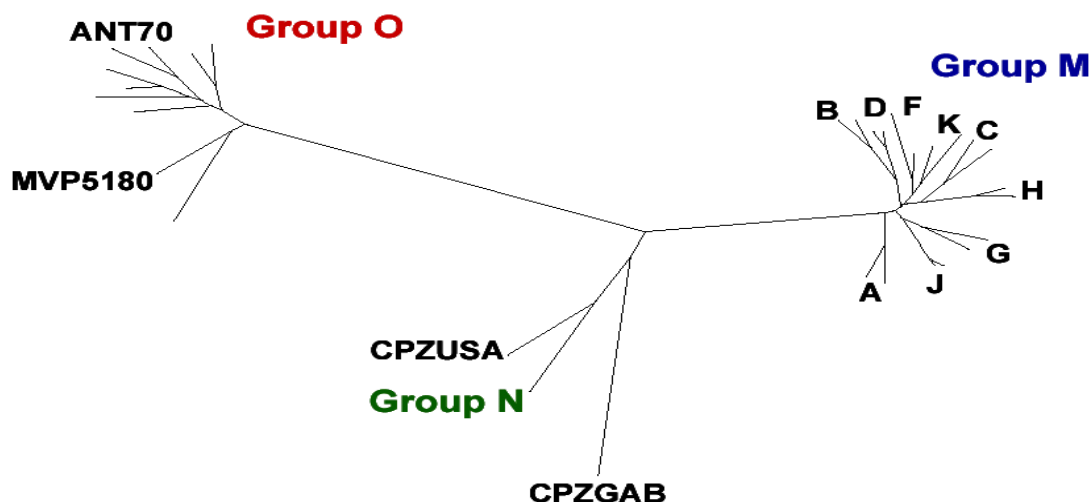
Діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється на підставі клінічних ознак хвороби, діагностичних лабораторних тестів та епіданамнезу. Основні прояви ВІЛ-інфекції викладені, в залежності від їх важкості, в клінічних класифікаціях ВІЛ-інфекції у дітей (*дивись наступний розділ*). Лабораторна діагностика здійснюється шляхом виявлення антитіл до вірусу, вірусних антигенів, РНК або ДНК ВІЛ, виділення вірусу на культурі клітин.

Існує 2 типи ВІЛ: ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Згідно з прийнятою у 1999 році номенклатурою ВІЛ-1, яка заснована на філогенетичному аналізі геномів, виділяють 3 незалежні групи вірусів: група М - “main”, група О - “outlier” і група N - “non-M, non-O” (мал. 1). Група М включає більшість розповсюджених в усьому світі ізолятів ВІЛ-1, які визначають пандемію інфекції. Цю групу вірусів підрозділяють на 9 субтипів (А, В, С, D, F, G, H, J і К). В групі О, за даними філогенетичного аналізу, було виділено 5 окремих підгруп: I, II, III, IV, V. В групі N ВІЛ-1 окремі субтипи до цього часу не визначені. Найбільш висока поширеність інфікування вірусами груп О і N зареєстрована в країнах Африки, зокрема, в Камеруні.

Филогенетичний зв'язок субтипів ВІЛ-1.

Малюнок 1

HIV-1 Group O



Крім “чистих” субтипів в межах групи М ВІЛ-1 виділяють “циркулюючі рекомбінантні форми”, які мають мозаїчну структуру геному.

Поширеність субтипів ВІЛ-1 групи М:

- А : західна і східна Африка, центральна Азія, Східна Європа
- В : північна Америка, Європа, східна Азія, Латинська Америка
- С : південна Африка, Азія, Ефіопія
- D : східна Африка
- Е : південно-східна Азія.

В Україні, в основному, зустрічається субтип А, в окремих регіонах - субтип В.

Серологічні методи діагностики ВІЛ-інфекції.

Імуноферментний аналіз (рутинний серологічний тест).

Метод дозволяє визначити антитіла до ВІЛ в сироватці або плазмі крові.

Чутливість: 99.7% (MMWR 1990;38:380) при визначенні антитіл до ВІЛ 1/2.

Специфічність: більше 99.9% (N Engl J Med 1988;319:961) при визначенні антитіл до ВІЛ 1/2.

Сфера застосування:

- скринінгові дослідження для діагностики ВІЛ-інфекції у дорослих та дітей старше 18 місяців.

Позитивний результат, отриманий при скринінгових дослідженнях, потребує підтвердження методом імуноблоту (Вестерн-блот). При визначенні антитіл до ВІЛ 1/2 методом ІФА можуть спостерігатись хибно-позитивні результати, що зумовлено наступними причинами:

- автоімунні хвороби
- сифіліс
- злоякісні новоутворення системи крові
- муковісцидоз
- сказ
- грип
- хронічні хвороби печінки
- ниркова недостатність
- стан після імунізації гепатиту В
- вагітність або деякі інші фізіологічні стани (ArIM160:2386,2000).

Хибно-негативні результати ІФА, які також можуть мати місце, пов'язані з:

- відсутністю антитіл в сироватці в період «серологічного вікна» (JAMA 284:210,2000)
- вродженою агамаглобулінемією
- розвитком гіпоагамаглобулінемії в пізній стадії хвороби (Nature Med 4:1032,1998).

Метод імуного блоту (Вестерн-блот).

Дозволяє визначити в сироватці (плазмі) крові антитіла до наступних білків ВІЛ 1: глікопротеїнів вірусної оболонки (гену env)- gp41, gp120, gp160, серцевини вірусу (гену gag) - p17, p24, p55 і ферментів вірусу (гену pol) - p31, p51, p66. У випадках ВІЛ 2 визначаються антитіла до білків гену env – gp140, gp105, gp36; гену gag – p16, p25, p56; гену pol – p68.

Позитивні результати ІФА завжди потребують підтвердження методом імуноблоту, оскільки при ІФА дослідженнях, як зазначалось вище, існує ймовірність хибних результатів.

Результати вестерн-блоту, у відповідності до рекомендацій ВООЗ, оцінюються наступним чином:

- негативний – антитіла не визначаються

- позитивний – в сироватці знаходяться антитіла до двох білків гену env в поєднанні з іншими білками (генів gag і pol) або без них
- сумнівний або невизначений – в сироватці знаходяться антитіла тільки до одного білку гену env в поєднанні з іншими білками.

Сфера застосування методу: підтвердження позитивних результатів ІФА, визначення істинної позитивності у випадках хибно-позитивних результатів ІФА. Сумнівні результати імуноблоту потребують повторного дослідження сироваток з використанням наборів для тестування іншої серії або виробника.

Слід пам'ятати, що антитіла до ВІЛ визначаються як у хворих, так і в здорових дітей до 18 місяців. Позитивні серологічні тести у дітей до 18 місяців не підтверджують наявності ВІЛ-інфекції, оскільки всі діти, які народжені ВІЛ-інфікованими жінками, мають в крові материнські антитіла до ВІЛ класу Ig G. Починаючи з 30-32 тижня гестації анти-ВІЛ Ig G, проходять через плаценту та циркулюють в крові дитини протягом перших 1.5 років життя. Діти раннього віку здатні синтезувати власні імуноглобуліни класу М та А. Трансплацентарні антитіла, представлені імуноглобулінами класу G, виконують дуже важливі функції в організмі дитини, захищаючи її від інфекцій. Діти раннього віку не хворіють на вітряну віспу, червінку або кір, якщо відповідні інфекції перенесла їх матір. У випадках ВІЛ інфекції, антитіла до вірусу не мають захисного ефекту. Всі діти раннього віку, народжені ВІЛ інфікованими жінками, будуть мати позитивні результати при обстеженні їх зразків крові методом ІФА та імуноблотом (вестерн Блот), в той час, як дійсно інфікованими буде лише 15-30% дітей, а за умови профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини – менше 10% (в залежності від режиму профілактики). У віці 3-6 місяців в дитини починається продукція власних імуноглобулінів класу G, формується індивідуальний гуморальний імунітет, в тому числі, після перенесених інфекцій та проведених профілактичних щеплень.

Материнські антитіла до ВІЛ поступово руйнуються та зникають. Цей процес називається елімінацією і залежить від індивідуальних особливостей організму.

Строки елімінації материнських антитіл з крові дитини надано в таблиці 1.

Елімінація материнських антитіл.

Таблиця 1

Вік дитини	Відносна кількість дітей з перинатальним контактом по ВІЛ інфекції, які не мають материнських антитіл.
9 місяців	40%
12 місяців	93%
18 місяців	100%

Зустрічаються поодинокі випадки затримки стандартних темпів елімінації материнських антитіл до 2-х - 2.5 років.

Визначення p24-антигену.

Високо специфічний метод. Визначення p24-антигену в сироватці крові означає присутність ВІЛ в організмі. В початковий період хвороби та в стадії

СНІДу р24-антиген не пов'язаний з антитілами, тому виявляється в крові, як на ранніх стадіях, так і при прогресуванні ВІЛ-інфекції.

Особливість методу: низька чутливість у дітей раннього віку, особливо новонароджених.

Знаходження р24-антигену при народженні вказує на ризик розвитку раннього СНІДу.

Молекулярно-генетичні та вірусологічні методи дослідження.

ПЛР ДНК ВІЛ – найбільш чутливий, якісний метод визначення генетичного матеріалу вірусу в клітинах крові.

Чутливість методу:

- 29-46% - в перші 48 годин після народження;
- 93% - на другому тижні життя;
- 96-98% - в 28-30 днів;
- 99-100% - в 3-5 місяців.

Особливості застосування методу ПЛР ДНК ВІЛ та інтерпретація результатів:

- пуповина кров не використовується для визначення ВІЛ статусу дитини!
- позитивний результат ПЛР ДНК ВІЛ при народженні вказує на антенатальне інфікування дитини
- якщо дитина інфікована під час пологів, результат ПЛР ДНК ВІЛ стає позитивним після 2-3 тижнів життя
- чутливість методу зростає з віком дитини і стає максимальною в 3-5 місяців
- застосування антиретровірусних препаратів і схем ВААРТ у жінок з метою профілактики вертикальної передачі ВІЛ - не стримує позитивність тесту і не впливає на його чутливість в дитини
- застосування антиретровірусних препаратів в дитини з метою профілактики вертикальної передачі ВІЛ не стримує позитивність тесту і не впливає на його чутливість
- чутливість ПЛР ДНК тесту залежить від субтипу вірусу, тому в Україні використовуються адаптовані до превалентного субтипу (субтипів) тест системи
- найбільш доцільно перше дослідження проводити у віці 1-2, друге в 3-5 місяців

Враховуючи значення преданалітичного етапу дослідження, як важливої складової отримання якісних результатів, важливо дотримуватись порядку забору крові для постановки тесту ПЛР ДНК ВІЛ. Для дослідження використовується венозна кров дитини. Кров забирається стерильним способом в спеціальні пробірки (вакутайнери, моновети, т.щ.), після чого обережно розмішується шляхом перевертання пробірки до 8 - 10 разів. В якості антикоагулянту використовується речовина – К3-ЕДТА. Зберігання та транспортування зразків крові проводиться при температурі 2 – 8 градусів С

протягом часу - не більше 48 годин. Для попередження гемолізу слід уникати контакту замороженого хладагенту з пробірками. Важливо знати, що гепарин пригнічує ПЛР, тому не використовується в якості антикоагулянту при заборі, зберіганні та транспортуванні зразків крові. Транспортування зразків крові в лабораторію проводиться в контейнерах.

ПЛР РНК ВІЛ – якісний метод визначення РНК ВІЛ в крові.

Особливості тесту:

- чутливість подібна до методу ПЛР ДНК;
- порівняльний аналіз ефективності методів ПЛР ДНК і ПЛР РНК показав більшу чутливість ПЛР ДНК, особливо у випадках вірусного навантаження менше ніж 10 000 копій/ мл;

На відміну від якісної ПЛР РНК ВІЛ, кількісний метод (визначення вірусного навантаження) для діагностики ВІЛ-інфекції використовувати не доцільно, враховуючи високу вартість дослідження. Визначення вірусного навантаження є необхідним для уточнення активності інфекційного процесу, темпів його розвитку, дозволяє спрогнозувати перебіг хвороби, обрати тактику ведення дитини, оцінити ефективність лікування.

Отримання культури ВІЛ.

Чутливість: висока, подібна до ПЛР ДНК тесту. Коштовний та технологічно складний метод, який потребує тривалого часу дослідження (в середньому 2-4 тижні). В новонароджених дітей частота хибно-негативних результатів сягає 50-70%.

Характеристика і значення стандартних методів діагностики ВІЛ інфекції у дітей (Афоніна Л.Ю., 2002)

Таблиця 2

Серологічні методи діагностики.	Методи визначення вірусу.
ІФА, імуноблот- діагностичні у дітей після 18 місяців	Визначають інфекційний статус дитини у віці 1-4 місяці
Відображають моніторинг материнських антитіл	Дозволяють своєчасно розпочати лікування ВІЛ-інфекції
Основні методи для зняття дитини з обліку після 18 місяців	Дозволяють проводити раціональну первинну профілактику пневмоцистної пневмонії у дітей

Розглянемо критерії діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей в залежності від віку та результатів проведених обстежень.

Діагноз „ **ВІЛ-інфікована дитина до 18 місяців** „- встановлюється дітям за наявності наступних критеріїв:

- вік – до 18 місяців +
- в сироватці крові визначені антитіла до ВІЛ (*методом ІФА та імуноблот*) або відомо, що дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою +
- дитина має два позитивних результати дослідження, які проведено одним з наступних методів:
 - ПЛР ДНК

- отримання культури ВІЛ
- визначення р24 антигену.

Діагноз „**ВІЛ-інфікована дитина старше 18 місяців**„ - встановлюється дітям за наявності наступних критеріїв:

- вік – 18 місяців і старше +
- в сироватці крові визначені антитіла до ВІЛ (*методом ІФА та імуноблот*) +
- відомо, що дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою **або** встановлено, що дитина отримала кров (препарати крові) **або** встановлено, що дитина отримала вірус іншим шляхом (в т.ч. статевим).

Діагноз „**Дитина з перинатальним контактом по ВІЛ** (невизначений статус)„ - встановлюється дітям за наявності наступних критеріїв:

- вік – до 18 місяців +
- в сироватці крові визначені антитіла до ВІЛ (*методом ІФА та імуноблот*) **або** відомо, що дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою.

Шифр по МКБ – Z20.6. У відповідності до чинних в Україні можливостей, діагноз встановлюється тимчасово, лише дітям до 5-6 місяців, яким не проведено ПЛР ДНК діагностику.

Діагноз „**Дитина з перинатальним контактом по ВІЛ - сероконверсія** „ - встановлюється дітям за наявності наступних критеріїв:

- вік – до 18 місяців +
 - відомо, що дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою +
 - в сироватці крові визначались антитіла до ВІЛ (*методом ІФА та імуноблот*), але у віці 9 -18 місяців отримано 2 негативні результати ІФА
 - відсутні інші лабораторні ознаки ВІЛ-інфекції
 - відсутні СНІД індикаторні захворювання.
- або**
- вік – старше 18 місяців +
 - відомо, що дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою +
 - в сироватці крові визначались антитіла до ВІЛ (*методом ІФА та імуноблот*), але у віці після 18 місяців отримано 1 негативний результат ІФА
 - відсутні інші лабораторні ознаки ВІЛ-інфекції
 - відсутні СНІД індикаторні захворювання.

Інтерпретація результатів дослідження зразків крові на ВІЛ-інфекцію у дітей до 18 місяців.

Таблиця 3

Вид дослідження	Матеріал	Строки проведення	Значення методу
ІФА	Сироватка (плазма) крові	Під час постановки дитини на диспансерний облік*	Визначення антитіл до ВІЛ і підтвердження перинатального контакту з ВІЛ-інфекцією
		В 9 - 18 місяців	Моніторинг елімінації материнських антитіл** і уточнення ВІЛ-статусу дитини
		Після 18 місяців	Остаточне уточнення ВІЛ - статусу дитини
			Позитивний результат (+) дозволяє підтвердити ВІЛ-інфекцію у дитини, підтверджується імуноблотом
			Негативний результат (-) дозволяє виключити діагноз ВІЛ-інфекції у дитини***
ПЛР ДНК ВІЛ	Венозна кров	1-2 місяці	Встановлення ВІЛ-статусу дитини
			Позитивний результат означає: - встановлення позитивного ВІЛ-статусу у дитини - необхідність профілактики пневмоцистної пневмонії - необхідність визначення активності інфекційного процесу (вірусне навантаження, імунологічне дослідження) - можливість своєчасного вирішення питання призначення АРВ терапії.

			Негативний результат означає: необхідність повторного дослідження у віці 5-6 місяців.
		5-6 місяців	Встановлення ВІЛ-статусу дитини.
			Позитивний результат означає: - встановлення позитивного ВІЛ-статусу у дитини; - необхідність профілактики пневмоцистної пневмонії; - необхідність визначення активності інфекційного процесу (вірусне навантаження, імунологічне дослідження) - можливість своєчасного вирішення питання призначення АРВ терапії
			Негативний результат**** дозволяє вважати дитину не інфікованою, але не дозволяє зняти дитину з обліку до отримання 2-х негативних результатів ІФА, або 1 негативного ІФА у віці старше 18 місяців

* У відповідності до чинного законодавства, всі діти, в крові яких виявлено антитіла до ВІЛ, вважаються ВІЛ-інфікованими.

** 2 негативні тести ІФА, зроблені у віці 9-18 місяців дозволяють вважати дитину неінфікованою. Інтервал між дослідженнями становить 1-1.5 місяці.

*** 1 негативний тест ІФА у віці старше 18 місяців дозволяє вважати дитину неінфікованою.

Діти, які за даними серологічного моніторингу, є неінфікованими підлягають зняттю з диспансерного обліку в регіональному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом протягом місяця від моменту останнього негативного результату ІФА.

****Виключити перинатальне інфікування дитини дозволяють два негативні результати ПЛР ДНК, отримані на підставі дослідження 2-ох окремих зразків крові, які взяті з інтервалом 1-1.5 місяці.

Враховуючи розширення діагностичних можливостей у дітей раннього віку, зокрема впровадження ПЛР ДНК діагностики, чинна нормативна база щодо діагностики ВІЛ інфекції у дітей раннього віку, потребує перегляду і удосконалення.

Література.

1. Guidelines for the use antiretroviral agents in pediatrics HIV infection, March 24, 2005
2. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 10th Ed., 2001.
3. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care., 2005.
4. CDC. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998.
5. CDC. Guidelines for the prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons— recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. MMWR 2002.
6. Джон Бартлетт. «Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции», 2003.
7. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
8. Рахманова А.Г. Педиатрические аспекты ВИЧ-инфекции. Профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных СПб. 1996.
9. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей СПб, 2003.-439с.

Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2005 рік).

Основною класифікацією, яка широко застосовується в Україні, вважається класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ.) В 2005 році вона переглянута і оновлена. Згідно останнього перегляду, в класифікації виділяють чотири клінічних стадії ВІЛ-інфекції у дітей. Окрім переліку патологічних станів, які визначають належність пацієнта до тієї чи іншої клінічної стадії ВІЛ-інфекції, класифікація передбачає можливість встановлення ймовірного та попереднього діагнозу четвертої клінічної категорії у дітей до 18 місяців. За відсутності доступу до тестування дітей методом ПЛР ДНК та недостатніх діагностичних можливостей, регулярне спостереження за дитиною і ретельний аналіз клінічних проявів хвороби дозволяють вчасно запідозрити реалізацію перинатального контакту з ВІЛ.

Суттєвим є той факт, що в класифікації переглянута ризикові значення імунологічних показників в залежності від віку дитини, що, в свою чергу, дозволяє ретельніше оцінювати глибину змін в організмі і своєчасно призначати антиретровірусне лікування.

Клінічна стадія 1

- Безсимптомна
- Персистуюча генералізована лімфаденопатія (ПГЛ)

Клінічна стадія 2

- Гепатоспленомегалія
- Папульозні ураження шкіри, які супроводжуються свербіжем
- Себорейний дерматит
- Поширена інфекція, спричинена папілома вірусом людини
- Поширений контагіозний моллюск
- Грибкові інфекції нігтів
- Рецидивуючі виразки ротової порожнини
- Лінійна еритема ясен (ЛЕЯ)
- Ангулярний хейліт
- Збільшення навколо вушних слинних залоз
- Оперізуючий лишай
- Рецидивуючі або хронічні інфекції респіраторного тракту (середній отит, оторея, синусит)

Клінічна стадія 3

1. Стани, попередній діагноз яких можна встановити на підставі клінічних проявів та простих досліджень:

- Помірна гіпотрофія, яку важко пояснити та, яка не адекватно відповідає на стандартну терапію
- Непояснена персистуюча діарея (14 днів та більше)
- Непояснена персистуюча гарячка (інтермітуюча або постійна, яка триває більш ніж один місяць)
- Кандидоз ротоглотки (окрім новонароджених)
- Оральна волосатоклітинна лейкоплакія
- Гострий некротизуючий виразковий гінгівіт/періодонтит
- Легеневий туберкульоз
- Важка рецидивуюча ймовірно бактеріальна пневмонія

2. Стани, при яких необхідні підтверджуючі дослідження:

- Хронічні захворювання легень асоційовані з ВІЛ-інфекцією, включаючи бронхоектази
- Лімфоїдний інтерстиційний пневмоніт (ЛІП)
- Анемія ($<80/l$), та/або нейтропенія ($<1000/mm^3$) та/або тромбоцитопенія ($<50000/mm^3$), які тривають більш ніж 1 місяць

Клінічна стадія 4

1. Стани, попередній діагноз яких можна встановити на підставі клінічних проявів та простих досліджень:

- Важке виснаження або важка гіпотрофія, яка не відповідає на стандартне лікування
- Пневмоцистна пневмонія
- Важкі рецидивуючі ймовірно бактеріальні інфекції (емпієма, піоміозит, інфекції кісток та суглобів, менінгіт, за винятком пневмонії)

- Хронічна інфекція спричинена HSV (оролабіальна або, яка вражає шкіру, тривалістю понад один місяць)
 - Позалегеновий туберкульоз
 - Саркома Капоші
 - Кандидоз стравоходу
 - Токсоплазмоз ЦНС (який виник після періоду новонародженості)
 - ВІЛ-енцефалопатія
2. Стани, при яких необхідні підтверджуючі дослідження:
- CMV інфекція (CMV ретиніт або інфекції внутрішніх органів інших ніж печінка, селезінка або лімфатичні вузли, які розпочалися у дитини віком один місяць або старше)
 - Позалегеновий криптококоз, включаючи менінгіт
 - Будь-які дисеміновані мікози (тобто поза легеновий гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз, пеніциліноз)
 - Криптоспоридіоз
 - Ізоспороз
 - Дисеміновані інфекції спричинені не туберкульозними мікобактеріями
 - Кандидоз трахеї, бронхів, або легень
 - Вісцеральні ураження, спричинені вірусом простого герпесу
 - Лімфома головного мозку або не-Ходжкінська В-клітинна лімфома
 - Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
 - ВІЛ-асоційовані кардіоміопатія або нефропатія

Встановлення **ймовірного діагнозу** потребує зусиль для підтвердження наявності ВІЛ-інфекції із використанням всіх можливостей, доступних на національному або місцевому рівні. Не рекомендується використовувати подібні критерії медичними працівниками, які не пройшли підготовки з ВААРТ та не володіють досвідом надання допомоги ВІЛ-інфікованим дітям. Ймовірний діагноз четвертої клінічної стадії ВІЛ-інфекції у дітей до 18 місяців передбачає важку імуносупресію і є показом до проведення АРТ.

Попередній діагноз четвертої клінічної стадії ВІЛ-інфекції у дітей до 18 місяців, також, встановлюється за відсутності можливостей підтвердження ВІЛ-інфекції методом ПЛР ДНК.

Критерії попереднього діагнозу четвертої клінічної стадії ВІЛ-інфекції у дітей до 18 місяців.

- 1) В сироватці крові – присутні антитіла до ВІЛ, які визначені ІФА методом або швидкий тестом
- 2) Мають місце клінічні прояви ВІЛ інфекції і в дитини спостерігаються не менше двох з вказаних симптомів:
 - молочниця ротової порожнини
 - важка пневмонія (яка вимагає оксигенотерапії)
 - важке виснаження (гіпотрофія, кахексія)
 - важкий сепсис (який вимагає внутрішньовенного введення ліків)

- якщо доступне визначення CD4+, показник їх кількості може використовуватись для прийняття рішення (рівень CD4+ < 25% вимагає призначення АРТ)
- інші дані, що підтверджують діагноз:
 - нещодавня смерть матері від ВІЛ-інфекції
 - важкі клінічні прояви ВІЛ-інфекції у матері.

Підтвердження попереднього діагнозу ВІЛ-інфекції необхідно проводити якомога раніше.

Імунологічні категорії ВІЛ-інфекції у дітей.

Таблиця 1

Імунний статус	Вік		
	До 12 місяців	13-59 місяців	5 років або старше
Немає істотної імуносупресії	≥35%	≥25%	≥500/mm ³
Легка імуносупресія	25-34%	20-24%	350-499/mm ³
Середньо важка імуносупресія	20-24%	15-19%	200-349/mm ³
Важка імуносупресія	<20%	<15%	<200/mm ³

Характеристика стадій хвороби.

Перша клінічна стадія характеризується відсутністю клінічних проявів хвороби та вимагає спостереження за дитиною. Наявність у хворого персистуючої генералізованої лімфаденопатії є приводом до поглибленого обстеження та своєчасного встановлення інших можливих проявів ВІЛ-інфекції.

Другій клінічній стадії притаманні легкі клінічні прояви. Зазвичай такі хворі потребують амбулаторного педіатричного супроводу. Серед спеціалістів існує думка, про можливість об'єднання хворих з першою та другою клінічною стадією в одну групу.

Третя клінічна стадія відповідає середньо важким і важким клінічним проявам, які вимагають спеціалізованих досліджень. Обстеження та лікування таких хворих потребує госпіталізації.

Четверта клінічна стадія хвороби (СНІД) супроводжується важкими ураженнями внутрішніх органів та потребує термінового інтенсивного лікування.

Наявність у будь-яких хворих патологічних станів, що входять до переліку, зазначеному в класифікації, є показом для обстеження на ВІЛ/СНІД.

Визначення ступенів імуносупресії, вказане в класифікації, є додатковим критерієм прогресування хвороби.

Приклади формулювання діагнозу за класифікацією ВООЗ:

- ВІЛ-інфекція, друга клінічна стадія, без істотної імуносупресії
- ВІЛ-інфекція, четверта клінічна стадія, важка імуносупресія.

Класифікація ВІЛ-інфекції у дітей CDC-1994 .

У 1994 році в США Центром по контролю захворювань (CDC) прийнято класифікацію ВІЛ-інфекції у дітей, яка є зручною для використання в педіатричній практиці, але менш придатною для країн з обмеженими ресурсами, ніж класифікація ВООЗ. Класифікація враховує як основні клінічні ознаки хвороби, так і стан імунного дефіциту.

Всі хворі на ВІЛ-інфекцію діти, в залежності від проявів ВІЛ-інфекції, можуть бути віднесені до однієї з 4-х клінічних категорій:

N – відсутність симптомів або синдромів, які притаманні ВІЛ-інфекції

A – наявність легкої клінічної симптоматики

B – клінічні прояви хвороби середньої важкості

C – важкі клінічні симптоми та синдроми.

Розглянемо критерії зазначених клінічних категорій.

Категорія N: безсимптомна

Визначається у випадках, коли дитина не має проявів ВІЛ-інфекції або спостерігається лише один з клінічних симптомів, що вказані в категорії A.

Категорія A: легкі клінічні симптоми ВІЛ-інфекції

Має місце в дітей, в яких спостерігається більше двох із вказаних нижче симптомів, але відсутні захворювання, що належать до категорій B і C:

- Лімфаденопатія (лімфатичні вузли 0,5см та більше в діаметрі, які визначаються в двох та більше місцях або двобічне збільшення лімфатичних вузлів в одному локусі)
- Гепатомегалія
- Спленомегалія
- Дерматит
- Паротит
- Інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити або середні отити з рецидивуючим або персистуючим перебігом.

Категорія B: симптом середньої важкості.

Визначається в дітей з ознаками ВІЛ-інфекції, які не вказані в категорії A або C.

Приклади клінічних проявів категорії B:

- Анемія (<80 г/л), нейтропенія (<1000/мм³), або тромбоцитопенія (<100000/мм³), які тривають 30 та більше днів
- Бактеріальний менінгіт, пневмонія або сепсис (один епізод)
- Орофарингеальний кандидоз (молочниця) в дітей віком старше 6 місяців, прояви якого спостерігаються більше ніж 2 місяці
- Кардіоміопатія
- Цитомегаловірусна інфекція, розвиток якої має місце у віці до 1-го місяця життя
- Діарея з рецидивуючим або хронічним перебігом
- Гепатит
- Більше двох епізодів протягом 1 року стоматиту, спричиненого вірусом простого герпесу (HSV)

- HSV спричинені бронхіт, пневмоніт, езофагіт, прояви яких мають місце у віці до 1-го місяця життя
- Herpes zoster (оперізуєчий лишай), щонайменше два епізоди або випадки ураження більше одного дерматому
- Лейоміосаркома
- Лімфоїдна інтерстиційна пневмонія (ЛІП) або легенева лімфоїдна гіперплазія (ЛЛГ)
- Нефропатія
- Нокардіоз
- Персистуюча лихоманка (тривалістю понад 1 місяць)
- Токсоплазмоз, розвиток якого має місце у віці до 1-го місяця життя
- Генералізована вітряна віспа (ускладнені форми)

Категорія С: важкі клінічні прояви

- Серйозні бактеріальні інфекції, множинні або рецидивуючі (наявність протягом 2 років будь-яких комбінацій бактеріальних уражень, що не менше як 2-х рази бактеріологічно підтверджені), а саме: септицемія, пневмонія, менінгіт, інфекції кісток та суглобів, або абсцеси внутрішніх органів, або порожнин тіла (за виключенням середнього отиту, поверхневих абсцесів шкіри або слизових та інфекцій, які пов'язані із катетерами)
- Кандидоз стравоходу або кандидоз респіраторного (трахея, бронхи, легені)
- Дисемінований кокцидіоїдомікоз поза легеневої локалізації чи в поєднанні з легеньми, ураженнями шийних лімфатичних вузлів або лімфовузлів коренів легень
- Позалегеновий криптококоз
- Діарея на тлі криптоспоридіозу або ізоспорозу тривалістю більш 1-го місяця
- Цитомегаловірусна інфекція, розвиток якої має місце у віці після 1-го місяця життя (з локальними ураженнями окрім печінки, селезінки або лімфатичних вузлів)
- Енцефалопатія (не менше одного з наступних проявів, що прогресують і тривають протягом не менше за 2 місяці при відсутності іншої, окрім ВІЛ, супутньої інфекції):
 - а) неможливість набуття чи втрата відповідних до віку навичок, або втрата інтелектуальної здатності, яка підтверджена стандартними шкалами розвитку або нейропсихологічних тестів
 - б) затримка росту головного мозку або набута мікроцефалія, яка підтверджена вимірюванням окружності голови або атрофія головного мозку, яка підтверджена комп'ютерною чи магнітно-резонансною томографією (в дітей молодших за 2 роки необхідними є повторні дослідження)

- с) набутий симетричний руховий дефіцит у вигляді двох або більше порушень: парези, патологічні рефлексії, атаксія, або порушення ходи
- Шкірно-слизові виразки, які викликані HSV інфекцією і тривають понад 1 місяць
- Дисемінований гістоплазмоз поза легеневої локалізації чи в поєднанні з легень, ураженнями шийних лімфатичних вузлів або лімфовузлів коренів легень
- Саркома Капоши;
- Первинна лімфома головного мозку;
- Лімфоми дрібноклітинна (Беркітта) або імунобластна, великоклітинна В-клітинна лімфома та невідомого імунологічного фенотипу
- Інфекція, спричинена *Mycobacterium tuberculosis* дисемінована чи поза легенева;
- Будь-яке захворювання, спричинене мікобактеріями, іншими за *Mycobacterium tuberculosis*, поза легеневої локалізації чи в поєднанні з легень, ураженнями шкіри, шийних лімфатичних вузлів або лімфовузлів коренів легень;
- Пневмоцистна пневмонія;
- Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія;
- Рецидивуюча септицемія, спричинена сальмонелами, окрім *Salmonella typhi*
- Синдром виснаження (wasting syndrome) при відсутності іншого ніж ВІЛ-інфекція захворювання, яке могло би пояснити наступні порушення:
 - а) постійна втрата маси тіла (більш ніж на 10% від вихідної) або
 - б) зниження та перетинання дитиною щонайменше двох з вказаних перцентильних ліній на графіках ваги-до-віку (95, 75, 50, 25, 5) у дитини старшої за 1 рік або
 - с) показники дитини на графіках ваги-до-віку знаходяться нижче 5 центиля при двох послідовних вимірюваннях проведених з інтервалом 30 днів та більше в поєднанні з :
 - а) хронічною діареєю (щонайменше два розріджені випорожнення на день протягом більш ніж 30 днів)
 - б) постійною лихоманкою, яка триває 30 днів й більше, інтермітуючим чи постійним типом.

Діти з лімфоїдно-інтерстиційним пневмоніом (категорія В) або захворюваннями, що відносяться до категорії С визначаються як такі, що хворі на синдром набутого імунodefіциту (СНІД).

Імунологічні категорії ВІЛ інфекції у дітей, у відповідності до класифікації CDC:

1. Ознаки супресії - відсутні
2. Ознаки супресії - помірні
3. Ознаки супресії - важкі

Термін супресія означає глибину імунологічних порушень, що супроводжуються зменшенням кількості лімфоцитів T-helper, які несуть на своїй поверхні рецептор CD4+.

Класифікація імунологічних категорій ВІЛ-інфекції у дітей (CDC, 1994)*

Таблиця 2

Імунологічні категорії	Клінічні категорії			
	N: відсутність клінічних ознак	A: легкі клінічні ознаки	B: клінічні ознаки середньої важкості	C: важкі клінічні ознаки
1. Ознаки супресії - відсутні	N1	A1	B1	C1
2: Ознаки супресії - помірної	N2	A2	B2	C2
3: Ознаки супресії - важкі	N3	A3	B3	C3

* В дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, ВІЛ-статус яких не підтверджено, за умови розвитку клінічних симптомів, визначається клініко-імунологічна стадія хвороби, але перед відповідним класифікаційним кодом додається літера Е (наприклад - EA2).

Імунологічні категорії ВІЛ інфекції у дітей.

Таблиця 3

Імунологічна категорія	Вік дитини					
	<12 міс		1-5 років		6-12 років	
	uL	(%)	uL	(%)	uL	(%)
1: Відсутність ознак імуносупресії	≥ 1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Ознаки помірної супресії	750-1499	15-24	500-999	15-2)	200-499	15-24
3: Важка супресія	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Приклади формулювання діагнозу за класифікацією CDC:

- ВІЛ – інфекція, категорія C-3
- ВІЛ – інфекція, категорія B-1
- ВІЛ – інфекція, категорія A-2.

Література.

1. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance.– WHO/HIV/2005.02.– 42p.
2. CDC. Guidelines for the prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons— recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. MMWR 2002;51(No. RR-8).

3. CDC. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998;47(no. RR-4).
4. Bartlett J.G. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment (January 2005).— Johns Hopkins University.— 2005.— 80p.

Бактеріальні інфекції у дітей з ВІЛ/СНІД.

Клінічною особливістю ВІЛ-інфекції у дітей (особливо першого року життя) є висока частота тяжких бактерійних інфекцій. Прояви бактерійних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей загалом схожі з такими у дітей без ВІЛ - інфекції, проте частіше захворювання протікають важко з рецидивами і генералізацією процесу.

Бактеріальні респіраторні інфекції.

Бактерійна пневмонія – одне із захворювань, що найбільш часто зустрічаються, у ВІЛ-інфікованих дітей. У дітей старше за 2 місяці основним збудником захворювання є *Streptococcus pneumonia* (пневмокок). Крім цього збудниками пневмонії можуть бути *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* і ін. У новонароджених пневмонію частіше викликають грамнегативні мікроорганізми, проте можуть зустрічатися стрептококи групи А, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів відносно рідко розвиваються пневмонії, викликані *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*.

До основних клінічних проявів пневмонії відносяться підвищення температури тіла, кашель, задишка, блідість шкірних покривів з периоральним ціанозом (характерний для дітей раннього віку), прояви загальних інтоксикацій. При перкусії грудної клітки визначається укорочення перкуторного звуку над вогнищем інфільтрації і тимпаніт над іншими зонами легенів (за рахунок вікарної емфіземи). При аускультатії легенів – над ділянками перкуторного укорочення вислуховується ослаблене дихання або з бронхіальним відтінком, на 3-5 день захворювання при розсмоктуванні вогнищ запалення з'являються локалізовані дрібнокопучирчасті і крепітуючі вологі хрипи.

Діагностика.

1. При дослідженні загального аналізу крові:
 - лейкоцитоз зі зрушенням нейтрофільної формули вліво, прискорення ШОЕ;
 - бактерійна пневмонія у ВІЛ -інфікованих дітей нерідко протікає без лейкоцитозу.
2. Рентгенографія легенів: вогнища інфільтрації різного розміру.
3. Бактеріологічне дослідження мокрот, за показами – дослідження інших біологічних рідин – кров, плевральний випіт.

Диференціальний діагноз.

Бактерійні пневмонії слід диференціювати з патологічними процесами в легенях іншої етіології. Ураження дихальної системи при ВІЛ -інфекції може бути зумовлене *Pneumocystis carinii*, вірусами (цитомегаловірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом простого герпесу, парагрипу, грипу, аденовірусом), мікобактеріями (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*), грибами (*Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* sp., *Coccidioides immitis*) та ін. Крім того, розлади дихання можуть бути обумовлені ЛПП/ЛЛГ, пухлинними процесами (саркомою Капоші, лімфомаю). При обстеженні дитини необхідно враховувати кількість CD4+ - лімфоцитів. Необхідно враховувати, що для бактерійних пневмоній, викликаних піогенними бактеріями, і вірусних пневмоній, викликаних групою респіраторних вірусів, характерним є гострий початок, швидке прогресування симптомів, в той час, як пневмонії іншої етіології розвиваються повільніше.

Лікування.

1. Режим – постільний, достатня аерація приміщення. Їжа повинна відповідати віку, бути повноцінною, легкозасвоюваною, збагаченою вітамінами.

2. Етіотропна (антибактеріальна) терапія.

Стартова емпірична терапія бактерійних пневмоній у ВІЛ-інфікованих дітей без імуносупресії відповідає стандартам лікування дітей без ВІЛ -інфекції.

Вибір емпіричної антибактеріальної терапії при бактерійній пневмонії у дітей.

Таблиця 1

Вік дитини	Лікування вдома	Лікування в стаціонарі	Лікування у відділенні інтенсивної терапії
1-3 місяці	Лікування вдома не рекомендоване	Пневмонія без лихоманки: еритроміцин або кларитроміцин. Пневмонія з лихоманкою: цефуроксим або цефтріаксон (цефотаксим)	Пневмонія без лихоманки: еритроміцин або кларитроміцин Пневмонія з лихоманкою: цефуроксим або цефотаксим + оксацилін або цефтріаксон (цефотаксим) + амікацин (нетроміцин)
3 місяці – 5	Дітям до 3-х років	Амоксиклав або	Цефуроксим +

років	лікування вдома не рекомендоване. Іншим: амоксцилін (аугментин) або еритроміцин або klaritromitsin.	цефуроксим або цефтріаксон (цефтоксим)	еритроміцин або klaritromitsin
5 – 18 років	Еритроміцин або klaritromitsin.	Еритроміцин або klaritromitsin з або без цефуроксиму або аугментину	Цефуроксим + еритроміцин або klaritromitsin

Примітка: азитроміцин може бути використаний замість klaritromitsinu при лікуванні *Mycoplasma pneumoniae*.

Курс лікування від 7-10 до 14-21 дня залежно від тяжкості пневмонії.

При лікуванні вдома антибіотики призначаються всередину, при лікуванні в стаціонарі – парентерально.

При лікуванні дітей з імуносупресією, нейтропенією або недавньою госпіталізацією в анамнезі перевага віддається цефалоспорином III-IV покоління (пацієнтам з нейтропенією перевага в призначенні надається цефтазидиму) або глікопептидам в поєднанні з аміноглікозидами або фторхінолонами. Можуть бути використані також захищені пеніциліни і карбопенеми.

Антибіотики, особливо при імуносупресії, слід призначати в максимальних дозах.

Ефективною вважається терапія за умови:

- зниження температури тіла нижче 38°C за 24 – 48 годин при неускладненій пневмонії і за 48-72 години при ускладненій;
- поліпшення загального стану дитини (відновлення апетиту, зменшення задишки, нормалізація лабораторних показників крові). В даному випадку стартовий антибіотик не міняється.

Неефективною вважається терапія у випадку:

- збереження лихоманки вище зазначених термінів;
- погіршення загального стану дитини;
- наростання патологічних змін в легенях при об'єктивному обстеженні і при рентгенографії легень (поява нових осередкових інфільтратів, їх злиття, поява плеврально-легеневих ускладнень). В цій ситуації необхідна обов'язкова зміна антибіотику, бажано вже з урахуванням бактеріологічного обстеження мокротиння.

Антибактеріальна терапія залежно від виду бактерійного збудника.

Таблиця 2

Збудник	Препарат вибору	Альтернативна схема
---------	-----------------	---------------------

Збудник	Препарат вибору	Альтернативна схема
Streptococcus pneumoniae: 1. Чутливі до пеніциліну штами	Пеніцилін	Напівсинтетичні пеніциліни з клавулоною кислотою, цефалоспорини, макроліди, фторхінолони, глікопептиди, карбопенени, хлорамфенікол
2. Стійкі до пеніциліну штами, але чутливі до цефалоспоринів III покоління	Цефотаксим (цефтріаксон)	
3. Стійкі до цефалоспоринів III і пеніциліну штами	Ванкоміцин + рифампін з або без цефотаксимом (цефтріаксоном)	
Haemophilus influenzae type b	Цефуроксим	Амінопеніциліни з клавулоною кислотою, цефалоспорини II-IV поколінь, макроліди, карбопенени, фторхінолони, хлорамфенікол
Streptococcus B	Пеніцилін	Напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I-III поколінь, глікопептиди, карбопенени, ванкоміцин, хлорамфенікол
Listeria monocytogenes	Ампіцилін з аміноглікозидом	Ванкоміцин з аміноглікозидом, триметоприм/сульфаметаксазол
Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter	Цефотаксим (цефтріаксон)	Аміноглікозиди, карбопенени, фторхінолони
Salmonella	Цефотаксим (цефтріаксон)	Цефепім, фторхінолони, хлорамфенікол
Staphylococcus aureus: 1. Метицилінчутливі штами	Оксацилін + аміноглікозид	Напівсинтетичні пеніциліни з клавулоною кислотою, цефалоспорини 1-2 поколінь, аміноглікозиди, глікопептиди, карбопенени, фторхінолони.
2. Метицилінрезистентні штами	Тейкопланін	Ванкоміцин + рифампін або Ванкоміцин + аміноглікозид
Streptococcus A	Пеніцилін	Напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I-III поколінь, глікопептиди, карбопенени, ванкоміцин, хлорамфенікол
Pseudomonas	Цефтазідім + аміноглікозид	Беталактами, що мають активність відносно псевдомонад (цефоперазон, цефепім, тикарцилін, іміпенем, меронем, піперацилін) + аміноглікозиди, фторхінолони
Mycoplasma	Еритроміцин або	Макроліди

Збудник	Препарат вибору	Альтернативна схема
pneumonie	кларитроміцин або азитроміцин	
Chlamydia trachomatis	Еритроміцин або кларитроміцин або азитроміцин	Макроліди, фторхінолони
Legionella	Еритроміцин або азитроміцин або кларитроміцин	Макроліди, фторхінолони

Примітка: фторхінолони використовуються у дітей у віці до 13 років тільки за життєвими показаннями.

Дози антибактеріальних препаратів.

Таблиця 3

Препарат	Доза, шлях введення	Максимальна добова доза
1.Пеніциліни:		
Пеніцилін	200 000 -300 000 ОД/кг/доба, кожні 4-6 годин в/в	12 млн
Пеніцилінорезистентні пеніциліни:		
Оксацилін	150-200 мг/кг/доба, кожні 4-6 годин в/в	12 г
Амінопеніциліни:		
Амоксицилін	40-80 мг/кг/доба, кожні 8 годин всередину	1,5 г
Ампіцилін	100-300 мг/кг/доба, кожні 6 годин в/в	12 г
Ампіциліни стійкі до дії D-лактамаз:		
Амоксицилін + клавуланат (аугментин)	45- 90 мг/кг/доба амоксициліну, кожні 8-12 годин всередину, в/в	
Пеніциліни з розширеним спектром дії:		
Піперацилін	200-300 мг/кг/доба, кожні 4-6 годин в/в	12 г
Тикарцилін	200 300 мг/кг/доба, кожні 4-6 годин в/в	12 г
Пеніциліни з розширеним спектром дії стійкі до дії D-лактамаз:		
Тікарцилін +	200-300 мг/кг/доба, кожні 4-6	12 г

Препарат	Доза, шлях введення	Максимальна добова доза
клавуланат (тиментин)	годин в/в	
Піперациллін +тазобактам (зоцин)	200-300 мг/кг/доба, кожні 6 годин в/в	12 г
2.Цефалоспорины:		
Цефуроксим (II пок.)	Всередину 0.125- 0.5 г/доба, кожні 12 годин в/в 75-200 мг/кг/доба, кожні 8 годин	1 г 4.5 г
Цефотаксим (III пок.)	100-200 мг/кг/доба, кожні 6-8 годин в/в	12 г
Цефтріаксон (III пок.)	50-75 мг/кг/доба, кожних 12-24 години в/в	2-4г
Цефтазидим (III пок.)	100-150 мг/кг/доба, кожні 8 годин в/в	6 г
Цефепім (IVпок.)	100-150 мг/кг/доба, кожні 8-12 годин в/в	4-6 г
3.Карбопенени:		
Меропенем	100 мг/кг/доба, кожні 6 годин в/в	2 г
4.Аміноглікозиди:		
Амікацин	15-30 мг/кг/доба, кожні 8-12 годин в/в	30 мг/кг
Нетроміцин	7,5 мг/кг/доба, кожні 8-12 годин в/в	7.5 мг/кг
5.Глікопептиди:		
Тейкопланін	10мг/кг кожні 12 годин перші 3 введення, в подальшому підтримуюча доза - 10мг/кг/доба 1 раз на добу	
Ванкоміцин	45-60 мг/кг/доба, кожні 6-8 годин	2 г
6.Макроліди:		
Азитроміцин	5-12 мг/кг/доба, 1 раз на день всередину	500 міліграм в 1-й день, потім 250 міліграм
Кларитроміцин	15 мг/кг/доба, кожні 12 годин всередину	1 г
Еритроміцин	25-50 мг/кг/доба, кожні 6 годин всередину в/в	4 г
7.Фторхінолони:		
Ципрофлоксацин	Всередину 20-30 мг/кг/доба, кожні 8 годин в/в 10-20 мг/кг/доба, кожні 8	1.5 г

Препарат	Доза, шлях введення	Максимальна добова доза
	годин	
8.Левоміцетин	50 – 75 мг/кг/доба, кожні 6 годин всередину або в/в	4 г

3. Проведення дезінтоксикаційної терапії, призначення відхаркувальних препаратів, лікування ускладнень пневмонії, проведення симптоматичної терапії проводиться на загальних підставах (Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» від 13.01. 2005).

Профілактика.

1. ВІЛ-інфікованим дітям (окрім дітей у стадії СНІДу) необхідно провести:
 - щеплення проти *Haemophilus influenzae* тип b (всім дітям, які досягли 2-х місячного віку);
 - щеплення пневмококовою вакциною (дітям з 2-х років і старше).
2. Дітям з тяжкими рецидивуючими бактеріальними інфекціями призначаються щомісячні інфузії венозного імуноглобуліну в дозі: 400 мг/кг.

Бактеріємія.

Етіологічні агенти бактеріємії у ВІЛ -інфікованих дітей :

- *Streptococcus pneumoniae*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Salmonella*;
- *Campilobacter jejuni*;
- *Pseudomonas spp.* та ін.

Ризик розвитку бактеріємії підвищується в залежності від ступеню імуносупресії. Розвитку бактеріємії сприяє велика кількість інвазивних методів, вживаних для обстеження і лікування ВІЛ -інфікованих дітей. Бактеріємія має вторинний характер, якщо виникає на тлі бактерійного ураження первинних бактерійних вогнищ в легенях, шлунково- кишковому тракті, на шкіри, в нирках та ін.

Достатньо частою причиною бактеріємії є використання центральних і периферичних венозних катетерів. У цьому випадку спектр патогенів дещо інший, частіше зустрічаються *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Eterococcus spp.*, *Bacillus cereus*.

Основним клінічним проявом бактеріємії є постійна лихоманка. За відсутності швидкої діагностики і ефекту від антибактеріальної терапії можуть виникнути септичні вогнища в різних органах, ДВС синдром, септичний шок.

Діагностика.

Основним в діагностиці бактеріємії є виділення збудника з крові, а також з інших середовищ організму залежно від місця ураження

(мокротиння, сеча, відокремлюване носоглотки, вміст шкірних вогнищ запалення та ін.) або з катетера.

Диференціальний діагноз.

Включає всі системні інфекції викликані бактеріями, вірусами, грибами, паразитами, а також пухлинні процеси.

Лікування.

1. Основною в лікуванні бактеріємії будь-якого генезу є антибактеріальна терапія.
 - 1) Початкова емпірична терапія при бактеріємії не катетерного походження проводиться:
 - цефтріаксон (цефотаксим) + тейкопланін (ванкоміцин) або
 - цефтріаксон + аугментин.
 - 2) При бактеріємії катетерного походження, а також при нейтропенії або тяжкій імуносупресії:
 - цефтазидим + тейкопланін (або ванкоміцин).
 - 3) Якщо вірогідною причиною бактеріємії є центральний або периферичний катетер - його необхідно негайно прибирати.
 - 4) За відсутності ефекту антибіотикотерапії (див. табл. 3) зміну схеми проводять згідно чутливості виділеного збудника.
 - 5) Антибіотики призначаються внутрішньовенно, в максимальній дозі.
 - 6) Тривалість лікування при хорошому ефекті і відсутності септичних вогнищ інфекції - не менше 14 днів.
 - 7) У випадках ускладненого перебігу - тривалість лікування до 21 дня і, при необхідності, довше.
 - 8) У випадках бактеріємії, яка спричинена сальмонелою, тривалість лікування складає 4 – 6 тижнів, оскільки при коротких курсах лікування існує високий ризик розвитку рецидивів і ускладнень.
2. Дезінтоксикаційна (за необхідності) і симптоматична терапія проводяться згідно загальним правилам.

Профілактика.

Дивись профілактику бактерійних пневмоній.

Бактеріальні інфекції шлунково-кишкового тракту.

У ВІЛ-інфікованих дітей часто розвиваються інфекції шлунково-кишкового тракту. Клінічні прояви кишкових інфекцій схожі з такими у дітей без ВІЛ-інфекції. Проте, за наявності імуносупресії зростає ризик розвитку генералізованих форм.

Найбільш частими збудниками діареї у ВІЛ -інфікованих дітей є: *Salmonella*, *Shigella*, *Campilobacter*, *Escherichia coli*., *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*. Ці інфекції виникають при будь-якій кількості CD4+лімфоцитів. Основний механізм передачі – фекально-оральний.

Характерними клінічними проявами є шлунково-кишкові розлади і загальна інтоксикація. Ексикоз частіше розвивається при секреторних діареях,

причиною яких є ентеротоксигенні і ентеропатогенні ешеріхії та у ряді випадків сальмонели. Всі інші із зазначених збудників викликають інвазивні діареї.

Шигельозу притаманний колітичний синдром: випорожнення, які супроводжуються тенезмами - мізерні, часті, з домішками слизу і прожилок крові. Перебіг захворювання важкий, в 50% супроводжується розвитком бактеріємії.

Для сальмонельозу характерні тривка повторна блювота і ентеритний синдром, можлива гепатоспленомегалія. Випорожнення буро-зеленого кольору (типу «болотяного баговиння»), рідкі, рясні, смердючі.

Для кампілобактеріозу характерні рідкі випорожнення з домішками слизу і крові, в 10% випадків розвивається бактеріємія.

При кишковому ієрсиніозі: інтоксикації і діарея поєднуються з висипкою, жовтяницею, гепатоспленомегалією, артралгіями.

Захворювання, викликане *Clostridium difficile*, розвивається після застосування антибіотиків широкого спектру дії, особливо ампіциліну, кліндаміцину, цефалоспоринів. Основний прояв – псевдомембранозний коліт.

До основних ускладнень кишкових інфекцій відносяться: інфекційно-токсичний шок:

- ексикоз;
- ДВС-синдром;
- гостра ниркова недостатність;
- набряк-набухання головного мозку;
- парез кишечника;
- випадання прямої кишки;
- кишкова кровотеча;
- перитоніт.

Діагностика.

1. В загальному аналізі крові - лейкоцитоз, нейтрофільний зсув вліво, підвищена ШОЕ.
2. При копрологічному дослідженні - підвищена кількість лейкоцитів, еритроцитів, наявність слизу.
3. При бактеріологічному дослідженні калу, блювотних мас, промивних вод, крові і сечі (у разі можливої бактеріємії) - збудник захворювання.
4. За відсутності позитивних результатів бактеріологічного дослідження використовують серологічні методи – реакцію аглютинації, реакцію пасивної гемаглютинації, в яких оцінюють титр наростання антитіл в парних сироватках.
5. При клостридіозі, підтвердженням захворювання є виявлення в калі токсинів клостридій методом ІФА або використання цитотоксичного тесту на культурі клітин.

Диференціальний діагноз.

Проводиться з іншими кишковими захворюваннями, викликаними бактеріями, грибами, вірусами, паразитами, гельмінтами; з генералізованими інфекціями, що протікають з ураженням кишечника (*Mycobacterium avium*); хірургічними захворюваннями -перитоніт, інвагінація, апендицит, панкреатит, пілоростеноз; пухлинами – поліпи, злоякісні утворення кишечника; спадковими хворобами і алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту – целиакія, муковісцероз, харчова алергія та ін. Необхідно також пам'ятати про можливу побічну дію лікарських препаратів, у тому числі і антиретровірусних, що проявляються діареєю.

Лікування.

1. Антибактеріальна терапія показана всім дітям з ВІЛ-інфекцією.

При **легких формах** у дітей без імуносупресії: ТМП/СМК 6-10 мг/кг/доба по триметоприму, 2 рази на день, всередину.

При **середньотяжких і тяжких формах** захворювання, а також у дітей з імуносупресією призначають цефалоспорины III покоління:

- цефотаксим: 100 - 200 мг/кг/доба, кожні 6 або 8 годин, в/м або в/в або
- цефтріаксон 50-100 мг/кг/доба, кожні 12 або 24 години, в/м або в/в.

У хворих з **нейтропенією** перевага віддається цефтазидиму 100-150 мг/кг/день, кожні 8 годин в/м або в/в.

При необхідності зміни антибіотиків (див. табл. 2) можуть бути використані з урахуванням чутливості: амінопеніциліни стійкі до дії β-лактамаз (аугментин, уназин), цефалоспорины IV покоління, аміноглікозиди, карбопенеми, фторхінолони (дітям до 13 років за життєвими показаннями). При **тяжких септичних формах** використовують поєднання 2-3-х антибіотиків (цефалоспорины III-IV поколінь або карбопенеми + аміноглікозиди, амінопеніциліни + аміноглікозиди тощо).

При **кампілобактеріозі** призначають еритроміцин 40 мг/кг/день, кожні 6 годин всередину, при тяжких формах – в/в або азитроміцин 5-10 мг/кг, 1 раз на день, всередину. Дітям старше 8 років може бути призначений тетрациклін 10-25 мг/кг/день, 2 рази на день, всередину.

При **ієрсиніозі** може бути призначений левоміцетин 50 - 75 мг/кг/день, кожні 6-8 годин, всередину або в/в залежно від тяжкості. Можуть бути використані також цефотаксим або гентаміцин.

При **клостридіозі** призначають метронідазол 30-40 мг/кг/день кожні 8 годин, всередину або внутрішньовенно. Може бути застосований ванкоміцин 10-50 мг/кг/день, кожні 6-8 годин, всередину.

Препарати, що гальмують перистальтику (лоперамід, лomotил), протипоказані дітям при клостридіозі, а також всім дітям до 2-х років незалежно від генезу діареї.

Курс лікування бактерійних кишкових інфекцій 7-14 днів, залежно від тяжкості. При септичних формах – 21 день (для сальмонельозу – 4-6 тижнів).

2. Патогенетична терапія, яка включає оральну або парентеральну регідrataцію, дезінтоксикаційну терапію, дієту, а також симптоматична

терапія призначається за загальноприйнятими правилами (дивися Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, розділу інвазивних і секреторних інфекційних діарей від 09.07.2004.).

Профілактика.

Неспецифічна профілактика проводиться за тими ж правилами, що і для не ВІЛ -інфікованих дітей. Решту складових профілактики дивися в розділі профілактики бактерійних пневмоній.

Бактеріальний менінгіт.

Гострий бактерійний менінгіт – одне з важких і прогностично несприятливих захворювань у ВІЛ - інфікованих дітей, яке виявляється запаленням оболонок мозку. Найчастішою причиною бактерійного менінгіту є пневмокок, проте зустрічаються й інші збудники: *N. Meningitides*, *H influenzae*, *Salmonella spp.*, *L.monocytogenes* ін.

Основними клінічними проявами менінгіту є синдром загальної інтоксикації, менінгеальний синдром.

У новонароджених дітей і дітей перших місяців життя клінічна картина може бути не типовою. Початок захворювання може бути як гострим, так і поступовим. Менінгеальні знаки, як правило, негативні, за винятком вибухання великого тім'ячка, закидання голови і симптому Лесажа.

У дітей старшого віку захворювання, як правило, протікає типово. Менінгеальний синдром відрізняється повнотою вираженості всього симптомокомплексу. При поширенні запалення на речовину мозку (менінгоенцефаліт) приєднуються вогнищеві симптоми (ураження черепних нервів, парези, паралічі). Крім менінгоенцефаліту до ускладнень бактерійних менінгітів відносяться: гострий набряк-набухання головного мозку, інфекційно-токсичний шок, гостра внутрішньочерепна гіпертензія, епендиматит.

Діагностика.

1. При підозрі на менінгіт проводиться люмбальна пункція. Дослідження ліквору виявляє підвищення тиску понад 200-250 мм вод. стовпа, плеоцитоз, підвищення вмісту білка, можливо зниження вмісту цукру і хлоридів.
2. Для загального аналізу крові характерний лейкоцитоз, зрушення формули вліво до мієлоцитів, підвищення ШОЕ. Ступінь цих змін знаходиться в прямій залежності від тяжкості хвороби.
3. При бактеріоскопічному і бактеріологічному дослідженні ліквору і крові виділяють збудник захворювання.
4. Для виявлення антигенів збудника або антитіл до нього використовують серологічні методи дослідження (РПГА, ІФА, ПЛР).

Диференціальний діагноз.

Проводять з менінгітами іншої етіології, викликаними бактеріями, вірусами, грибами, паразитами, які зустрічаються як у ВІЛ -інфікованих дітей, так і у дітей без ВІЛ-інфекції.

За відсутності типового збудника, необхідно виключати *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Bartonella henselae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*. При обстеженні дитини з ВІЛ-інфекцією необхідно враховується кількість CD4⁺ - лімфоцитів, зіставляється можливість ураження тим чи іншим патогеном в залежності від ступеня імуносупресії.

Диференціальний діагноз проводиться з:

- внутрішньочерепними крововиливами
- абсцесами мозку
- пухлинами мозку.

Основні ураження нервової системи, характерні для ВІЛ –інфікованих дітей, представлені в табл. 4 у розділі ВІЛ-енцефалопатія та інші неврологічні прояви ВІЛ інфекції.

Лікування.

1. Строгий постільний режим до стійкої нормалізації температури тіла, зникнення менінгеального синдрому і нормалізації показників крові і ліквору, в середньому впродовж 10-14 днів.
2. **Етіотропна (антибактеріальна) терапія.**

Емпірична антибактеріальна терапія менінгіту, залежно від віку.

Таблиця 4

Вік	Препарат вибору	Альтернативна схема
новонароджені	Цефотаксим або цефтріаксон* + ампіцилін з або без аміноглікозиду (амікацин, нетилміцин)	Аміноглікозид + ампіцилін або цефтазидим + ампіцилін
Діти від 1 місяця до 4 років	Цефтріаксон або цефотоксим	Цефтріаксон або цефотоксим + ванкоміцин або рифампіцин
Діти старші за 4 роки	Цефтріаксон або цефотоксим	Ампіцилін + левоміцетин

*Цефтріаксон не можна застосовувати новонародженим дітям 1-го тижня життя з гіпербілірубінемією.

Для контролю ефективності початої терапії, через 24 - 48 годин від початку лікування проводять контрольну люмбальну пункцію. Критерієм ефективності служить зниження плеоцитозу не менше ніж на 1/3.

За наявності вираженої позитивної динаміки, а саме зниженні синдрому, інтоксикації, нормалізації температури тіла, зникненні або різкому зменшенні менінгеального синдрому, значного зниженні плеоцитозу, поліпшенні загального аналізу крові доцільно продовжити лікування стартовими антибіотиками.

У разі недостатнього ефекту терапії зміну антибіотиків проводять згідно чутливості виділеного збудника.

Якщо збудник не виділений і ефекту від стартової схеми терапії через 72 години немає, то препаратами резерву є: меронем, цефепім, ванкоміцин.

Антибіотикотерапія при менінгіті, залежно від виду збудника.

Таблиця 5

Збудник	Препарат вибору	Альтернативна схема
Streptococcus pneumoniae: 1. Чутливі до пеніциліну штами	Пеніцилін	Ампіцилін, цефотаксим (цефтріаксон), меронем, хлорамфенікол
2. Стійкі до Пеніциліну штами, але чутливі до цефалоспоринів III покоління	Цефотаксим (цефтріаксон)	Ванкоміцин, меронем, хлорамфенікол, фторхінолони
3. Стійкі до цефалоспоринів III і Пеніциліну штами	Ванкоміцин + рифампін з або без цефотаксимом (цефтріаксоном)	Ванкоміцин з хлорамфеніколом, фторхінолони, меронем
Neisseria meningitides	Пеніцилін	Цефотаксим (цефтріаксон), меронем, хлорамфенікол, ампіцилін.
HIB	Цефотаксим (цефтріаксон)	Ампіцилін, меронем, хлорамфенікол
Streptococcus B	Пеніцилін, ампіцилін + аміноглікозид, цефотаксим	Цефтріаксон, ванкоміцин, хлорамфенікол
Listeria monocytogenes	Ампіцилін з аміноглікозидом	Ванкоміцин з аміноглікозидом, триметоприм/сульфаметаксазол
Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter	Цефотаксим (цефтріаксон)	Аміноглікозид, меронем, фторхінолон
Salmonella	Цефотаксим (цефтріаксон)	Цефепім, фторхінолон, левоміцетин
Staphylococcus aureus 1. Метицилінчутливі штами	Оксацилін	Ванкоміцин
2. Метицилінрезистентні штами	Ванкоміцин + рифампін	
Streptococcus A	Пеніцилін	Ампіцилін
Enterococcus faecalis	Ампіцилін + аміноглікозид	Ванкоміцин + аміноглікозид
Pseudomonas	Цефтазидим + аміноглікозид	Тикарцилін або піперацилін + аміноглікозид

Примітка: фторхінолони призначають дітям до 13 років тільки за життєвими показаннями.

Дози антибактеріальних препаратів при менінгіті.

Таблиця 6

Антибіотик	Доза	Максимальна добова доза
Амікацин	17 - 22,5 мг/кг/день кожні 8 -12 годин	750-900 міліграм
Ампіцилін	200-400 мг/кг/день кожні 6 годин	12 г
Цефотаксим	200-300 мг/кг/день кожні 6 годин	12 г
Цефтріаксон	100 мг/кг/день кожні 12 годин	3-4 г
Цефтазидім	150 мг/кг/день кожні 8 годин	6 г
Цефепім	150 мг/кг/день кожні 8-12 годин	2 г
Хлорамфенікол (левоміцетин)	75-100 мг/кг/день кожні 6 годин	2-4 г
Триметоприм/суль фаметаксазол	15-20 мг/кг/день по триметоприму кожні 8 годин	1,2 г по триметоприму
Меронем	120 мг/кг/день кожні 8 годин	6 г
Оксацилін	120-200 мг/кг/день кожні 8 годин	12 г
Пеніцилін	300 000-500 000 ОД/кг/день кожних 4 години	20-24 млн. ОД
Рифампін	20 мг/кг/день кожні 12 годин	600 міліграм
Тейкопланін		
Ванкоміцин	45-60 мг/кг/день кожні 6 годин	2 г
Тикарцилін	200-300 мг/кг/день кожні 4-6 годин	18 г
Піперацилін	200-300 мг/кг/день кожні 6 годин	18 г
Ципрофлоксацин	20-30 мг/кг/день кожні 8 годин	1,5 г

Примітка: вказані дози антибіотиків для дітей старше за 1 місяць.

Антибіотики при менінгіті вводяться тільки внутрішньовенно. У перші 2-4 дні антибіотикотерапії призначають дексаметазон. Його вводять за 15-30 хвилин до інфузії антибіотика в дозі 0,4 мг/кг/день кожні 8-12 годин.

Відміна антибіотикотерапії здійснюється при санації ліквору - цитоз не повинен перевищувати 50 клітин 1 мкл ліквору і більше 70% клітин повинні складати лімфоцити. Контрольну люмбальну пункцію проводять після поліпшення загального стану, зникнення менінгеальних знаків і ознак інтоксикації, стійкої нормалізації температури тіла і загального аналізу крові.

При рецидиві менінгіту призначають повторний курс антибіотиків, використовуючи препарати резерву.

3.Патогенетична терапія.

Дезінтоксикаційна терапія проводиться 5% розчином глюкози з додаванням з 7,5% розчином хлористого калію, сольовими розчинами (0,9% розчин хлориду натрію, розчин Рінгера). Загальна кількість рідини, що вводиться за добу, не повинна перевищувати 2/3 фізіологічної потреби (при нормальному діурезі і відсутності дегідратації). З добового об'єму, об'єм інфузії не повинен перевищувати 1/2 фізіологічної потреби. З другої доби дотримуються нульового водного балансу і об'єм інфузії повинен бути у розмірі 1/3 –1/3 фізіологічної потреби. При олігоурії і анурії введення рідини різко обмежують, до моменту відновлення діурезу.

При ознаках набряку головного мозку призначають глюкокортикостероїди (3-5 мг/кг/доб., по преднізолону) і здійснюють дегідратаційну терапію лазіксом і манітолом.

4. Симптоматична терапія проводиться за загальноприйнятою схемою.

Профілактика.

Дивися профілактику бактерійних пневмоній. Також проводиться активна імунізація менінгококовою вакциною в осередках інфекції.

Бактеріальні інфекції шкіри.

Ураження шкіри, викликані банальними бактерійними мікроорганізмами, досить часто зустрічаються у ВІЛ-інфікованих хворих. У переважній більшості випадків збудником є *Staphylococcus aureus*. Часткове це пояснюється тим, що багато ВІЛ-інфікованих дітей є носіями стафілокока. У табл. 9 вказані основні збудники бактерійних шкірних інфекцій і їх прояви.

Бактерійні шкірні інфекції і їх прояви.

Таблиця 7

Бактерійна шкірна інфекція	Збудник	Прояв
Фолікуліт (папула)	Стафілокок	Запалення волосяного фолікула у вигляді папули червоного кольору. Характерне сильне свербіння. Можливі загострення і спонтанні ремісії.
Целюліт	Стрептокок, стафілокок, <i>Haemophilus influenzae type b</i> , синьогнійна паличка	Запалення шкіри і підшкірних тканин, що характеризується набряком, еритемою і болем, а також нагноєнням в центральній частині ураження.
Абсцес шкіри	Стрептокок, стафілокок, <i>Haemophilus influenzae type b</i>	Локалізоване накопичення гною в порожнині, утвореній в місці гнійного розплавлення тканин. Може розвинути в результаті відсутності лікування целюліту.
Імпетиго	Стафілокок	Бульбашки або були, які розкриваються з утворенням «медової» скориночки. Типова локалізація – навколо рота і носа.
Фурункульоз	Стафілокок, стрептокок	Гнійне запалення шкіри і підшкірних тканин, що оточують волосяний фолікул. За розміром більше за фолікуліт.
Пароніхій	Стафілокок	Запалення тканин тих, що оточують нігтьове ложе.

Всі види ураження шкіри супроводжуються місцевою болючістю, почервонінням, місцевим підвищенням температури тканин. В більшості випадків розвивається регіонарний лімфаденіт. При целюліті і абсцесі звичайно підвищується температура тіла. Ускладненням бактерійних інфекцій шкіри у ВІЛ-інфікованих є поширення патологічного процесу на прилеглі м'які тканини (піоміозит), у дітей з імунодефіцитом – бактеріємія з можливим виникненням септичних осередків інфекції в різних органах.

Діагностика.

1. Бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження для виявлення збудника захворювання. Матеріалом для дослідження є відокремлюване з вогнища, а також кров.
2. Біопсія при діагностично тяжких випадках.
3. Консультації дерматолога і хірурга.

Диференціальний діагноз.

Необхідно проводити з вірусними ураженнями шкіри (викликаними вірусом простого герпесу, varicella-zoster, цитомегаловірусом, вірусом Епштейн-Барр, а також контагіозним моллюском), бактерійними ураженнями (бацилярний ангіоматоз, сифіліс), паразитарними інфекціями (короста), грибковими ураженнями (кандидоз, ураження при системному гістоплазмозі і криптококозі), пухлинами (саркома Капоші), ураженнями, пов'язаними з побічною дією лікарських препаратів.

Лікування.

1. При **фолікуліті і імпетигі** місцево призначають розчини анілінових фарбників – фукарцин, р-н діамантової зелені, метиленової сині і антибактеріальні мазі – гентаміцинову, еритроміцинову, мірамістин та ін. При збереженому імунітеті можна обмежитися місцевим лікуванням, при імуносупресії призначають антибіотики оральний або парентеральний залежно від поширеності процесу, наявності загальної реакції організму. Перевага віддається напівсинтетичною пеніцилінам з антистафілококовою активністю (оксацилін), цефалоспоринами 1-2 покоління, аугментину, макролідам. Використовують десенсибілізуючі препарати (кларитин, лоратадин та ін.) у високих дозах і кількох класів одночасно.
2. При **целюліті, абсцесі, фурункульозі** призначення антибіотиків обов'язково (при целюліті не рекомендовані макроліди, зважаючи на часту резистентність до них стрептококів групи А). При тяжкій імуносупресії, у хворих з нейтропенією застосовують препарати з активністю до *Pseudomonas* – цефтазидим + ванкоміцин або аміноглікозид (دوزи антибіотиків дивися в табл. 4). Місцево можна використовувати компреси з 20% димексидом 2-3 рази на день по 1 годині. Курс лікування 10-21 день залежно від тяжкості процесу.
3. При необхідності – хірургічне лікування.

Профілактика.

Дивись профілактику бактерійних пневмоній.

Бактеріальні інфекції серця.

Інфекційний ендокардит (ІЕ) – запальне захворювання ендокарду інфекційної природи, яке обумовлене інвазією збудника з його локалізацією в клапанних структурах, ендокарді, ендотелії в зоні магістральних судин, яка прилягає до серця, і супроводжується, як правило, бактеріємією з ураженням різних органів і систем організму. Найбільш частим збудником є *Staphylococcus aureus*. Ендокардит може бути первинним, тобто виникати на незмінених клапанах і вторинним – на змінених клапанах.

Клінічна картина ендокардиту у ВІЛ-інфікованих дітей, схожа з такою у дітей без ВІЛ-інфекції. У новонароджених ІЕ протікає гостро з клінічною картиною сепсису. Збудниками звичайно є стафілококи, включаючи умовно-патогенні, а також грамнегативні бактерії. Основними клінічними ознаками ІЕ у дітей і підлітків є:

- симптоми, інтоксикацій: гіпертермія, анорексія, втрата ваги, стомлюваність, порушення сну, нудота, блювота, біль в животі, головний біль;
- симптоми пов'язані з бактеріємією і імунопатологічними реакціями: висип, міалгії, артралгії, артрити, спленомегалія, неврологічні порушення, вузлики Ослера (червонуватого кольору болючі вогнища ущільнення в шкірі і підшкірній клітковині, які розташовуються звичайно на долонній поверхні кінчиків пальців рук, у області тенора і гіпотенора, а також на підошовній поверхні першого пальця стоп і з'являються в результаті ураження дрібних судин), субкон'юнктивальні крововиливи, петехії, плями Джейнуея (червоні плями або болючі екхімози на підошвах і долонях, які є результатом септичної емболії з подальшим розвитком некрозу і підшкірного крововиливу);
- симптоми пов'язані з ураженням серця: підсилення шуму, поява нового шуму, біль в серці, задишка;
- симптоми обумовлені тромбоемболією: системна і легенева емболізація, яка відповідно обумовлена лівосторонньою або правосторонньою локалізацією бактерійної вегетації. Виникає інфаркт або ішемія відповідних органів;
- інші ознаки і симптоми: застійна серцева недостатність, неврологічна симптоматика (часто буває раптовий початок захворювання з клінічної картини порушення мозкового кровообігу), випітний плеврит, гепатомегалія, ураження нирок.

Діагностичні критерії.

Діагноз інфекційного ендокардиту вважають встановленим за наявності виділення мікроорганізму з культури, або вегетації, або емболів, або інтракардіального абсцесу, або наявності 2 великих клінічних критеріїв або 1 великого + 3 малих або 5 малих критеріїв.

До великих (основних) критеріїв відносять наступні:

1. Позитивна **гемокультура**. Типові для ІЕ збудники, виділені з двох роздільно взятих проб крові (streptococci Viridans, Streptococcus bovis) або НАСЕК – група (**Haemophilus** spp., **Actinobacillus** actinomyceten-comitans, **Cardiobacterium** Hominis, **Eikenella** spp., **Kingella** kingae), або Staphylococcus aureus, Enterococci за відсутності первинного вогнища, або збудники, що узгоджуються з ІЕ, виділені з гемокультури за наступних умов: як мінімум два позитивні результати дослідження проб крові, узятих з інтервалом не менше 12 годин, або три позитивні результати з трьох, або більшість позитивних результатів з чотирьох проб крові і більш (інтервал між взяттям першої і останньої проби повинен складати як мінімум 1 годину).

2. **Докази ураження ендокарду:**

- позитивні ЕхоКГ-дані: свіжа вегетація, або абсцес, або часткова дегісценція клапанного протеза;
- знов сформована клапанна регургітація (наростання або зміна серцевого шуму, що був, не враховується).

До малих критеріїв відносять:

1. Схильність : кардіогенні чинники або часті внутрішньовенні ін'єкції ліків;
2. Температура $> 38^{\circ}\text{C}$;
3. Судинні феномени: емболії крупних артерій, інфаркт легені, мікотичні аневризми, внутрішньочерепні крововиливи, геморагії на перехідній складці кон'юнктиви, пошкодження Джейнуея;
4. Імунологічні феномени: гломерулонефрит, вузлики Ослера, плями Рота, ревматоїдний чинник;
5. Мікробіологічні дані: позитивна гемокультура, що не задовольняє великому критерію (виключаючи одноразові позитивні культури коагулазонегативних стафілококів (звичайно епідермального стафілокока) і мікроорганізмів, що не є причиною ІЕ), або серологічне підтвердження активної інфекції, обумовленої потенційним збудником ІЕ (хламідії, легіонели);
6. ЕхоКГ-дані, такі, що узгоджуються з ІЕ, але не задовольняють великому критерію (потовщення клапанних стулок, «стара» вегетація і т.п.).

Диференціальний діагноз.

Включає всі системні інфекції, викликані бактеріями, вірусами, грибами, паразитами, а також пухлинні процеси.

Лікування.

1. Принцип лікування ІЕ – рання, масивна і тривала (не менше 6 тижнів при стафілококовій і стрептококовій етіології і не менше 8 тижнів при грамнегативній флорі) антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості виділеного збудника до антибіотиків.

2. Антибіотико терапія залежить від етіології ІЕ:

Staph.aureus MSSA: Teicoplanin+Amicacin або Vancomycin+Amikacin

Staph.aureus MRSA: Vancomycin або Teicoplanin в комбінації з рифампіцином або фторхінолонами

Staph epidermidis: Vancomycin або Teicoplanin в комбінації з рифампіцином або фторхінолоном.

Pseudomonas sp.: Цефалоспорін 3, 4–го покоління (Цефтазідим, Цефопіразон, Цефепім) в комбінації аміноглікозидами або антисиньогнійні пеніциліни в комбінації з аміноглікозидами.

Streptococcus sp.: Цефалоспорін 3, 4–го покоління в комбінації з тейкопланіном або ванкоміцином

Для лікування ІЕ, викликаних певними штамми стрептококів, особливо Strep.viridans, використовуються комбіновані антибіотики: Амохо/clav , Amp/sulb, цефалоспорины 2-го покоління.

При виділенні грибів (Candida, Aspergillus) призначають Амфотеріцин В 0,6 мг/кг/день в/в або Флюконазол 10 мг/кг/день в поєднанні з антибіотиком широкого спектру дії і кортикостероїдами. На разі оперативного втручання терапія протигрибкова терапія продовжується 6-8 тижнів після операції.

Гепаринотерапія застосовується – для профілактики тромбоутворення. Хірургічне лікування – за показаннями.

Профілактика.

Проводиться:

- хворим з синіми вродженими вадами серця, які мають каріозні зуби, хронічний тонзиліт, хвороби пародонта, запальні захворювання сечостатевої системи;
- дітям, вилікуваним від ендокардиту;
- дітям, які прооперовані з приводу вродженої вади серця з протезуванням клапанів, накладенням латок з синтетичної тканини, при неблагополучному перебігу післяопераційного періоду з нагноєнням рани або медіастенітом.

Всі зазначені ситуації відносять до групи високого ризику ІЕ.

До групи помірного ризику відносять:

- дітей з аускультативною формою пролапсу мітрального клапана, що супроводжується мітральною регургітацією (за даними Ехо-і доплерехокардіографії);
- хворих з невеликим дефектом міжшлуночкової перегородки, відкритою аортальною протокою, стенозом аорти, двостулковим аортальним клапаном, коарктацією аорти;
- дітей з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією.

Показання до профілактики:

- стоматологічні процедури, які викликають кровотечу з ясен або слизової оболонки, зокрема, механічні гігієнічні процедури в стоматології;
- урогінекологічні маніпуляції;
- гастроінтестинальні втручання.

Схема проведення профілактики.

При дентальному, оральному, респіраторному втручанні

(включаючи тонзилектомію, аденоїдектомію, негнучку бронхоскопію) за 1 годину до хірургічного втручання призначають амоксицилін всередину в дозі 50 мг/кг. У разі алергії до препаратів ряду Пеніциліну, використовують кліндаміцин 20 мг/кг всередину, або цефалексин або цефадроксил 50 мг/кг всередину, або азитроміцин, або кларитроміцин 15 мг/кг всередину за 1 годину до процедури. Дітям, які не можуть прийняти препарати всередину – ампіцилін 20 мг/кг в/м або в/в за 30 хвилин до процедури або ванкоміцин 20 мг/кг в/в за 1 годину до втручання.

При ***гастроінтестинальних*** (включаючи трансезофагальну ЕхоКГ) і ***урогенітальних*** втручаннях.

Дітям з групи високого ризику, за 30 хвилин до втручання в/м або в/у вводять ампіцилін 50 мг/кг + гентаміцин 1,5 мг/кг. Потім амоксицилін 25 мг/кг всередину через 6 годин або ампіцилін 25 мг/кг в/в через 6 годин після першої дози. У разі алергії на вказані препарати ряду пеніциліну, вводять в/у ванкоміцин 20мг/кг у вигляді інфузії тривалістю 1 годину за 1 годину до втручання + гентаміцин в/в 1,5 мг/кг за 1 годину до процедури. Інфузію потрібно закінчити за 30 хвилин до втручання.

Дітям з групи середнього і низького ризику ендокардиту можна обмежитись введенням амоксициліну 50 мг/кг всередину або ампіциліну 50 мг/кг в/в або в/м за 30 хвилин до процедури. При алергії на пеніцилін – ванкоміцин 20 мг/кг протягом години в/в, закінчити інфузію за 30 хвилин до процедури. Діти з імуносупресією і нейтропенією повинні розглядатися як група високого ризику.

Решта складових профілактики викладена розділі профілактики бактерійних пневмоній.

Атипові мікобактеріози.

Інфекції, викликані комплексом *Mycobacterium avium* (МАС), до складу якого входить *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium scrofulaceum*, зустрічаються у ВІЛ-інфікованих дітей на стадії СНІДу у 10-18% випадків. Мікроорганізми можна виявити у воді і їжі.

У ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя ці інфекції зустрічаються рідко, потім з віком, при наростанні імуносупресії виникають частіше. За даними CDC середній вік виявлення інфекцій, викликаних МАС, у дітей з перинатальним шляхом зараження, склав 3.3 роки. У 70% з дітей, що заразилися, число CD4+ лімфоцитів було менше 50 клітин /мкл. В той же час, у дітей перших двох років життя ці інфекції розвиваються при значно більшому числі CD4+ лімфоцитів.

Основні клінічні прояви дисемінованої МАС інфекції неспецифічні. Вони виявляються інтермітуючою лихоманкою, нічною пітливістю, втратою маси тіла або зниженням її надбавки, кахексією, хронічною діареєю, болем в животі, лімфоаденопатією, гепатолієнальним синдромом.

У більшості дітей з МАС інфекцією виявляють збільшення внутрішньогрудних і абдомінальних (мезентеріальних і ретроперитонеальних) лімфовузлів.

Лімфаденіт може розвинутиися через 1-3 місяці від початку ВААРТ, що викликала різке зростання кількості CD4+ лімфоцитів. До рідкісних клінічних проявів відносять остеомієліт, бурсит, вузликове ураження шкіри. Випадків передачі інфекції від людини до людини не відомо.

Діагностика.

1. У загальному аналізі крові виявляють анемію і лейкопенію і тромбоцитопенію. Крім цього може підвищуватися рівень лужної фосфатази, трансаміназ, лактатдегідрогенази.
2. Особливістю копрограми є відсутність підвищення лейкоцитів.
3. При бактеріологічному дослідженні крові (не менше 2 досліджень) – знаходять збудник захворювання. Крім цього збудник можна виділити з кісткового мозку, біоптату слизової кишечника, печінки, лімфатичного вузла, легенів. МАС можна також виявити в мазках калу або мокротиння.
4. Легеневу форму інфекції МАС діагностують тільки у разі наявності інфільтрату на рентгенограмі легенів, а також 2-х позитивних посівів крові і не менше одного позитивного результату мазка на кислототривкі бактерії при дослідженні мокротиння або матеріалу, біопсії.

Диференціальний діагноз.

Диференціальний діагноз необхідно проводити зі всіма захворюваннями, що мають септичний перебіг – сальмонельоз, ієрсиніоз, сифіліс, інфекційний ендокардит, набутий токсоплазмоз, туберкульоз і ін., а

також з іншими опортуністичними інфекціями (системними кандидозами, вірусними інфекціями, пухлинами).

Лікування.

Ефект від лікування з'являється поволі і без відновлення імунної системи (використовуючи ВААРТ) прогноз несприятливий. Клінічне поліпшення настає звичайно через 2-4 тижні лікування.

1. Етіотропна терапія включає: кларитроміцин 20 мг/кг/день всередину кожні 12 годин (максимальна добова доза 500 міліграм) в поєднанні з етамбутолом 15 – 25 мг/кг 1 раз на добу (максимальна добова доза 1000 мг) з/або без рифабутину 5- 6 мг/кг (максимальна добова доза 300 міліграм) всередину 1 раз на день. Схема лікування повинна обов'язково включати рифабутин у всіх дітей з важкою формою захворювання.

Кларитроміцин може бути замінений азитроміцином 10-15 мг/кг/день всередину 1 раз на день (максимальна добова доза 500 мг). Замість рифабутину може бути призначений амікацин 15-30 мг/кг/день (максимальна добова доза 1.5 г) кожні 8-12 годин в/в або ципрофлоксацин 20 - 30 мг/кг 1 раз на день всередину або в/в. Тривалість терапії 1 рік.

2. Якщо дитина не отримувала ВААРТ, їй необхідно призначати антиретровірусну терапію через 1-2 тижні від початку лікування МАС, при цьому більш ефективними є схеми з інгібіторами протеаз.

Профілактика.

Найбільш ефективний шлях попередження дисемінованої МАС інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей, це відновлення імунітету шляхом призначення ВААРТ.

Первинну профілактику необхідно призначати ВІЛ-інфікованим дітям при тяжкій імуносупресії. Дітям старше 6 років при кількості CD4+ лімфоцитів менше 50 клітин/мкл, дітям від 2 до 6 років – менше 75 клітин/мкл, дітям від 1 до 2 років – менше 500 клітин/мкл і дітям до 12 місяців – менше 750 клітин/мкл. Для профілактичного лікування використовують кларитроміцин 7,5 мг/кг/день всередину в 2 прийоми або азитроміцин 20 мг/кг – 1 раз на тиждень. Профілактику припиняють при підвищенні CD4+ лімфоцитів до рівня відповідного 2 імунологічній категорії і відновлюють, якщо CD4 знов знижуються.

Вторинна профілактика.

Азитроміцин 5 мг/кг (максимальна доза 250 міліграм) всередину 1 раз на день в поєднанні з етамбутолом 15 мг/кг (максимально 900 міліграм) всередину 1 раз на день з або без рифабутину – 5 мг/кг (максимально 300 міліграм) всередину 1 раз на день. Вторинну профілактику припиняють, якщо кількість CD4+ лімфоцитів стабільно зберігається на рівні 2 імунологічної категорії більше 3 місяців, за умови завершення повного річного курсу лікування і відсутності симптомів МАС.

При проведенні лікування і профілактики МАС, важливо враховувати лікарські взаємодії. Хоча інгібітори протеази можуть підвищувати

концентрацію кларитроміцину в крові, корекція дози не потрібна. Комбінація кларитроміцину з іфавіренцем повинна застосовуватися у край обережно у зв'язку з високою частотою шкірних реакцій. Рифабутін вступає в безліч складних лікарських взаємодій, тому з метою профілактики МАС в деяких рекомендаціях пропонують використовувати його тільки в тих випадках, коли макроліди використовувати не можна. Необхідно враховувати взаємодію рифабутіну з ІП і ННІОТ. Не рекомендується призначати рифабутін з саквінавіром, ритонавіром і іфавіренцем, а при призначенні його з індинавіром або нелфінавіром, дозу рифабутіну знижують на 50%.

Література.

1. Джон Бартлет, Джоел Галлант «Клинические аспекты ВИЧ инфекции», 2003.
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2004- <http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines>
3. Протоколи ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
4. Stephen L. Zeichner, Jennifer S. Read Textbook of pediatric HIV care. Cambridge University Press 2005.
5. Hal B. Jenson, Robert S. Baltimore. Pediatric infectious diseases: principles and practice. 2002.
6. И.В. Богадельников, А.В. Кубышкин. Поражение нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей.- Симферополь-Киев-Донецк-Одесса.2004
7. Учебный курс по ВИЧ-инфекции для медицинских работников. Киев.2004
8. Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей.- Київ.2004.
9. И.В. Богадельников, М.В, Лобода. Справочник по инфекционным болезням у детей. Симферополь – Киев 2004.

Вірусні інфекції.

Цитомегаловірусна інфекція

Епідеміологія.

CMV спричиняє 8-10% захворювань на тлі педребігу ВІЛ у дітей.

- Половину з яких складає CMV ретиніт.
- 25% ВІЛ-інфікованих дітей, в яких у сечі визначався CMV мали ознаки захворювання.
- ВІЛ-інфіковані діти, в яких визначалася реплікація CMV мали менші рівні виживання ніж діти, в яких вона не визначалася.
- Третина ВІЛ-інфікованих дітей виділяє CMV (до 60% дітей в стадії СНІДу) в порівнянні з 15-20% дітей, інфікованих CMV, які мали перинатальний контакт із ВІЛ, але не були інфіковані та

менш ніж 15% дітей інфікованих CMV, які були народжені від жінок не інфікованих ВІЛ.

Інфікування CMV може відбуватися в ранньому дитячому віці, дитинстві або у підлітковому віці

ВІЛ-інфіковані діти мають ризик інфікуватися CMV раніше ніж діти не інфіковані ВІЛ.

- Особливо високою є частота інфікування протягом перших 12 місяців життя,
- Вона залишається високою серед ВІЛ-інфікованих дітей на протязі перших 4 років.

Шляхи передачі CMV:

- вертикальний – від вагітної жінки до дитини (анте-, інтра-, постнатальний)
- горизонтальний – при контакті із слиною, сечею, які містять вірус; а також при трансфузії інфікованої крові або трансплантації інфікованих органів

CMV - найчастіша перинатальна інфекція.

Інфікованість CMV серед ВІЛ-інфікованих жінок є вищою ніж у загальній популяції, серед ВІЛ+ вагітних - сягає 90%.

- У ВІЛ-інфікованих CMV-позитивних жінок спостерігається більша частота виділення вірусу з шийки матки в порівнянні з CMV-позитивними жінками, не інфікованими ВІЛ (52-59% у порівнянні з 14-35%).
- Ризик передачі CMV від матері до дитини вищий у жінок одночасно інфікованих ВІЛ та CMV, він може сягати 4,5% в порівнянні з менш ніж 2% у загальній популяції.

Вроджене (in utero) інфікування CMV найчастіше відбувається в дітей народжених від жінок, в яких мала місце первинна інфекція під час вагітності.

- Якщо у матері під час вагітності має місце первинна інфекція, ризик передачі збудника плоду складає 30-40%,
- Рівень перинатальної трансмісії при рецидиві інфекції складає 0,15-1,0%
- Внутрішньоутробна інфекція при рецидиві інфекції може відбуватися при:
 - реактивації інфекції, якою жінка була інфікована до вагітності ;
 - реінфікуванні іншим штамом CMV.

Якщо в жінок невдовзі перед пологами має місце виділення CMV, то інфікується до 57% народжених від них дітей

Якщо в грудному молоці визначається CMV до 53% дітей, які вигодовуються грудним молоком, стають інфікованими.

Найбільш виражені клінічні прояви при антенатальному інфікуванні.

Клінічні прояви CMV-інфекції у дітей, які були інфіковані інтранатально або постнатально, зустрічаються набагато рідше. Важкість проявів у цих дітей є меншою.

Клінічні прояви.

- Біля 10% внутрішньоутробно інфікованих дітей мають клінічні прояви при народженні (CMV захворювання з включеннями):
 - летальність при захворюванні, яке супроводжується симптомами, перевищує 30%;
 - новонароджені з симптоматичною вродженою CMV інфекцією зазвичай мають гіпотрофію, в них можуть спостерігатися пурпура/петехії, жовтяниця, гепатоспленомегалія, хоріоретиніт, мікроцефалія, внутрішньомозкові кальцифікати, ураження слуху;
 - біля 90% дітей, які мали клінічні прояви захворювання при народженні та вижили мають віддалені наслідки, які включають приглухуватість, розумову відсталість, хоріоретиніт, атрофію зорового нерва, судоми, відставання в навчанні.

Більшість дітей, які були інфіковані внутрішньоутробно, не мають жодних симптомів при народженні, 10-15% із них мають ризик розвитку віддалених наслідків, таких як приглухуватість, хоріоретиніт або неврологічні порушення.

ВІЛ-інфіковані діти ко-інфіковані CMV мають прискорене прогресування ВІЛ-інфекції у порівнянні з дітьми не інфікованими ВІЛ.

- Показано, що 53% дітей раннього віку інфікованих ВІЛ/CMV мали прогресування захворювання з розвитком СНІДу або загибелі до віку 18 місяців, в порівнянні з 22% ВІЛ-інфікованих дітей без CMV інфекції.
- ВІЛ-інфіковані діти з CMV інфекцією частіше мали ураження ЦНС (36% проти 9%). Відносний ризик прогресування ВІЛ-інфекції у дітей з ко-інфекцією CMV у порівнянні з дітьми без ко-інфекції був 2,6 (95% ДІ=1,1-6,0).

CMV ретиніт є на частішим серйозним проявом захворювання у ВІЛ-інфікованих дітей, досягаючи 25% СНІД-асоційованих захворювань, пов'язаних із CMV.

- У ВІЛ-інфікованих дітей раннього віку, CMV ретиніт часто є безсимптомним й виявляється при профілактичному огляді.
- У старших дітей клінічні прояви ретиніту аналогічні дорослим, скарги на плаваючі часточки в очах, втратою периферичного зору, або зниження центрального зору.
- Діагностика CMV ретиніту базується на клінічних проявах та дослідженні очного дна, при якому визначаються інфільтрати сітківки білого та жовтого кольору, крововиливи на сітківці.
- Можливий більш повільний перебіг у вигляді гранулярного ретиніту.
- У ВІЛ-інфікованих дітей, в яких рівень CD4+ лімфоцитів менший 100/мм³ існує більший ризик розвитку CMV ретиніту, ніж у тих, в

яких має місце більш високий рівень CD4+, але вміст CD4+ у дітей раннього віку має меншу прогностичну значимість.

Генералізовані та вогнищеві ураження внутрішніх органів, спричинені CMV у ВІЛ-інфікованих дітей можуть розвиватися при відносно високому вмісті CD4+.

Органні ураження, спричинені CMV можуть вражати легені, печінку, шлунково-кишковий тракт, підшлункову залозу, нирки, придаткові пазухи носа, ЦНС.

У дітей з ураженнями внутрішніх органів, окрім очей, на початку розвитку захворювання переважають неспецифічні симптоми:

- гарячка
- погана прибавка у масі тіла,
- утрата раніше набутих інтелектуальних та рухових навичок,
- в лабораторному обстеженні має місце анемія, тромбоцитопенія, підвищення рівнів лактат дегідрогенази).
- Остаточно невідомо яку роль відіграють CMV або власне ВІЛ-інфекція у розвитку цих станів.

Ураження шлунково-кишкового тракту спричинені CMV включають CMV коліт (найчастіший прояв ураження ШКТ), виразки на слизових ротоглотки та стравоходу, ураження печінки, висхідну холангіопатію, гастрит.

- Результати сигмоїдоскопії при CMV коліті виявляють неспецифічні ознаки у вигляді дифузної гіперемії, підслизових крововиливів, поширені виразки слизової.

Роль CMV у розвитку уражень органів дихання серед ВІЛ-інфікованих дітей важко оцінити тому, що вони часто поєднуються з ураженнями спричиненими іншими організмами, насамперед, *P. jiroveci*.

- У випадку наявності ознак активного захворювання необхідне гістологічне дослідження.
- CMV пневмонія є інтерстиційним процесом із поступовим розвитком задишки, сухого непродуктивного кашлю, при аускультації зміни практично відсутні.

До уражень ЦНС, спричинених CMV належать підгостра енцефалопатія, мієліт та полірадикулопатія (ці ураження спостерігалися переважно в дорослих, у дітей є рідкісними).

В лікворі визначаються неспецифічні зміни:

- в більш ніж 50% пацієнтів переважають поліморфно ядерні гранулоцити;
- підвищений вміст білку має місце у 75% хворих;
- низький вміст глюкози визначався у 30% хворих;
- до 20% дітей мають абсолютно нормальні показники ліквору.

Діагностика.

Визначення антитіл:

- враховуючи, що антитіла можуть проникати крізь плаценту від матері до дитини позитивний результат визначення антитіл у дитини

віком молодше 12 місяців вказує на те, що мати дитини перенесла інфекцію, але не обов'язково дитина є інфікованою;

- у дітей старших 12 місяців позитивний результат визначення антитіл до CMV вказує на раніше перенесену інфекцію спричинену CMV, але не обов'язково на активне захворювання.

Безпосереднє визначення вірусної ДНК (якісна та кількісна ПЛР, ДНК гібридизація).

- Визначення CMV ДНК у лікворі шляхом ПЛР є високочутливим методом діагностики захворювання.
- Кількісне визначення ДНК шляхом ПЛР може використовуватися для прогнозування ризику розвитку захворювання та моніторингу відповіді на лікування.

Проведення скрінінгу усіх ВІЛ-інфікованих новонароджених дозволяє визначити дітей, які були інфіковані антенатально, перинатально та в ранньому постнатальному періоді

Щорічне визначення антитіл у раніше серонегативних ВІЛ-інфікованих дітей, починаючи з 1 року (для встановлення сероконверсії) дозволяє відібрати групу для проведення скрінінгу з ретиніту

ВІЛ-інфікованим дітям із важкою імуносупресією має оглядатися очне дно офтальмологом кожні 4-6 місяців для визначення наявності ретиніту

Більш старших дітей слід опитувати на предмет наявності в очах “плаваючих” включень

Лікування.

Новонародженим із CMV-захворюванням, яке супроводжується клінічними проявами необхідно призначати ганцикловір:

- доза препарату 6 мг/кг у 2 введення внутрішньовенно;
- застосування ганцикловіру дозволяє покращити перебіг ураження ЦНС, нейросенсорної приглухуватості, гепатиту;
- нейтропенія, яка є головною побічною дією ускладнює застосування препарату;
- у 48% дітей, які отримували препарат, була потреба у зменшенні його дози;
- у 7% нейтропенія вимагала застосування факторів, що стимулюють колонії.

Лікування хворих із набутим дисемінованим захворюванням, що спричинено CMV, в тому числі ретиніту:

- препарат вибору внутрішньовенний ганцикловір;
- доза ганцикловіру - 5 мг/кг х 2 рази на добу, внутрішньовенно протягом 14-21 дня;
- тривале застосування ганцикловіру може призводити до формування резистентних до нього штамів CMV;
- у випадку неефективності ганцикловіру призначається фоскарнет (препарат резерву);

- доза фоскарнету 60 мг/кг х 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 14-21 дня.

Поєднане застосування ганцикловіру та фоскарнету можливе у випадках, коли хворі не відповідають на монотерапію фоскарнетом, а також у випадках швидко прогресуючої втрати зору. При ретиніті можливе безпосереднє введення ганцикловіру, фоскарнету у скловидне тіло:

- ін'єкції необхідно проводити 2 рази на тиждень;
- можливі ускладнення пов'язані з технікою маніпуляції.

Інфекція, спричинена вірусом простого герпесу (HSV).

Епідеміологія

Частота неонатальної HSV-інфекції складає 1:2000-1:5000 пологів

Інфікування новонародженого можливе:

- при проходженні крізь інфіковані пологові шляхи (найчастіший шлях інфікування);
- при використанні інвазивних методів моніторингу в пологах (висхідна інфекція).

Внутрішньоутробне інфікування (вроджена інфекція):

- зустрічається рідко;
- супроводжується ураженням шкіри, очей, ЦНС.

Наявність у матері перед пологами антитіл до HSV зменшує ризик вертикальної трансмісії, важкість клінічних проявів при вродженій інфекції.

Виділення вірусу зі статевого тракту на час пологів пов'язано з підвищеним ризиком вертикальної трансмісії.

Тривалий (понад 6 годин) безводний період підвищує ризик вертикальної трансмісії HSV.

Пологи шляхом кесарського розтину істотно зменшують ризик вертикальної трансмісії.

Клінічні прояви.

Варіанти перебігу неонатальної інфекції.

- *Дисеміноване (генералізоване) захворювання – 25%:*
 - найчастіше прояви захворювання виникають на 9-11 день життя;
 - енцефаліт у 60-75%;
 - везикулярні ураження лише шкіри у 60%.
- *Ураження ЦНС – 35%:*
 - клініка відповідає енцефаліту
 - везикулярні ураження шкіри лише у 60%.

Ураження шкіри, очей, ротоглотки – 40%:

- найчастіше прояви захворювання виникають на 10-11 день життя;
- везикулярні ураження шкіри у 80%;
- навіть за умови лікування можливі рецидиви протягом 6 місяців.

Гінгівостоматит:

- рецидивуючий/персистуючий зустрічається у 6% ВІЛ-інфікованих пацієнтів;
- перебіг залежить від ступеня імуносупресії;
- у хворих із важкою імуносупресією спостерігаються:
 - більш часті рецидиви;
 - більш важкий перебіг (аналогічний первинному епізоду);
 - можливе утворення виразок, рубців.

Езофагіт:

- зустрічається при важкій імуносупресії;
- прояви аналогічні кандидозному езофагіту;
- діагноз можна встановити при дослідженні біоптатів.

Герпетичний енцефаліт:

- перебіг - важкий.

Генітальний герпес.

Дисемінована інфекція спричиняє ураження:

- головного мозку;
- печінки;
- наднирників;
- легень;
- нирок;
- селезінки.

Діагностика.

- Типові клінічні прояви.
- Визначення ДНК збудника шляхом ПЛР у лікворі.
- Біопсія матеріалу з подальшим мікроскопічним дослідженням:
 - є основним методом діагностики езофагіту.

Лікування.

Препарат вибору – ацикловір

Неонатальна інфекція

- Ацикловір у дозі 20 мг/кг х 3 рази на день внутрішньовенно.
- Курс лікування:
 - дисемінована хвороба, ураження ЦНС – 21 день (за умови зникнення ДНК у лікворі методом ПЛР до 19-21 дня)
 - ураження шкіри, очей, слизової ротоглотки – 14 днів.

Дисемінована інфекція поза періодом новонародженості:

- Ацикловір 10 мг/кг або 500 мг/м² х 3 рази на день внутрішньовенно протягом 21 дня.

Гінгівостоматит

- Гострий епізод:
 - Ацикловір 5-10 мг/кг х 3 рази на день протягом 7-14 днів *або*
 - Ацикловір 20 мг/кг х 3 рази на день внутрішньо протягом 7-14 днів.
- Профілактика рецидивів.

- Показана, якщо у хворого має місце більш ніж 3-6 важких епізодів на рік
- Ацикловір 300 мг/м² х 2-3 рази на день внутрішньо протягом тривалого часу
 - Препарат резерву фоскарнет:
 - показом є ацикловір-резистентні випадки HSV-інфекції;
 - доза 120 мг/кг/добу в 2-3 прийоми внутрішньовенно повільно.

Інфекція, спричинена вірусом вітряної віспи-оперізуючого лишаю (VZV).

Епідеміологія.

До запровадження вакцини в США в 9% дітей молодших 10 років щорічно реєструвалося випадки вітряної віспи.

В більш ніж 95% дорослих можна визначити антитіла до цього збудника.

Можлива вертикальна передача інфекції:

- біля 13% ВІЛ-інфікованих вагітних неімунні до VZV;
- не зустрічалася в жінок, в яких під час вагітності спостерігався оперізуючий лишай;
- зустрічається в 2% дітей, народжених від жінок, які в першому триместрі мали первинну вітряну віспу;
- якщо інфекція у матері виникла протягом 4 днів до вагітності або 2 днів після ризик розвитку захворювання у немовляти складає 20%, летальність при хворобі досягає 30%;
- описано менше 100 випадків вродженої вітряної віспи.

Оперізуючий лишай зустрічається в дітей, в яких раніше була вітряна віспа:

- ризик розвитку захворювання залежить від імунного статусу дитини (467/1000 дитино-років в імунокмпрометованих проти 98/1000 дитино-років).

Клінічні прояви.

Вроджена вітряна віспа:

- рубці шкіри
- симетрична гіпоплазія кінцівок
- неврологічні порушення
 - мікроцефалія
 - атрофія кори головного мозку
 - судоми
 - порушення ковтання
 - розумова відсталість
- аспіраційна пневмонія
- ураження очей
 - хоріоретиніт
 - мікрофтальмія

- катаракта
- ураження сечовидільної системи
 - нейрогенний сечовий міхур
 - гідроуретер
 - гідронефроз.

Набута вітряна віспа у ВІЛ-інфікованих дітей:

- **первинна**
 - перебіг залежить від імунного статусу дитини
 - діти з нормальними (майже нормальними) рівнями CD4+ мають перебіг захворювання аналогічний не інфікованим ВІЛ дітям
 - діти зі зниженими рівнями CD4+ мають важкий перебіг, часті ускладнення, можливий хронічний перебіг
 - як в дітей зі зниженими рівнями CD4+, так і з нормальними частіше спостерігається затяжний перебіг хвороби;
- **хронічна**
 - безперервна поява нових елементів висипки протягом більш ніж 1 місяця
 - зустрічається у 14% ВІЛ-інфікованих дітей з проявами VZV інфекції
 - первинна висипка може ускладнюватися некрозами, утворенням виразок, трансформуватися у корки, ділянки гіперкератозу
 - елементи висипу, які з'являються пізніше, можуть бути атиповими (позбавленими везикулярного компоненту);
- **оперізуючий лишай**
 - зустрічається частіше у ВІЛ-інфікованих дітей після перенесеної вітряної віспи ніж серед неінфікованих
 - можливе захоплення декількох дерматомів
 - можливе симетричне ураження
 - можливі рецидиви з висипкою по усьому тілу – рецидивуюча вітряна віспа;
- **ретиніт**
 - є рідкісними ускладненням
 - нагадує цитомегаловірусний ретиніт;
- **прогресуючий енцефаліт**
 - виникає рідко
 - супроводжується відсутністю висипки.

Діагностика.

Клінічні прояви:

- везикулярна висипка генералізована (при вітряній віспі) або локалізована за дерматомами (при оперізуючому лишай).

Мікроскопія матеріалу, отриманого з вогнищ інфекції:

- пряма імунофлюоресценція
- імунопероксидазна методика
- забарвлення за Гімзою (препарат Тцанка).

Виділення вірусу на культурі клітин:

- швидко інактивується після забору матеріалу тому необхідна інокуляція відразу після забору, або заморожування до -70°C .

ПЛР:

- чутлива, специфічна методика
- на сьогоднішній день недоступна для широкого клінічного використання.

Визначення антитіл:

- збільшення титрів антитіл у динаміці від початку хвороби до одужання
- визначення специфічних IgM
 - не дозволяє диференціювати первинну інфекцію та рецидив

Лікування.

Вітряна віспа – препарат вибору – ацикловір.

Діти із важкою або середньо важкою імуносупресією або з важкими ураженнями шкіри – внутрішньовенний шлях введення.

Дітям до 1 року ацикловір призначається внутрішньовенно по 30 мг/кг/добу в 3 прийоми, препарат вводиться протягом 1 години.

Дітям старше 1 року ацикловір призначається внутрішньовенно по 30 мг/кг/добу в 3 прийоми або розрахунку 500 мг/м^2 поверхні тіла 3 рази на добу.

Неважкі ураження, захворювання у дітей з нормальними (незначно зниженими) рівнями CD4+ – пероральний шлях введення:

- доза 20 мг/кг 4 рази на добу (максимальна добова доза 800мг)
- препарат призначається протягом 7 днів або щонайменше до часу, коли протягом 48 годин не з'являться нові висипи.

Введення ацикловіру слід розпочинати якомога раніше після початку захворювання.

Нові ураження можуть продовжувати з'являтися протягом 72 годин від початку застосування ацикловіру.

Припинення захворювання (утворення кірочок) відбувається протягом 5-7 днів.

Оперізуючий лишай – препарат вибору: ацикловір

- у неважких випадках - оральний ацикловір
- у важких, поширених випадках, розвитку на фоні важкої імуносупресії, ураженні трійчастого нерва – внутрішньовенний аналогічно до лікування вітряної віспи.

У випадку, коли нові ураження з'являються незважаючи на застосування ацикловіру слід думати про інфікування ацикловір-резистентними штамми VZV

Препарат резерву – фоскарнет

- Доза 40-60 мг/кг х 3 рази на день протягом 7 днів, інфузія триває протягом 2 годин.

Інфекція, спричинена людським папіломавірусом (HPV).

Епідеміологія.

- Інфікує епітелій шкіри та слизових, спричиняючи розвиток бородавок.
- Існує біля 100 різних типів HPV.
- Класифікація базується на переважній локалізації спричинених уражень (геніталії/шкіра), а також схильності до індукції злоякісної проліферації.
- Штами HPV, які вражають шкіру не схильні вражати слизові оболонки, генітальний тракт.
- “Генітальні” штами здатні вражати слизові оболонки кон’юнктив, носової, оральної порожнини, гортані.
- Імунокомпрометовані діти з ураженою клітинною ланкою імунітету мають підвищену схильність до розвитку поширених, інтенсивних бородавок.
- Передача інфекції відбувається від людини до людини наступними шляхами:
 - при тісному контакті шкіри через мікротравми
 - при проходженні дитини крізь інфіковані пологові шляхи
 - статевим
 - не виключений шлях інфікування in utero.
- Не було описано вроджених аномалій розвитку, пов’язаних із HPV.
- Інфікування новонародженого при проходженні пологовими шляхами може призводити до розвитку папіломатозу гортані.

Клінічні прояви:

- бородавки, які розташовані на шкірі та слизових оболонках статевого тракту, кон’юнктив, носової, оральної порожнини, гортані
- можуть мати різноманітний вигляд.

Діагностика:

- клінічні прояви
- цитологічне дослідження вогнища ураження дозволяє встановити наявність метаблазії (рекомендовано при ураженнях аногенітальної області, слизових)
- папіломатоз гортані вимагає проведення ларингоскопії
- ПЛР дозволяє визначити наявність вірусу в ураженнях та визначити належність їх до онкогенних штамів.

Лікування.

- Залежить від локалізації уражень.
- Не існує універсальної терапії, яка підходила би при усіх типах уражень/усім хворим.
- Лікування може індукувати ремісію, вільну від бородавок, але не дозволяє позбавитися від вірусу, який може призводити до рецидивів.

- Покази до лікування встановлюються індивідуально, виходячи з локалізації уражень, їх поширеності, наявності метаблазії, наявності ураження дихальних шляхів, бажання хворого.
- Місцева терапія хімічними речовинами:
 - подофілотоксин – місцево обробляти усі ураження 2 рази на день протягом 3 послідовних днів, в подальшому 1 раз на тиждень до 4 тижнів;
 - Трихлороцтова/дихлороцтова кислоти – застосовуються під контролем дерматолога;
 - місцеві ін'єкції препаратів інтерферону альфа можуть використовуватися;
 - ефективність варіює від 20 до 80%.
- Хірургічне втручання (кріодеструкція, кюретаж, випаровування лазером, тощо) використовується при поодиноких ураженнях.
- Папіломатоз гортані важко піддається лікуванню:
 - лікування спрямовано на відновлення прохідності дихальних шляхів;
 - хірургічне втручання складає основу лікування;
 - можливі ін'єкції препаратів інтерферону альфа у вогнища інфекції;
 - при частих рецидивах, поширенні уражень на трахею, бронхи, паренхіму легень можливе системне застосування препаратів інтерферону альфа .

Вірусний гепатит С.

Епідеміологія.

- Поширеність вірусного гепатиту С серед ВІЛ-інфікованих дітей у розвинених країнах є вищою, ніж у загальній популяції.
- Найчастіший шлях інфікування дітей є вертикальна трансмісія.
- Ризик є вищим при високому вірусному навантаженні матері
- ризик вертикальної трансмісії вірусного гепатиту С серед ВІЛ-інфікованих жінок є більшим у 2,8 раза ніж серед неінфікованих ВІЛ
- Ризик вертикальної трансмісії ВІЛ серед жінок ко-інфікованих вірусним гепатитом С є вищим у 1,7 раза ніж не інфікованих вірусним гепатитом С.
- Кесарський розтин не впливає на ризик вертикальної трансмісії.
- Грудне вигодовування не впливає на ризик вертикальної трансмісії.
- Застосування матір'ю внутрішньовенних наркотиків підвищує ризик вертикальної трансмісії ВІЛ.
- Генотип гепатиту С не впливає на ризик вертикальної трансмісії.

Клінічні прояви.

- Захворювання має прогресуючий перебіг, який призводить до розвитку фіброзу, цирозу печінки:
 - швидкість прогресування є індивідуальною;

- загалом у дітей, особливо раннього віку, має місце повільне прогресування захворювання;
- прогресування морфологічних змін, на початкових етапах, не супроводжується жодними клінічними проявами;
- рівні вірусного навантаження, АЛТ не є добрими прогностичними маркерами прогресування захворювання.
- На сьогоднішній день не встановлено достовірних відмінностей у перебігу вірусного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих ВІЛ-дітей.

Діагностика.

Серологічне дослідження.

- Визначення IgM:
 - IgM вказує на загострення хронічного вірусного гепатиту С/ гострий вірусний гепатит С;
 - може давати хибний результат.
- Визначення IgG/сумарних антитіл:
 - вказує на наявність хронічного вірусного гепатиту С/ раніше перенесену інфекцію;
 - наявність антитіл до HCV у дітей молодших 18 місяців може бути пов'язане з трансплацентарною передачею антитіл і є неінформативним.
- Визначення РНК HCV:
 - **якісне**
 - дозволяє встановити діагноз у дітей молодших 18 місяців
 - у дітей старших 18 місяців, в яких визначаються антитіла до HCV (особливо в поєднанні з підвищеними рівнями АЛТ) підтверджує інфекцію
 - незалежно від отриманого результату (позитивного або негативного!) після його отримання слід повторити обстеження
 - позитивний результат вимагає верифікації (виключенні хибно позитивного)
 - негативний результат вимагає верифікації (виключенні хибно позитивного);
 - **кількісне**
 - використовується для моніторингу вірусного навантаження при проведенні лікування
 - **визначення генотипу вірусу гепатиту С**
 - прогноз відповіді на терапію
 - тривалість терапії.
- Біопсія печінки:
 - єдиний засіб достовірно оцінити ступінь морфологічного ураження печінки;
 - остаточно визначення діагнозу;
 - визначення показів до проведення терапії.

- Підвищені рівні АЛТ указують на наявність цитолізу, а також:
 - можуть мати поза печінкове походження;
 - не відбивають ступінь морфологічних змін;
 - при обстеження ВІЛ-інфікованого з вірусним гепатитом С у випадках підвищених рівней трансаміназ, розглядаються інші причини гіпертрансфераземії (інші збудники гепатитів, медикаментозна токсичність).

Лікування і нагляд.

- Лікування проводиться вірусного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих дітей проводиться згідно принципів та препаратами як у дітей не інфікованих ВІЛ:
 - підвищені рівні АЛТ (щонайменше в 1,5 раза вище верхньої межі норми);
 - наявність ознак реплікації ВГС;
 - ознаки хронічного гепатиту в біоптаті печінки.
- Діти, в яких захворювання спричинив вірус гепатиту С 1 генотипу, мають гіршу відповідь на терапію, ніж ті, в яких захворювання спричинено 2 та 3 генотипами.
- На сьогоднішній день відсутні результати контрольованих досліджень з ефективності лікування ВГС у ВІЛ-інфікованих дітей.
- Екстраполюючи дані отримані в дорослих можна прогнозувати меншу ефективність специфічної терапії ВГС у ВІЛ-інфікованих дітей ніж у дітей не інфікованих ВІЛ.
- Всім хворим із хронічним вірусним гепатитом С показано щеплення проти вірусного гепатиту А та В.

Вірусний гепатит В.

Епідеміологія.

- ВІЛ-інфіковані діти частіше є інфіковані ВГВ ніж діти не інфіковані ВІЛ.
 - 19% ВІЛ-інфікованих дітей ко-інфіковані ВГВ
 - Рівень інфікованості ВГВ ВІЛ-інфікованих дівчаток в 2 рази вищий ніж середній популяційний рівень
 - Рівень інфікованості ВГВ ВІЛ-інфікованих дівчаток в 7 разів вищий ніж середній популяційний рівень
 - Факторами, які підвищують ризик ко-інфікування ВГВ у ВІЛ-інфікованих дітей, є:
 - вживання внутрішньовенних наркотиків
 - сексуальна активність.
- Інфікування вірусним гепатитом В може відбуватися вертикальним, горизонтальним та статевим шляхами, при трансфузії інфікованої крові або трансплантації інфікованих органів.
- Найчастішим шляхом інфікування дітей вірусним гепатитом В є вертикальний:

- необхідно проводити обстеження вагітних жінок на HBsAg;
- негативним за HbsAg антигеном жінкам слід проводити визначення в динаміці протягом вагітності, в тому числі перед пологами.
- Дітям, народженим від ВІЛ-інфікованих матерів ко-інфікованих вірусним гепатитом В, після народження слід провести щеплення вакциною проти гепатиту В протягом перших 12 годин життя. Ревакцинація у віці 1, 2 та 6 місяців.
- ВІЛ-інфікованих дітей не вакцинованих відразу після народження необхідно вакцинувати якомога раніше.
- В середньому, лише в 25-35% ВІЛ-інфікованих дітей щеплених проти ВГВ визначаються протективні антитіла у захисних титрах.
- Діти раннього віку краще відповідають на щеплення.
- Діти з вищими рівнями CD4+ краще відповідають на щеплення.
- Щеплені проти ВГВ ВІЛ-інфіковані діти, які не відповіли на повний цикл щеплення утворенням антитіл у захисному титрі мають бути щеплені проти ВГВ додатково.
- Ризик хронізації гострого вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дітей, як й у неінфікованих ВІЛ залежить від віку:
 - найвищий ризик – 90% у дітей інфікованих на першому році життя
 - у дітей віком 1-5 років – 30%
 - у дітей старших 5 років та підлітків – 6%.
- Хронічний ВГВ призводить до:
 - цирозу печінки
 - гепатоцелюлярної карциноми
 - у дітей інфікованих при народженні ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми протягом життя складає 50% для чоловіків та 20% для жінок
 - ці дані отримано для осіб не інфікованих ВІЛ.

Клінічні прояви.

- У більшості дітей з гострим вірусним гепатитом В клінічні прояви відсутні.
- Клінічні прояви найчастіше супроводжують розвиток хронічного гепатиту цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Діагностика.

- Визначення HBsAg в крові дитини вказує на те, що вона інфікована ВГВ.
- Збереження HBsAg в крові дитини понад 6 місяців указує на хронічний гепатит.
- Визначення антитіл до HBsAg вказує на раніше перенесену інфекцію або на вакцинацію
 - проективні антитіла, які попереджають розвиток захворювання;

- відсутність цих антитіл у щепленої дитини вимагає проведення додаткового щеплення.
- Визначення HBeAg антигену вказує на активну реплікацію ВГВ.
- Визначення ДНК ВГВ указує на реплікацію збудника:
 - якісне визначення достатнє для діагностики;
 - кількісне – використовується для визначення відповіді на лікування.
- Біопсія печінки.
 - Єдиний засіб достовірно оцінити ступінь морфологічного ураження печінки.
 - Дозволяє остаточно визначити діагноз.
 - Визначити наявність показів до проведення терапії.
- Підвищені рівні АЛТ вказують на наявність цитолізу:
 - можуть мати поза печінкове походження;
 - не відбивають ступінь морфологічних змін.
- При проведенні обстеження ВІЛ-інфікованого ко-інфікованого вірусним гепатитом у хворого з підвищеними рівнями трансаміназ слід розглядати інші причини гіпертрансфераземії (інші збудники гепатитів, медикаментозна токсичність).

Лікування і нагляд:

- Всім дітям старше 2 років з хронічним вірусним гепатитом В показано щеплення проти вірусного гепатиту А.
- Покази до проведення специфічної терапії ВГВ у ВІЛ-інфікованих дітей аналогічні дітям, які не інфіковані ВІЛ:
 - підвищені рівні АЛТ (щонайменше в 2 рази вище верхньої межі норми);
 - наявність ознак реплікації ВГВ;
 - ознаки хронічного гепатиту в біоптаті печінки.
- Мета, які досягається при проведенні лікування:
 - покращення гістології печінки;
 - зменшення (нормалізація) рівнів трансаміназ;
 - припинення реплікації ВГВ;
 - зникнення з крові ДНК ВГВ;
 - конверсія HBeAg/антитіла до HBeAg;
 - зникнення HBsAg (одужання).
- Для лікування ВГВ у ВІЛ-інфікованих дітей використовуються такі ж препарати як для лікування дітей не інфікованих дітей.
- На сьогоднішній день відсутні результати контрольованих досліджень з ефективності лікування ВГВ у ВІЛ-інфікованих дітей.
- Екстраполюючи дані отримані в дорослих можна прогнозувати меншу ефективність специфічної терапії ВГВ у ВІЛ-інфікованих дітей ніж у дітей не інфікованих ВІЛ.
- Враховуючи, що антиретровірусний препарат ламівудин також здатен пригнічувати реплікацію ВГВ, ВІЛ-інфікованим дітям ко-інфікованим

ВГВ при призначенні ВААРТ доцільно обирати схеми в які би входив цей препарат.

- У випадку неефективності використання препаратів інтерферону альфа в лікуванні хронічного ВГВ у дітей можливе використання препаратів інтерферону бета.

Література.

1. Azam A-Z., Vial Y., Fawer C-L. et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection // *Obstet Gynecol.*– 2001.– V.97.– P.443–448.
3. Bartlett J.G. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment (January 2005).– Johns Hopkins University.– 2005.– 80p.
4. Benson C.A., Kaplan J.E., Masur H., et al. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents (Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America)
5. Boppana S.B., Fowler K.B., Britt W.J. et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus // *Pediatrics.*– 1999.– V.104.– P.55–60.
6. Jara P., Resti M., Hierro L., et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children // *Clin Infect Dis.*– 2003.– V.36.– P.275–280.
7. El-Kamary S.S., Serwint J.R., Joffe A., et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in urban children // *J Pediatr.*– 2003.– V.143.– P.54–59.
8. Ferrero S., Lungaro P., Bruzzone B.M., et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990–2000) // *Acta Obstet Gynecol Scand.*– 2003.– V.82.– P.229–234.
9. Moscicki A-B., Ellenberg J.H., Vermund S.H., et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus // *Arch Pediatr Adolesc Med.*– 2000.– V.154.– P.127–134.
10. Mofenson L.M., Oleske, J., Serchuck L., et al. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and Infected Children (Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America)

Грибкові інфекції у дітей з ВІЛ/СНІД.

Рнеумосистис жіровесі (попередня назва carinii) пневмонія.

Епідеміологія.

Найчастіша опортуністична інфекція у ВІЛ-інфікованих дітей .

- Зустрічається загалом у 33% дітей зі СНІДом.
- РСР складає 57% СНІД-асоційованих станів у дітей молодше 1 віку.
- Максимальна кількість випадків на першому році життя, максимум вік 3-6 місяців.

- До запровадження ВААРТ 35% дітей гинули протягом 2 місяців після встановлення діагнозу.

Рівень CD4+ не є показником ризику розвитку РСР у дітей до 1 року життя.

- Більшість дітей раннього віку з РСР мали рівень CD4+ більш ніж 1500/мм³.
- Рівні CD4+ могли швидко знижуватися незабаром перед розвитком РСР.

Проведення профілактики різко зменшує ризик розвитку РСР

- Вкрай рідко зустрічається при проведенні профілактики
- Можливий розвиток у дітей, народжених жінками з невстановленим статусом.

Збудник широко розповсюджений у популяції

- У більш ніж 80% дітей загалом у популяції визначаються сироваткові антитіла
- Перебіг захворювання у імунокомпетентних осіб легкий або безсимптомний.

Клінічні прояви.

Початок:

- гострий;
- поступовий.

Неспецифічні прояви:

- легкий кашель;
- диспное;
- поганий апетит;
- втрата ваги.

В розпалі хвороби спостерігаються:

- гарячка;
- тахіпное;
- диспное;
- кашель.

Тахіпное найбільш типовий прояв РСР!

Мікст-інфекція P. jiroveci та CMV:

- часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих дітей з важкими проявами;
- важкі прояви ураження легень;
- потребує ШВЛ;
- потребує застосування кортикостероїдів.

Діагностика.

Неспецифічна:

- зменшення вмісту кисню в артеріальній крові (гіпоксія);
- підвищений рівень лактатдегідрогенази (неспецифічний для РСР);
- рентгенографія органів грудної клітини:

- найчастіше визначаються двобічні дифузні паренхімальні інфільтрати, які мають вигляд “матового скла” або ретикулогландулярний вигляд;
- спочатку інфільтрати з’являються в області коренів легень, в подальшому поширюються периферично до досягнення апікальних часток легень;
- можлива нормальна рентгенограма або легкі паренхіматозні інфільтрати;
- іноді спостерігаються дольові, вузликові, міліарні вогнища, можливе утворення порожнин, пневмотораксу, пневмомедиастинуму.

Специфічна (визначення РСР у легеневій тканині або рідинах):

- якщо хворий відхаркує мокроту, можливе дослідження харкотиння після інгаляції через небулайзер 3% гіпертонічного розчину хлориду натрію;
- дослідження може бути складним у дітей молодших 2 роки;
- ускладненнями є нудота, блювота, бронхоспазм;
- чутливість дослідження індукованого харкотиння варіює від 20% до 90%;
- прогностична значимість від’ємного результату складає лише 48%, при отриманні від’ємного результату для встановлення діагнозу необхідне дослідження бронхоальвеолярного лаважу.

Бронхоскопія з дослідженням бронхоальвеолярного лаважу:

- діагностична процедура вибору для дітей раннього віку;
- чутливість варіює від 55% до 97%;
- є позитивною щонайменше 72 години після початку лікування РСР;
- лікування не повинно відкладатися, очікуючи результатів дослідження.

Ускладненнями процедури є:

- кровохаркання;
- пневмоторакс;
- транзиторне збільшення гіпоксії;
- транзиторне збільшення легеневих інфільтратів у ділянці лаважу;
- післябронхоскопійна гарячка.

Бронхоскопія з використанням оптоволоконного бронхоскопу з проведенням трансбронхіальної біопсії:

- не рекомендується, окрім випадків якщо бронхоальвеолярний лаваж негативний або неінформативний у дитини з клінічними проявами, які відповідають РСР;
- чутливість методу 87-95%;
- цисти можна визначити до 10 дня від початку лікування (у деяких хворих до 4-6 тижнів).

Ускладненнями процедури :

- пневмоторакс;

- кровотеча.

Протипоказання до процедури: тромбоцитопенія.

Відкрита біопсія легень (найбільш чутливий діагностичний метод):

- потребує проведення торакотомії, тому рутинно не рекомендується;
- при гістопатологічному дослідженні можна визначити альвеоли, заповнені еозинофільним безклітинним білковим матеріалом, який містить цисти та трофозоїти збудника, кількість запальних клітин є незначною;
- ускладненнями є пневмоторакс, пневмомедіастинум, кровотеча.

Лікування.

Препарат вибору – Триметопрім/сульфаметоксазол (TMP/SMX).

Доза препарату для ВІЛ-інфікованих дітей

- віком старших 2 місяці - 15-20 мг/кг/добу за триметопримом (75-100 мг/кг/добу за сульфаметоксазолом);
- застосовується внутрішньовенно, інфузія триває 1 годину в 3-4 введення протягом 21 дня.

Після зникнення ознак гострого ураження легень, діти з легкими або середньо важкими проявами, які не мають мальабсорбції або діареї можуть бути переведені на оральне застосування TMP/SMX у тій же дозі в 3-4 прийоми до закінчення 21 денного курсу лікування.

Пентамідину ізотіонат рекомендовано для хворих, які не переносять TMP/SMX, або в яких відсутній ефект від застосування TMP/SMX протягом 5-7 днів.

Доза препарату 4 мг/кг одноразово щоденно вводиться внутрішньовенно протягом 60-90 хвилин

Не існує даних, які б указували на синергістичний або адитивний ефект цих препаратів, тому, враховуючи потенційне підвищення токсичності їх поєднане застосування не рекомендовано.

У пацієнтів, в яких спостерігалось клінічне покращення через 7-10 днів внутрішньовенного використання пентамідину, перехід на оральне лікування (атовакуон) може бути доцільним до завершення повного 21 денного курсу.

У випадках РСР середнього або важкого ступеня важкості доцільним є короткий курс кортикостероїдів, який слід призначати протягом 72 годин від встановлення діагнозу.

Раннє застосування кортикостероїдів у ВІЛ-інфікованих дітей з РСР призводить до зменшення проявів гострої дихальної недостатності, зменшенні потреб у вентиляції, зменшенні летальності. Режим застосування стероїдів у дітей з РСР знаходяться в стадії досліджень і остаточно не опрацьовані.

Показами для застосування кортикостероїдів є:

- $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$,
- альвеолярно-артеріальний градієнт більший 35 mmHg.

Дози препарату і можливі режими застосування:

1) преднізолон (або метилпреднізолон натрію) у дні з 1 по 5 - 1мг/кг х 2 рази на добу; з 6 по 10 – 0,5 мг/кг х 2 раз на добу; з 11 по 18 – 0,5 мг/кг х 1 раз на добу;

3) метилпреднізолон (внутрішньовенний) з 1 по 5 день 1мг/кг кожні 6 годин; з 6 по 9 день по 1мг/кг 2 рази на добу; з 10 та 11 день 0,5мг/кг 2 рази на добу; з 12 по 16 день 1 мг/кг один раз на добу.

Кандидозна інфекція.

Епідеміологія.

Найчастіша грибова інфекція у ВІЛ-інфікованих дітей.

Форми:

- Локальні
 - молочниця та пелюшковий дерматит зустрічаються у 50-85% ВІЛ-інфікованих дітей
- Кандидозний езофагіт
 - визначається у 12-16% дітей молодших 13 років зі СНІДом

Фактори ризику розвитку кандидозу:

- низький вміст CD4+ (менше 100/мм3);
- високе вірусне навантаження;
- нейтропенія (менше 500/мм3);
- вказані фактори мають особливе значення, якщо мають велику тривалість.

Дисемінований кандидоз, відносно рідко, зустрічається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів,

- гриби роду *Candida* можуть дисемінувати зі стравоходу;
- ризик дисемінації збільшується при ко-інфекції HSV або CMV;
- фунгемія спостерігається у 12% ВІЛ-інфікованих дітей, в яких має місце тривала катетеризація вен (для парентерального харчування або введення антибіотиків).

В біля 50% ВІЛ-інфікованих дітей фунгемія спричинюється іншими ніж *Candida albicans* видами грибів роду *Candida*: *C.*, *tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C.*, *parapsilosis*, *C.*, *glabrata*, *C.*, *krusei*, *C.*, *dubliniensis*.

Велика кількість дітей, в яких розвинулася фунгемія отримували орально системні протигрибкові препарати з групи азолів (кетоконазол або флуконазол) із метою лікування орального або езофагеального кандидозу

У випадку пізнього встановлення діагнозу загальна летальність може перевищувати 90%.

Раннє виявлення та лікування кандидемії зменшує летальність.

Клінічні прояви

Локальні

- Орофарингеальний кандидоз
 - Псевдомембранозна форма (молочниця)
 - Пухкі нашарування білого кольору
 - Після зняття залишаються ерозії
 - Еритематозна (атрофічна) форма

- Плоскі еритематозні ураження на поверхні слизових
- Характерний біль
- Гіперпластична (гіпертрофічна) форма
 - Бляшки, що підвищуються над поверхнею слизової
 - Не знімаються
 - Розташовані в типових випадках на нижній поверхні язика, піднебінні, слизовій оболонці щік
- Ангулярний хейліт
 - Червоні тріщини в кутах рота

Локально-інвазивні

- Кандидоз стравоходу
 - Болі за грудиною, порушення ковтання
 - Болі можуть бути настільки інтенсивними, що призводять до відмови від ентерального вживання їжі, води
 - У дітей часто спостерігається нудота та блювота
 - Не завжди супроводжується орофарингеальним кандидозом

Дисеміновані (генералізовані)

- Ураження різних органів та систем, системні прояви та локальні ураження
- Гарячка у ВІЛ-інфікованої дитини з прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції, із центральним венозним катетером є найчастішим проявом кандидемії.
- Кандидоз нирок може мати прояви у вигляді кандидурії, на УЗД дослідженні визначаються ураження ниркової паренхіми без інших ознак притаманним захворюванням нирок
- Системна кандидемія може призводити до ендогенного ендoftальміту, тому обстеження очей oftальмологом необхідно проводити дітям із кандидемією.

Діагностика.

Орофарингеальний кандидоз

- Клінічні прояви
- Підтвердження діагнозу (у випадках складних для діагностики, не ефективності емпіричної терапії)
 - Пряма мікроскопія матеріалу з вогнищ інфекції
 - Визначення вегетативних (міцеліальних форм)
 - Морфологія уражень
 - Культивування матеріалу з вогнищ інфекції на поживних середовищах.

Кандидоз стравоходу

- Рентгенографія з контрастуванням барієм (вигляд “булижної мостової”)
- Фіброезофагоскопія
 - Візуально визначаються бляшки білого кольору, гіперемія, виразки.

- Пряма мікроскопія матеріалу з вогнищ інфекції
 - Визначення вегетативних (міцеліальних форм)
 - Морфологія уражень
- Культивування матеріалу з вогнищ інфекції на поживних середовищах

Дисемінований кандидоз

- Культивування крові з вогнищ інфекції на поживних середовищах
- Відповідно до клінічних ознак ураження внутрішніх органів
 - УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідне сканування кісток (при підозрі на остеомієліт)
 - Біопсія (при можливості, сприятливому співвідношенні ризик/користь)
 - Визначення вегетативних (міцеліальних форм)
 - Морфологія уражень.

Лікування.

Орофарингеальний кандидоз.

- Перші, неускладнені епізоди захворювання – місцева терапія:
 - льодяники з клотримазолом
 - по 10 мг 4-5 разів на день розсмоктувати у роті протягом 14 днів.
 - резистентність може розвиватися внаслідок як попереднього використання клотримазолу, або інших препаратів із групи азолів
 - розвиток резистентності призводить до рефрактерного перебігу кандидозу
 - полієни для орального вживання (ністатин).
- Системна терапія з використанням одного з азольних препаратів для орального застосування (флуконазолу, кетоконазолу або ітраконазолу):
 - оральний флуконазол є більш ефективний ніж суспензія ністатину для початкового лікування орофарингеального кандидозу у дітей раннього віку, його простіше застосовувати у дітей ніж інші різновиди місцевої терапії
 - препаратом вибору для дітей є оральна форма флуконазолу у вигляді сиропу (Мікомакс)
- Відсутність ефекту від місцевої терапії:
 - оральний флуконазол 3-6 мг/кг, призначається протягом 7-14 днів
 - внутрішньовенний амфотерицин В (0,3-0,5 мг/кг/добу) є останнім можливим препаратом, який використовується для лікування пацієнтів з важким, рефракторним орофарингеальним кандидозом.

Кандидозний езофагіт:

- флуконазол у дозі 6 мг/кг одноразово у перший день, потім 3-6 мг/кг один раз на день протягом 14-21 дня

- низькі дози амфотерицину В, який вводиться внутрішньовенно ($0,3 \text{ мг/кг/добу}$) протягом мінімум 7 днів є ефективними й можуть використовуватися у випадках рефракторних до іншої терапії.

Дисемінований кандидоз:

- при підозрі на розвиток у ВІЛ-інфікованої дитини катетерної фунгемії катетер слід видалити, якщо це можливо виходячи з клінічної ситуації, або замінити його
- традиційний Амфотерицин В є препаратом вибору в більшості випадків дисемінованого кандидозу у дітей. Дози амфотерицину В варіюють від $0,5$ до $1,5 \text{ мг/кг/на добу}$
- при кандидемії лікування слід продовжувати протягом 2-3 тижнів є моменту отримання останньої позитивної гемокультури та зникнення проявів захворювання. Хворим із персистуючою, незважаючи на лікування, кандидемією слід проводити пошук вогнищ інфікування у внутрішніх органах (ехокардіографію, УЗД нирок, УЗД органів черевної порожнини)
- флуконазол може використовуватися як альтернатива амфотерицину В для лікування дисемінованого кандидозу у стабільних хворих, таких як неускладнена кандидемія, які нещодавно не отримували терапію азолами
- необхідно використання вищих доз
- в якості альтернативи можливе початкове лікування амфотерицином В, з подальшим обережним переведенням пацієнта на лікування флуконазолом, який хворий отримує до закінчення курсу
- лікування флуконазолом не повинно проводитися хворим, в яких не встановлена видова належність збудника, тому, що такі види як *C. krusei* та *C. glabrata* є резистентними до флуконазолу.

Криптококоз.

Епідеміологія.

- Зустрічається у 1% ВІЛ-інфікованих дітей
- Найчастіше у віці 6-12 років
- У дітей з важкою імуносупресією

Клінічні прояви.

Менінгоенцефаліт – найчастіший прояв

- Початок
 - торпідний (протягом тижня – декількох тижнів)
 - гарячка
 - головний біль
 - порушення свідомості
 - частіше зустрічається в США
 - гострий (протягом декількох днів)
 - позитивні менінгеальні симптоми (у 70%)
 - судоми (у 40%)
 - вогнищеві неврологічні прояви (у 20%).

Ураження шкіри

- мають вторинний характер при дисемінованому процесі
- подібні до контагіозного моллюска або до флегмони
- найчастіше реєструються як перший прояв захворювання у Африканських дітей

Ізольоване ураження легень

- рецидивуюча гарячка невідомого походження
- кашель із скудним харкотинням
- збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів
- вогнищеві або дифузні легеневі інфільтрати
- єдиним проявом можуть бути легеневі інфільтрати, які випадково виявляються на рентгенограмі.

Діагностика.

Ураження ЦНС.

Показники ліквору – цитоз, рівні глюкози, білку у більшості хворих є нормальними.

Єдиним зміненим показником, який виявляється при люмбальній пункції може бути підвищений внутрішньочерепний тиск.

На КТ головного мозку виявляються неспецифічні зміни:

- підвищення внутрішньочерепного тиску
- гідроцефалія
- вогнищеві зміни (особливо в базальних гангліях).

Інформативним є пряма мікроскопія ліквору забарвленого тушшю.

Визначення антигену криптококу в лікворі методом латекс-аглютинації:

- є інформативною методикою
- дозволяє оцінити ефективність лікування
- при ефективному лікуванні кількість антигену зменшується
- при відсутності ефекту зберігаються високі рівні антигену
- при рецидиві кількість антигену підвищується
- може бути хибно негативним у випадках:
 - високої концентрації антигену (ефект прозони)
 - низької концентрації антигену
 - розвитку захворювання спричиненого безкапсульними штамми збудника
 - виділення збудника в чистій культурі.

Виділення збудника в чистій культурі з різних субстратів:

- ліквору
- бронхоальвеолярного лаважу.

Лікування.

Без лікування захворювання є фатальним.

Не сьогоднішній день відсутні контрольовані дослідження з оцінки ефективності лікування криптококозу у дітей.

- Амфотерицин В в дозі 0,7-1,5 мг/кг/добу (в середньому 1 мг/кг/добу) внутрішньовенно в поєднанні з флуцитозином по 25 мг/кг х 4 рази на добу.
- Лікування триває до зникнення гострих проявів хвороби (щонайменше 2 тижні).
- Враховуючи, що використання амфотерицину В та флуцитозину пов'язано з численними побічними явищами, після покращення можливий перехід на лікування хворого флуконазолом в дозі 5-6 мг/кг х 2 рази на добу внутрішньовенно або внутрішньо.
- Флуконазол застосовується мінімум 8 тижнів або доти доки культури ліквору не будуть стабільно негативними.
- В подальшому рекомендована тривала (пожиттєва) підтримуюча терапія з метою попередження рецидиву - препарат вибору флуконазол у дозі 3 мг/кг х 1 раз на добу.
- У випадку неефективності системної терапії амфотерицином В та флуцитозином можливе інтратекальне або інтравентрикулярне введення амфотерицину В.
- Перед призначенням інтратекального введення амфотерицину В лікар має чітко усвідомлювати, що ця процедура є небезпечною.

Ураження легень легкої та середньої важкості:

- Флуконазол в дозі 5-6 мг/кг х 2 рази на добу внутрішньовенно або внутрішньо протягом мінімум 8 тижнів або доти доки на рентгенограмі не будуть визначені чіткі позитивні зміни.
- В подальшому рекомендована тривала (пожиттєва) підтримуюча терапія з метою попередження рецидиву флуконазолом у дозі 3 мг/кг х 1 раз на добу.
- Дані про контрольовані дослідження, які би вказували на безпечність відміни флуконазолу, який застосовується з профілактичною метою у дітей на ВААРТ з імунологічною ремісією відсутні.

Гістоплазмоз.

Епідеміологія.

В розвинених країнах частота дисемінованого гістоплазмозу у ВІЛ-інфікованих дітей складає 0,4%.

В країнах з обмеженими ресурсами частота захворювання досягає 3,8%.

Клінічні прояви.

Неспецифічні прояви:

- тривала гарячка
- втрата маси тіла.

Ураження легень:

- непродуктивний кашель
- вогнищеві ураження
- інтерстиційні ураження (у дітей зустрічаються рідко).

Ураження ЦНС:

- менінгіт

- вогнищеві ураження (енцефаліт).

Гепатоспленомегалія (89%)

Ураження шкіри:

- еритематозні
- вузликові.

Ураження кровотворної системи:

- анемія
- тромбоцитопенія
- панцитопенія
- підвищення трансаміназ.

Діагностика.

Виділення мікроорганізму в чистій культурі:

- повільний ріст (до 6 тижнів)

Визначення полісахаридного антигену (ІФА):

- швидкий, чутливий, специфічний метод;
- матеріал:
 - сеча
 - бронхоальвеолярна рідина
 - сироватка
- чутливість визначення антигену в сечі є більшою ніж у крові;
- найвища чутливість при:
 - дисемінованій хворобі
 - гострій легеневій інфекції;
- концентрація антигену є показником ефективності лікування:
 - зменшується до зникнення при успішному лікуванні
 - відсутність зменшення вказує на невдачу лікування
 - наростання після зменшення вказує на рецидив;
- можливі перехресні реакції з бластомікозом, паракокцидіомікозом та інфекції, спричиненої *Penicillium marneffe*.

Визначення сироваткових антитіл до збудника є малоінформативним:

- є позитивними у більшості хворих
- у хворих із важкою імуносупресією не визначаються, не зважаючи на прогресування інфекції
- динаміка змін концентрації не дозволяє оцінювати ефективність лікування.

Діагностика уражень ЦНС є складною:

- виділення збудника з ліквору у 20-60% хворих
- визначення антигену в лікворі у 40-70%
- визначення антитіл у лікворі у 70-90%.

Лікування.

Без лікування перебіг захворювання є летальним.

Ітраконазол (капсули):

- добова доза 6-8 мг/кг внутрішньо протягом 3-12 місяців
- ефективний при легких формах захворювання.

Високі дози флуконазолу:

- добова доза 10-12 мг/кг у два введення (внутрішньовенно)
- ефективний при легких формах захворювання
- за ефективністю поступається ітраконазолу
- часто спостерігається формування резистентності.

Амфотерицин В:

- добова доза 1 мг/кг протягом 4-6 тижнів із подальшою тривалою супресивною терапією ітраконазолом
- у випадку ураження нервової системи препарат призначається протягом 12-16 тижнів
- найбільш ефективний з доступних в Україні препаратів
- використовується при важких формах хвороби.

Кокцидіоїдомікоз.

Епідеміологія.

Ендемічний у Північно-західних штатах США, північній Мексиці, Центральній та південній Америці.

Дані про захворюваність в Україні відсутні.

Клінічні прояви.

Захворювання має підгострий перебіг.

Неспецифічні ознаки:

- гарячка, озноб
- втрата маси тіла
- лімфаденопатія.

Симптоми ураження легень:

- дихальна недостатність
- болі в груді
- на рентгенограмі:
 - двобічні ретикулоендотеліальні інфільтрати
 - вогнищеві вузлуваті тіні
 - булли.

Ознаки дисемінованого ураження:

- ураження ЦНС
 - головний біль
 - позитивні менінгеальні симптоми;
- ураження кісток, суглобів;
- ураження шкіри:
 - плямисто-папульозна висипка
 - вузлувата еритема
 - багато формна еритема.

Діагностика.

Пряма мікроскопія та культивування матеріалу:

- бронхоальвеолярний лаваж
- ліквор

- біоптати шкіри.

Визначення специфічних антитіл:

- наявність у сироватці специфічних IgM вказує на гостру інфекцію
- специфічні IgG з'являються протягом перших декількох місяців
- титри, більші ніж 1:16-1:32 вказують на дисеміноване захворювання, за винятком ізольованого менінгіту.

Лікування.

Данні, що до лікування кокцидіодомікозу у ВІЛ-інфікованих дітей обмежені. У хворих із важкими та середньоважкими формами препарат вибору амфотерицин В в дозі 0,5-1,0 мг/кг:

- препарат призначається до чітких ознак покращення
- звичайно необхідно декілька тижнів лікування
- після досягнення ремісії необхідне тривале (пожиттєве) застосування флуконазолу з профілактичною метою.

Стабільним хворим із легкими формами хвороби можливе призначення флуконазолу в дозі 5-6 мг/кг х 2 рази на добу внутрішньо або внутрішньовенно.

Хворим з ураженням ЦНС призначається флуконазол у дозі 5-6 мг/кг х 2 рази на добу внутрішньовенно:

- при недостатній ефективності розглядається можливість внутрішньовенного застосування амфотерицину В в поєднанні з інтратекальним його введенням.

Дані про контрольовані дослідження, які би вказували на безпечність відміни флуконазолу, який застосовується з профілактичною метою у дітей на ВААРТ з імунологічною ремісією відсутні.

Література.

1. Bartlett J.G. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment (January 2005).— Johns Hopkins University.— 2005.— 80p.
2. Benson C.A., Kaplan J.E., Masur H., et al. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents (Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America).
3. Bye M.R., Cairns-Bazarian A.M., Ewig J.M. Markedly reduced mortality associated with corticosteroid therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children with acquired immune deficiency syndrome // Arch Pediatr Adolesc Med.— 1994.— V.148.— P.638–641.
4. Chiou C.C., Groll A.H., Mavrogiorgos N. et al. Esophageal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy // Pediatr Infect Dis J.— 2002.— V.21.— P.388–392.
5. Fichtenbaum C.J., Koletar S., Yiannoutsos C., et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection // Clin Infect Dis.— 2000.— V.30.— P.749–756.

6. Galgiani J.N., Ampel N.M., Catanzaro A., et al. Practice guidelines for treatment of coccidioidomycosis // Clin Infect Dis.– 2000.– V.30.– 658–661.
7. Goins RA, Ascher D, Waecker N, et al. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for treatment of oral candidiasis in infants // Pediatr Infect Dis J.– 2002.– V.21.– P.1165–1167.
8. Gonzalez C.E., Shetty D., Lewis L.L. et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected children // Pediatr Infect Dis J. – 1996.– V.15.– P.796–800.
9. Gumbo T., Kadzirange G., Mielke J. et al. Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in African children with acquired immunodeficiency syndrome // Pediatr Infect Dis J.– 2002.– V.21.– P.54–56.
10. Kaplan J.E., Hanson D.L., Navin T.R., et al. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus–infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis // J Infect Dis.– 1998.– V.178.– P.1126–1132.
11. Stringer J.R., Beard C.B., Miller R.F., Wakefield A.E. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans // Emerging Infect Dis.– 2002.– N8.– P.891–896.

Паразитарні інфекції у дітей з ВІЛ/СНІД.

Токсоплазмоз.

Токсоплазмоз – уроджена або набута протозойна зоонозна інфекція, яка характеризується багатосимптомністю проявів.

Toxoplasma gondii – найпростіші з облігатним внутрішньоклітинним паразитуванням. Природними (проміжними) хазяєвами є багато ссавців, в тому числі і свійські тварини, птахи, а також людина. Дефінітивними (кінцевими) хазяєвами – представники сімейства котячих.

Діти, у більшості випадків, заражаються *Toxoplasma gondii* внутрішньоутробно, при виникненні первинної інфекції у вагітної жінки. В рідких випадках внутрішньоутробне зараження відбувається в результаті реактивації латентної інфекції у матері. У дітей старшого віку зараження відбувається при вживанні термічно недостатньо обробленого м'яса, при заковтуванні ооцист із забрудненою водою або їжею, а також при контакті з інфікованими кішками.

Можливо також інфікування токсоплазмозом при переливанні крові, пересадці органів. Уроджена інфекція є менш частою (2-6%), але протікає із серйозними наслідками (гідроцефалія, мікрофтальмія, сліпота, глухота), якщо мати первинно інфікована в першому триместрі вагітності. Якщо інфікування відбулося в останньому триместрі, що трапляється частіше (81%), клінічна картина може бути варіабельною: за відсутності яких-небудь клінічних проявів до тяжких форм.

Ураження ЦНС проявляються гідроцефалією, мікроцефалією, хоріоретинітом, внутрішньомозковими кальцифікатами, судомним синдромом. При розвитковій генералізованій формі, окрім ураження ЦНС,

спостерігаються лімфоаденопатія, макулопапульозний висип, гепатоспленомегалія, жовтяниця, гематологічні порушення (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія).

У більшості інфікованих дітей, які не мають симптомів інфекції на моменту народження, клініка розвивається пізніше впродовж кількох місяців чи років.

Набутий токсоплазмоз або реактивація раніше наявної латентної інфекції у дітей з імуносупресією протікає тяжко у вигляді генералізованої інфекції з виникненням енцефаліту, ретиніту, пневмонії, ураження серця, гепатиту, лімфоаденопатії. Розвиток енцефаліту супроводжується появою загальномоозкових симптомів і різноманітною вогнищевою симптоматикою. При ураженні спинного мозку виникає клініка енцефаломієліту.

Токсоплазмозова інфекція з ураженням ЦНС зустрічається не часто у ВІЛ-інфікованих дітей. Згідно опублікованих даних, частка токсоплазмозового енцефаліту у дітей становила менше 1% від всіх СНІД-індикаторних захворювань до застосування ВААРТ. Токсоплазмоз мозку з появою клінічних симптомів у дітей у віці від 1 місяця відноситься до СНІД-індикаторних захворювань.

Діагностика.

1. Всі ВІЛ-інфіковані вагітні жінки повинні бути протестовані на наявність токсоплазмозової інфекції (ІФА, ПЛР амніотичної рідини). Всі діти, народжені від матерів, які мали позитивну відповідь при серологічному обстеженні на токсоплазмоз, повинні бути обстежені на наявність токсоплазмозової інфекції.
2. Всім дітям зі знов виявленими неврологічними симптомами необхідно виключити токсоплазмозовий енцефаліт.
3. При дослідженні ліквору в 20-30% випадків зміни не визначаються, однак може бути плеоцитоз до 100-300 лейкоцитів в мл³ і висока концентрація білка (10-20 г/л).
4. Лабораторним підтвердженням токсоплазмозової інфекції є:
 - а) виявлення токсоплазм в забарвлених мазках крові, сечі, ліквору, біопсійного матеріалу;
 - б) виявлення специфічних антитіл IgM, IgA, IgE в сироватці крові у дітей перших 6 місяців життя або IgG у дітей до 12 місяців і старше. У 20-30% дітей з уродженим токсоплазмозом IgM і IgA не виявляються;
 - в) виявлення ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЛР із біологічних рідин (кров, ліквор). Дослідження ліквору методом ПЛР на *Toxoplasma gondii* має 50% чутливості і > 96% специфічності.
 - г) виявлення декількох білатеральних кільцеподібних вогнищ підвищеної щільності, які звично розташовані в базальних гангліях і на межі білої і сірої речовини великих півкуль. КТ і МРТ головного мозку мають визначальне значення в діагностиці токсоплазмозового енцефаліту.
5. Обов'язковий огляд окуліста для виключення хоріоретиніту.

Диференціальний діагноз.

Уроджений токсоплазмоз диференціюють з гемолітичною хворобою новонароджених, сепсисом, уродженою цитомегалією, герпетичною інфекцією, сифілісом, внутрішньочерепною мозковою травмою та іншими захворюваннями.

Уроджений токсоплазмоз необхідно диференціювати з енцефалітами іншої етіології, Епштейн-Барр вірусною інфекцією, лімфогранулематозом, туберкульозом, ВІЛ-енцефалопатією, прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією, тощо (див.таблицю Ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції в розділі бактеріальний менінгіт).

Лікування.

Терапія показана всім інфікованим новонародженим без урахування наявності чи відсутності симптомів захворювання на момент народження і дітям будь-якого віку, які мають клінічні прояви токсоплазмозу. Етіотропне лікування проводиться з використанням комбінації піриметаміну і сульфадіазину, одночасно призначається лейковорин (фолієва кислота), який попереджає кістково-мозкову токсичність піриметаміну.

1. При лікуванні уродженого токсоплазмозу призначають:

- a. піриметамін в дозі насичення 2 мг/кг/добу (максимум 50 мг) один раз на день, всередину, впродовж 2-х днів, потім в підтримуючій дозі 1 мг/кг/добу (максимум 25 мг) один раз на день, впродовж 2-6 місяців. Потім доза 1 мг/кг/добу дається 3 рази на тиждень;
- b. сульфадіазин 100 мг/кг/добу, всередину в 2 прийоми.
- c. лейковорин в разовій дозі 5-10 мг 3 рази на тиждень.
- d. Лікування триває 1 рік. В зв'язку з можливою кістково-мозковою токсичністю піриметаміну контроль загального аналізу крові повинен проводитися 1 раз на тиждень, коли дитина отримує піриметамін щоденно та 1 раз на місяць, коли піриметамін дається тричі на тиждень.

2. При лікуванні набутого токсоплазмозу призначають:

- піриметамін в дозі насичення 2 мг/кг/добу (максимум 50 мг) один раз на день, впродовж 3-х днів, потім в підтримуючій дозі 1 мг/кг/добу (максимум 25 мг) один раз на день;
- сульфадіазин 100-200 мг/кг/доба, в 4 прийоми;
- лейковорин 10-20 мг на день.

Лікування триває 6 тижнів до повного зникнення клінічних проявів і змін на КТ. Більш тривалий курс терапії можливий у випадку недостатнього ефекту після 6 тижнів лікування.

Альтернативна схема (при наявності гіперчутливості до сульфадіазину):

- піриметаміну + лейковорин + кліндаміцин 20 – 30 мг/кг/доб всередину (максимальна разова доза 600 мг) в 4 прийоми.
- триметоприм в дозі 15-20 мг/кг/доб і сульфаметоксазол 75-100 мг/кг/доб внутрішньовенно або всередину, в 3-4 прийоми впродовж 4 тижнів є недостатньо вивченою у дітей, але можлива до застосування.

- дітям з проявами енцефаліту і високим рівнем білка в лікворі (10г/л) показано призначення дексаметазону або преднізолону (в дозі по преднізолону 1-2 мг/кг/доб).

По закінченні гострої стадії захворювання дитині призначається ВААРТ.

Первинна профілактика.

Первинна профілактика триметопримом-сульфаметоксазолом, яка призначається для профілактики пневмоцистної пневмонії, також захищає від токсоплазмозу.

Вторинна профілактика.

Проводиться триметопримом-сульфаметоксазолом за схемою вторинної профілактики пневмоцистної пневмонії.

Криптоспоридіоз.

Cryptosporidium (*Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium meleagridis*) - облигатний внутрішньоклітинний паразит, реплікація якого відбувається в клітинах епітелію травного тракту і дихальних шляхів хребетних. Весь життєвий цикл криптоспоридій протікає в організмі одного хазяїна.

Основний **механізм передачі** інфекції – фекально-оральний, спалахи часто виникають в яслах і дитячих садах. Інфікуюча доза збудника низька, при цьому висока стійкість до дії дезінфектантів, що пояснює широке поширення інфекції.

Клініка криптоспоридіальної інфекції коливається від нетяжкої діареї, що протікає протягом 1-2 тижнів із самовилікуванням у пацієнтів без імуносупресії, до тяжкого ентериту впродовж кількох місяців, у дітей з тяжкою імуносупресією.

Основними клінічними проявами хвороби є рясне водянисте випорожнення, без домішок крові, біль в животі, спрага, нудота, блювання, втрата апетиту і маси тіла, інколи, підвищення температури тіла, синдром мальабсорбції.

Хронічна діарея може бути як безперервною, так і з рецидивами, період ремісії може тривати до одного місяця.

У хворих з тяжким імунodefіцитом криптоспоридії мігрують та здатні вражати біліарний тракт з розвитком холангіту (склерозуючий холангіт) і холециститу; описані випадки ураження легень і генералізованої інфекції. Криптоспоридіоз з діареєю тривалістю більше 1 місяця відноситься до числа СНІД-індикаторних захворювань.

Діагностика.

1. При мікроскопії мазків кала (не менше 3-х), виявляють ооцисти криптоспоридій. Ооцисти також можуть бути виявлені в жовчі, блювотних масах, мокротинні.
2. При проведенні РІФ виявляється антиген паразиту у випорожненні.
3. Виявлення паразитів в біоптатах слизової кишкови́ка.
4. Особливістю копрологічного дослідження є відсутність лейкоцитів і еритроцитів.

Диференціальний діагноз.

Проводиться з іншими кишковими захворюваннями, викликаними *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Mycobacterium avium*, *Clostridium difficile*, *Isospora belli*, *Microsporidia*, *Cytomegalovirus*, а також з побічною дією лікарських препаратів.

Лікування.

1. Ефективних засобів етіотропного лікування криптоспоридіозу у ВІЛ-інфікованих дітей немає. Вилікувати криптоспоридіоз у дітей з імуносупресією дозволяє тільки відновлення імунної системи за допомогою ВААРТ.
2. Патогенетична терапія включає оральну або парентеральну регідrataцію, протидіарейні препарати (лоперамід), дієту (детальніше дивись Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, розділ секреторних інфекційних діарей).
3. Антибактеріальна терапія (група макролідів) покращує клінічний стан і зменшує екскрецію ооцист з калом. Призначають азитроміцин в дозі 10 мг/кг/доб однократно в перший день і потім 5 мг/кг на добу впродовж 4 тижнів. Можуть бути використані також спіраміцин, кларитроміцин.

Профілактика.

Самим ефективним способом профілактики криптоспоридіозу є попередження розвитку імунodefіциту. Специфічна медикаментозна профілактика - не рекомендується.

Мікроспоридіоз.

Microsporidia – внутрішньоклітинні споруутворюючі паразити. Інфікування відбувається фекально-оральним, повітряно-крапельним і контактними шляхами. Найбільш часто захворювання у хворих на СНІД викликає *Enterocytozoon bienusi*.

Клінічно захворювання проявляється гострою або хронічною водянистою діареєю, спастичним болем в животі, нудотою, блюванням, втратою маси тіла, синдромом мальабсорбції, можливе також ураження жовчовивідних шляхів. Деякі представники *Encephalitozoonidae* можуть викликати дисеміновані форми захворювання. Спочатку з'являється діарея, а потім приєднуються ураження сечовивідних, дихальних шляхів і придаткових пазух. В результаті цього розвиваються кератокон'юнктивіт, бронхіоліт, синусит, нефрит, уретрит, гепатит, перитоніт, можливо ураження ЦНС.

Діагностика.

Мікроскопія мазків кала при забарвленні їх трихромом і калькофлуором виявляє наявність паразитів.

Диференціальна діагностика.

Дивись диференціальний діагноз криптоспоридіозу.

Лікування.

1. Відновлення імунної системи шляхом призначення ВААРТ найбільш ефективно для лікування дітей з тяжкою імуносупресією від

мікроспоридіозу. У ВІЛ- інфікованих дітей без імуносупресії видужання настає через 1-2 тижні після призначення патогенетичної терапії.

2. Патогенетична терапія включає оральну або парентеральну регідrataцію, протидіарейні препарати (лоперамід), дієту (детальніше дивись Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, розділ секреторних інфекційних діарей).
3. Специфічна терапія проводиться альбендазолом – для пацієнтів з вагою < 60 кг разова доза 7,5 мг/кг двічі на день, всередину; максимальна доза 400 мг два рази на день. Курс лікування – 4 тижні. Альбендазол ефективний тільки у відношенні *Enccephalitozoon intestinalis*.
4. Фумагиллін, призначений в дозі 20мг/кг всередину 3 рази на день щоденно впродовж 14 днів, ефективний, якщо збудником є *Enterocytozoon bienusi*. У випадку застосування фумагилліну необхідний контроль загального аналізу крові, оскільки можливі побічні ефекти у вигляді нейтропенії і тромбоцитопенії.
5. При ураженні очей застосовуються очні краплі - Фумідил В.

Профілактика.

Дивись криптоспоридіоз.

Ізоспороз.

Ізоспороз – протозойне антропонозне захворювання, збудником якого є внутрішньоклітинні простіші *Isospora belli*. Механізм зараження – фекально-оральний. Клінічна картина ізоспорозу схожа з кишковими проявами криптоспоридіальної інфекції. Ізоспороз з діареєю тривалістю більше 1 місяця відноситься до числа СНІД-індикаторних захворювань.

Діагностика.

Мікроскопія мазків кала (не менше 3-х раз) виявляє ізоспори.

Диференціальна діагностика.

Дивись диференціальний діагноз криптоспоридіозу.

Лікування.

1. Відновлення імунної системи шляхом призначення ВААРТ найбільш ефективно для вилікування дітей з тяжкою імуносупресією від ізоспорозу. У ВІЛ-інфікованих дітей без імуносупресії видужання настає через 1-2 тижні після призначення патогенетичної терапії.
2. Ізоспороз краще піддається протипаразитарній терапії, ніж криптоспоридіоз і мікроспоридіоз. Ефективний Триметоприм / сульфаметаксозол 5 мг/кг/доб по триметоприму, 3-4 рази на день, всередину, 2-4 тижні.

Альтернативна схема: піриметамін 1 мг/кг/добу (максимум 25 мг) один раз на день, всередину, впродовж 2-4 тижнів. Лейковорин (попереджає кістково-мозкову токсичність піриметаміну) призначається в разовій дозі 10-20 мг на день. Контроль загального аналізу крові повинен проводитися 1 раз на тиждень.

3. Патогенетична терапія включає оральну або парентеральну регідrataцію, протидіарейні препарати (лоперамід), дієту (детальніше дивись Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, розділ секреторних інфекційних діарей).

Профілактика.

Профілактика триметопримом-сульфаметоксазолом, яка призначається для профілактики пневмоцистної пневмонії, також захищає від ізоспорозу.

Амебіаз.

Амебіаз – інфекційне захворювання, що характеризується різноманітністю клінічних форм від безсимптомних у вигляді паразитозів до розвитку амебного коліту або ураження інших органів (печінка, легені, плевра, мозок, шкіра).

Збудник захворювання – дизентерійна амеба (*Entamoeba histolytica*). Джерелом інфекції є безсимптомний цистозит. Вегетативні форми, що виділяються хворим, епідемічного значення не мають. Механізм зараження фекально-оральний.

Клініка амебного коліту проявляється сильним спастичним болем в животі, рідким випорожненням з кров'ю і слизом, можливі тенезми. Початок захворювання може бути поступовим, але частіше гострим. Інттоксикація і порушення фізіологічних функцій організму при амебії звично виражені слабо. При виразковому ураженні кишки може розвинути її перфорація, перитоніт, кишкова кровотеча. Нечастою формою хвороби є амебний апендицит, що розвивається на тлі амебного коліту.

При дисемінованій інфекції частіше уражаються печінка і легені. При ураженні печінки спостерігається її стійке збільшення і болючість, ірадіація болю в плече, ключицю, підсилення болю при диханні. Ураження легень характеризується болем в області грудної клітки, підвищенням температури тіла, кашлем, нерідко з виділенням великої кількості гнійного мокротиння. Рідко виникають амебні абсцеси мозку та інших органів (шкіри, нирок, селезінки).

Діагностика.

1. Виявлення в нативному мазку фекалій, що зібрані негайно після випорожнення, (не менше 3-х зразків матеріалу) вегетативних і тканинних форм паразита – абсолютне підтвердження діагнозу.
2. Допоміжними методами діагностики можуть бути РНГА (діагностичний титр 1:256 і більше), РІФ (діагностичний титр не нижче 1:80), рентгенологічний, ультразвуковий методи і комп'ютерна томографія (при позакишковій локалізації процесу).

Диференціальний діагноз.

Проводиться із сальмонельозом, ієрсиніозом, шигельозом, хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини, НВК, гельмінтозами та ін. захворюваннями.

Лікування.

1. Етіотропна терапія проводиться метронідазол 30-40 мг/кг/доб в 3 прийоми впродовж 7-10 днів всередину або внутрішньовенно.

При дисемінованих формах внутрішньовенно!

2. Патогенетична терапія включає оральну або парентеральну регідrataцію, протидіарейні препарати (лоперамід), дієту (детальніше дивись Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, розділ інвазивних інфекційних діарей).

Профілактика.

Первинна і вторинна профілактика не проводиться.

Лямбліоз.

Інвазія тонкої кишки джгутиковими найпростішими – лямбліями, протікає безсимптомно або з явищами ентероколіту, холепатії, астенії; закінчується мимовільно, але може набувати хронічний перебіг з періодами загострення і ремісій.

Основним джерелом інфекції є людина, додатковим – мишоподібні гризуни, кішки, собаки.

Механізм зараження фекально-оральний.

Шляхи передачі – водний, харчовий і контактно-побутовий.

Лямбліоз у дітей частіше протікає з розвитком місцевого запального процесу в тонкій кишці.

Лямбліозний дуоденіт та ентерит не мають специфічних симптомів, проте окрім розріджувального випорожнення і болю в животі можуть відмічатися підвищена саливація, скрегіт зубів вночі, часто – нічний енурез.

Ентероколіт характеризується больовим синдромом різної інтенсивності з локалізацією в епігастрії, навколо пупка, втратою апетиту, метеоризмом, нестійким випорожненням або смердючим проносом з домішками слизу.

Із загальних проявів при лямбліозі частіше інших проявляється астенічний синдром – діти стають дратівними, з'являється головний біль, стомлюваність, порушується сон.

Діагностика.

Виявлення цист і/або вегетативних форм паразитів в нативному мазку фекалій.

Диференціальний діагноз.

Лямбліоз необхідно диференціювати з гастроентероколітами інфекційної і неінфекційної етіології, дискінезією жовчовивідних шляхів, діареєю, що пов'язана з прийомом антиретровірусних препаратів.

Лікування.

1. Метронідазол 15 мг/кг/день, всередину в 3 прийоми або фуразолідон 6-8 мг/кг/доб, всередину в 4 прийоми. Курс лікування 10 днів.
2. Дієта з обмеженням вуглеводів і молочних продуктів.
3. Симптоматична терапія.

Профілактика.

Первинна і вторинна профілактика не проводиться.

Література.

1. Джон Бартлет, Джоел Галлант. Клинические аспекты ВИЧ инфекции. - 2003.
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. - 2004- [http:// www.aidsinfo.nih.gov/duidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines)
3. Протоколи ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
4. Stephen L. Zeichner, Jennifer S. Read Textbook of pediatric HIV care. Cambridge University Press 2005.
5. Hal B. Jenson, Robert S. Baltimore. Pediatric infectious diseases: principles and practice. 2002.
6. Богадельников И.В., Лобода М.В. Справочник по инфекционным болезням у детей. – Симферополь – Киев 2004
7. Богадельников И.В. Дифференциальный диагноз важнейших инфекционных болезней у детей. – Симферополь, 2002.
8. Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. – К., 2004.
9. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія». – К., 2005.

ВІЛ-енцефалопатія та інші неврологічні прояви ВІЛ інфекції.

Нервова система є однією з мішеней ВІЛ інфекції.

Клінічні ознаки ураження нервової системи частіше зустрічаються у дітей ніж у дорослих (16% і 5% відповідно), серед дітей - у віці до 2-ох років частота неврологічних проявів сягає 66-75%.

Класифікація уражень нервової системи у дітей з ВІЛ-інфекцією:

- ВІЛ-енцефалопатія
- опортуністичні інфекції центральної нервової системи
- новоутворення
- цереброваскулярні хвороби
- ураження нервової системи в наслідок дії АРВ препаратів.

ВІЛ-енцефалопатія.

Синдром ураження нервової системи, що виникає в наслідок безпосередньої руйнівної дії ВІЛ на центральну нервову систему і проявляється у формі емоційних, когнітивних, рухомих, мовних порушень, негативних змін в здатності до навчання, опануванні навиків, поведінці.

Аналіз світового досвіду свідчить, що на початку епідемії ВІЛ-інфекції у 50-90 % дітей спостерігались важкі неврологічні прояви, пов'язані з розвитком ВІЛ-енцефалопатії.

Розширення доступу до АРВ терапії зменшило ризик ускладнень із боку нервової системи до 16-23% (*J AIDS Hum Retroviral* 1997;14:442-50).

Однак, не всі антиретровірусні препарати здатні проходити гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до створення окремого резервуару ВІЛ в організмі.

Клінічні прояви ВІЛ-енцефалопатії є ознакою СНІДу, найбільш важкий її перебіг притаманний дітям раннього віку, які отримали інфекцію вертикальним шляхом. (*Am J Dis Child* 1988;142:1).

Важкість клінічних проявів ВІЛ-енцефалопатії у дитини залежить від:

- стадії хвороби, імунного статусу, рівня вірусного навантаження у матері
- строків реалізації і темпів прогресування ВІЛ-інфекції в дитини.

Варіанти перебігу та клінічні прояви ВІЛ-енцефалопатії надані в таблиці 1.

Клінічні варіанти та ознаки ВІЛ-енцефалопатії у дітей.

Таблиця 1

Прогресуюча енцефалопатія.	
<i>Підгострий тип</i>	<i>«Плато» тип</i>
Втрата раніше придбаних навиків: мовних, моторних	Придбані навики не втрачаються, але подальший розвиток дитини - значно уповільнено
Прогресуючі рухомі порушення (зазвичай симетричні): · порушення тонкої моторики · порушення грубої моторики · у дітей раннього віку - спастична тетраплегія або м'язова гіпотонія · у старших дітей - спастична диплегія або м'язова гіпотонія · порушення жування, ковтання · дизартрія · окуломоторні дисфункції (ністагм, страбізм) · парез лицевого нерву	Рухомі дисфункції (не прогресуючі в часі та проявах), частіше спастична диплегія
Придбана мікроцефалія	Придбана мікроцефалія
Соціальна дезадаптація, апатія, деменція	
Втрата когнітивних функцій, деменція	Затримка темпів когнітивного розвитку корелює із затримкою росту голови (мозку)
Пірамідна недостатність	
Екстра пірамідна недостатність (брадикінезія, чутлива до L-допа)	
Мозочкові порушення (атаксія, тремор, порушення ходи, тощо)	
Судоми, розвиваються 16-18% дітей, в більшості фебрильного характеру, по типу інфантильних міоклоній	

Швидкий розвиток клінічних ознак (1-2 тижні), рідше – повільний	Повільний розвиток клінічних ознак
Статична енцефалопатія.	
Затримка психомоторного розвитку без ознак прогресу (стабільний дефіцит)	
Придбані навички не втрачаються, подальший розвиток дитини продовжується, але уповільнено	
Стабільно низький коефіцієнт інтелекту	
Рухомі порушення, без ознак прогресування	
Етіологічні чинники : безпосередня дія ВІЛ, внутрішньоутробна експозиція токсичних речовин, наркотиків, алкоголю, недоношеність, ускладнення перинатального періоду, порушення харчування, метаболічні, ендокринні, для старших дітей – психоціальні умови.	

Діагностика.

Специфічних діагностичних маркерів ВІЛ-енцефалопатії не існує. Діагноз базується на анамнестичних та фізикальних даних. Всі діти, які народжені ВІЛ позитивними жінками, до встановлення остаточного інфекційного статусу, а також ВІЛ-інфіковані діти потребують проведення систематичного моніторингу фізичного, моторного, нервово-психічного та розумового розвитку за участю невролога, психіатра, психолога, логопеда, педагога згідно стандартів для дітей різних вікових груп.

Додаткові методи дослідження нервової системи при підозрі на розвиток ВІЛ-енцефалопатії.

1. Комп'ютерна томографія головного мозку/ магнітно резонансна томографія головного мозку. Найбільш типовими змінами, що вказують на користь діагнозу ВІЛ-енцефалопатія є:

- атрофія мозку/ мозочку
- вентрикулоділяція
- вогнищеві зміни у білій речовині головного мозку
- вогнища запалення в базальних гангліях.

2. Дослідження спинномозкової рідини. Часто-густо в дитини спостерігається нормальний ліквор. Зміни ліквору, притаманні ВІЛ-енцефалопатії, можуть супроводжуватись наступними ознаками:

- збільшення вмісту білка (білково-клітинна дисоціація)
- помірний лімфоцитарний плеоцитоз.

Для підтвердження діагнозу доцільним є визначення кількості РНК ВІЛ в спинномозковій рідині.

3. Дослідження з метою виключення опортуністичних інфекцій (таблиця 4 даного розділу).

4. Електроенцефалографія:

- можуть зустрічатись вогнища патологічного збудження мозку.

Лікування ВІЛ енцефалопатії.

1. Антиретровірусна терапія.

Антиретровірусні препарати, які здатні проходити гематоенцефалічний бар'єр і накопичуватись в центральній нервовій системі наведені в таблиці 2.

Антиретровірусна терапія ВІЛ-енцефалопатії.

Таблиця 2

Інгібітори зворотної транскриптази (в порядку потенційної ефективності щодо ВІЛ-енцефалопатії)	Зидовудин Ставудин Абакавір Діданозин Ламівудин
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (в порядку потенційної ефективності щодо ВІЛ-енцефалопатії)	Невірапін Іфавіренц
Інгібітори протеази (в порядку потенційної ефективності щодо ВІЛ-енцефалопатії)	Індінавір Рітонавір Саквінавір Нельфінавір Ампренавір

2. Нейропротективне (патогенетичне) лікування.

Основні препарати нейропротекторної дії надані в таблиці 3.

Патогенетична терапія ВІЛ енцефалопатії.

Таблиця 3

Препарат(и)	Механізм дії	Рекомендації до призначення
Глюкокортикоїди	Протизапальний Знижує продукцію цитокінів	Підгострий тип прогресуючої енцефалопатії: 1-2 мг/кг на добу по преднізолону. Тривалість лікування: 7-14 днів
Пентоксифілін	Антагоніст $TNF\alpha$, поліпшує капілярний кровобіг, поліпшує реологію крові	Дози для дітей не встановлено.
Немодіпін	Блокатор кальцієвих каналів	Дози для дітей не встановлено.
α -ліпоева кислота	Антиоксидант	0.3 - 0.5 мл/кг маси тіла

	Інгібітор метаболітів арахідонової кислоти	на добу доведено одноразово; 5-10 мг/кг маси тіла на добу per os одноразово
--	--	--

3. Симптоматичне лікування .

Включає проведення наступних заходів:

- знеболення
- підбір проти епілептичних препаратів при наявності судом
- подолання рухомих порушень та спастичних проявів (ЛФК, масаж, антиконтрактурні укладки, ортопедичне взуття)
- корекція поведінки
- логопедична корекція
- педагогічна корекція і організація навчання за програмами для дітей з когнітивним дефіцитом
- харчування збагачене вітамінами.

Застосування психостимуляторів, нейролептиків, седативних засобів потребує урахування лікарських взаємодій з антиретровірусними препаратами та моніторингу токсичності.

Інші ураження нервової системи наведені в таблиці 4.

Варіанти ураження нервової системи у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 4

Опортуністичні інфекції центральної нервової системи.	
Цитомегаловірус	Підгострий, або хронічний енцефаліт, вентрикуліт Гострий радікуломієліт Гостра або підгостра невропатія
Вірус простого герпесу	Гострий або підгострий енцефаліт
Вірус вітряної віспи	Гострий або підгострий енцефаліт
JC вірус (парова-вірус)	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (частота у дітей менше 1%)
Candida	Менінгіт, абсцес
Aspergillum	Менінгіт, абсцес
Cryptococcus	Менінгіт (частота у дітей менше 1%)
Бактеріальні інфекції центральної нервової системи: <i>Strep. pneumonia</i> <i>Strep.B</i>	Менінгіт (частота у дітей 4-11%)

HIV E.coli Staph.aureus	
Toxoplasma	Енцефаліт, абсцес (частота у дітей менше 1%)
Неопластичні процеси центральної нервової системи. 1. Мультифокальна В-клітинна лімфома - найчастіший варіант злоякісних новоутворень ЦНС. Розвивається підгостро. Основні клінічні ознаки: · ментальні порушення; · головний біль; · зміна поведінки; · судоми; · вогнищева неврологічна симптоматика. Локалізація: · базальні ганглії; · таламус. Лікування: · опромінення; · стероїди; · системна хіміотерапія. Прогноз: поганий. 2. Метастази злоякісних пухлин у дітей в центральну нервову систему. Можуть викликати розвиток менінгеального синдрому.	
Цереброваскулярні захворювання центральної нервової системи. Інсульту у дітей є однією з найчастіших причин вогнищевої неврологічної симптоматики. Типи інсультів: ішемічні і геморагічні. Причини ішемічних інсультів: · емболія; · васкуліт(HZV інфекція); · васкулопатія Вілізйового кола (вірусне ураження судинної стінки). Причини геморагічних інсультів: · коагулопатія; · васкуліт.	
Периферична невропатія. Причини: · демієлінізуючі процеси; · дія АРВ препаратів (ставудин, диданозин, їх комбінація); · інфекції (HZV).	

Невідкладні неврологічні стани у дітей з ВІЛ-інфекцією.

До зазначених станів відносяться порушення свідомості та епілептичні приступи (*Pediatr.Emerg.Care* 7(1991),99-105).

Основні причини розвитку порушень свідомості у дітей:

- інфекції
- злоякісні новоутворення
- порушення мозкового кровоотоку.

ВІЛ-енцефалопатія може стати причиною розвитку судом у випадках швидкого розвитку і прогресування симптомів. Зазначений варіант розвитку енцефалопатії зустрічається не часто та притаманний дітям раннього віку.

Диференційний діагноз судомних станів у дітей наведено в таблиці 5.

Диференційний діагноз судомних станів у дітей.

Таблиця 5

Патологія.	Етіологія.
Бактеріальний менінгіт	Strep. pneumonia HIB E. coli Salmonella
Опортуністичні інфекції	Toxoplasma gondii Cryptococcus neoformans Candida albicans Mycobacterium tuberculosis MAC
Вірусні інфекції	CMV HSV
Злоякісні новоутворення	Лімфома
Крововилив та інфаркт головного мозку	Імунна тромбоцитопенія Придбані коагулопатії
ВІЛ-енцефалопатія з швидко прогресуючим розвитком	Можливий розвиток інфаркту мозку
Хвороби (стани), які викликають судоми у дітей з нормальним імунітетом	Черепно-мозкова травма Інтوكсикації Метаболічні порушення

Діагностичні критерії основних причин судом.

Таблиця 6

Причина	Дані лабораторних та інструментальних досліджень
Бактеріальний менінгіт	СМР: нейтрофільний плеоцитоз, зниження рівня глюкози, підвищення рівня білку, позитивний тест по Граму, позитивний бак. посів
Токсоплазмоз	Поодинокі або багаточисельні кільцеподібні ділянки накопичення контрасту на КТ з контрастуванням
Криптококовий менінгіт	Збудник виявляється в СМР під час дослідження мазка з контрастуванням тушшю або методами виявлення криптококового антигену

Вірусний менингіт/енцефаліт	СМР: лімфоцитарний цитоз, підвищення рівня білку; при герпетичному енцефаліті - кільцеподібне накопичення контрасту (КТ з контрастуванням)
Мікобактеріальний менингіт	СМР: лімфоцитарний цитоз, значне підвищення рівня білку, зниження рівня глюкози, можливо спостерігати об'ємне утворення на КТ
Злоякісні новоутворення	Об'ємне утворення на КТ
Крововилив в ЦНС та інфаркт мозку	На КТ ознаки крововиливу, набряк, зниження щільності мозкової тканини

Алгоритм обстеження і лікування дітей з епілептичними випадками.

Оцінка та підтримка стану дихання, кровообігу, встановлення венозного катетера;



Інтубація трахеї, якщо неможливі нормальна вентиляція та киснева терапія;



Якщо випадок не припиняється самостійно:
через 5-10 хвилин ввести діазепам в дозі 0.05-0.1 мг/кг в/в;



Якщо випадок не припиняється:
ввести діфенін
15-20мг/кг в/в (вводити повільно із швидкістю 0.5-0.75 мг/кг/хвилина),
або фенобарбітал 10 мг/кг в/в
(вводити повільно, спостерігати за можливими ознаками пригнічення дихання)



Стабілізація стану



Є лихоманка



Є ознаки ↑ ВЧТ або
вогнищеві неврологічні
симптоми



Антибіотики в/в



Люмбальна пункція,
за відсутності
протипоказів



Специфічна терапія

Немає ознак ↑ ВЧТ або
вогнищевих неврологічних
симптомів



Люмбальна пункція



Антибіотики в/в



Специфічна терапія

Лихоманки немає



КТ



Немає ознак
об'ємного
процесу



Люмбальна пункція



Специфічна терапія

Моніторинг неврологічного стану у дітей з перинатальним контактом та інфікованих ВІЛ.

Таблиця 7

Контроль параметрів фізичного розвитку (маса тіла, довжина тіла, окружність голови, грудної клітини)	до 6 місяців – 1 раз на місяць 6 - 12 місяців – 1 раз на 3 місяці 1 - 4 роки – 1 раз на 6 місяців 5 - 14 років – 1 раз на рік
Контроль набутих навиків (проводиться за участю педіатра, невролога, психолога, педагога, логопеда)	до 1 року – 1 раз на місяць 1 - 4 роки – 1 раз на 6 місяців 5 - 14 років – 1 раз на рік
Нейросонографія	Одноразово до 1 року всім дітям, частіше - за показами
Електроенцефалографія	Дітям, які мали епізод(и) судом – 1 раз на рік, частіше за призначенням невролога
Огляд очного дну	1 раз на рік, частіше - за показами

Диспансерний нагляд за дітьми, які мають прояви ВІЛ енцефалопатії (проводиться за участю педіатра, невролога, психолога, педагога, логопеда).

Таблиця 8

Контроль параметрів фізичного розвитку	До 3-х років: 1 раз на 3 місяці 4 – 14 років: 1 раз на 6 місяців
Контроль набутих навиків	До 3-х років: 1 раз на 3 місяці 4 - 7 років: 1 раз на 6 місяців 8 - 14 років: 1 раз на рік
Оцінка розумового розвитку (визначення IQ)	1 раз на рік, незалежно від віку
Оцінка здатності до навчання	В 5 - 6 років, в подальшому 1 раз на рік
Нейросонографія	Одноразово до 1 року всім дітям, частіше - за показами
КТ/МРТ головного мозку	1 раз на 3 роки, частіше - за показами
Електроенцефалографія	Дітям, які мали епізод(и) судом – 1 раз на рік, частіше - за призначенням невролога
Огляд очного дну	1 раз на рік, частіше - за показами

Література.

1. Bartlett J.G. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment (January 2005).– Johns Hopkins University.– 2005.– 80p.
2. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 10th Ed.,2001
3. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care.,2005

4. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2004- <http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines>.
5. Бартлетт Дж. «Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции», 2003
6. Международная инициатива по борьбе с детским СПИДом медицинского колледжа Baylor College of Medicine «Учебный курс по ВИЧ для медицинских работников.», 2003
7. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечению ВИЧ-инфекции., 2004

ВІЛ-кардіопатія та судинні порушення.

Причини ураження серця в дітей з ВІЛ-інфекцією остаточно не відомі, але достовірним є факт виділення РНК ВІЛ з кардіоміоцитів (*J Am Coll Card* 1999;34(3):857-865).

Фактори ризику розвитку кардіальних уражень у дітей:

- енцефалопатія
- виснаження (наявність Вастінг синдрому)
- низький рівень CD4+
- швидкий прогрес хвороби, особливо в дітей до року
- вроджені вади серця
- розвиток і важкий перебіг лімфоїдно-інтерстиціального пневмоніту
- конфекція з вірусом Епштейн-Бара, цитомегаловірусом
- застосування медикаментів з кардіотоксичною дією, в тому числі АРВ препаратів, засобів для лікування злоякісних новоутворень.

Наявність ознак уражень серця корелює із тривалістю життя дитини (*J Pediatrics* 2002 141:3 327-34).

ВІЛ-енцефалопатія може призводити до порушення функції вегетативної частини нервової системи, що, в свою чергу, спричиняє розвиток аритмії і раптову смерть дитини (*J Am Med. Assoc.* 1993 269: 1869-75).

Серцево-судинні захворювання у дітей з ВІЛ інфекцією включають наступні клінічні варіанти:

- ділятаційна кардіоміопатія
- дисфункція лівого шлуночка
- легенева гіпертензія
- інфекційні ураження серця (ендокардит, міокардит, перикардит з тампонадою серця)
- застійна серцева недостатність
- аритмія
- порушення ліпідного обміну та передчасний атеросклероз.

Частота розвитку ВІЛ кардіопатії у дорослих становить 6-8%, достатніх статистичних відомостей що до дітей не має, однак дисфункція лівого шлуночка зустрічається у 29 – 74 % дітей (*JAMA* 1998).

Ознаки порушення функції лівого шлуночка у дітей за своєю частотою корелюють з клінічними проявами ВІЛ-енцефалопатії (*N Engl J Med* 1992;327(18):1260-1265). Наявність дисфункції лівого шлуночка - незалежний прогностичний фактор ризику летальності у дітей (*Circulation* 2000; 102(13):1542-1548). Ендокардит спостерігається у 8 з 81 дитини із встановленою ВІЛ інфекцією (*JAMA* 1998). За даними проспективного когортного дослідження, сумарна захворюваність на застійну серцеву недостатність у дітей, протягом 2-х років спостереження, становила 12% (*Pediatrics* 1999;104(2):e14).

Семіотика серцево-судинних проявів у дітей з ВІЛ інфекцією:

- загальна слабкість
- блідість шкіри, ціаноз
- кашель, задишка, аускультативно над легеньми - сухі та вологі хрипи
- підвищене потовиділення, особливо під час харчування, або невеликому фізичному навантаженні
- нудота і блювота
- синкопальні приступи
- затримка фізичного розвитку
- болі в області серця
- у важких випадках – набряки, деформація кінцевих фаланг та грудної клітини, формування «серцевого горбу», тощо.

Інтерпретація ознак та ймовірна етіологія кардіальних уражень у дітей.

Таблиця 1

Симптоми	Основні кардіальні причини розвитку	Некардинальні причини розвитку
Клінічні дані.		
Слабкість, задишка при навантаженні	Вроджена вада серця	Мальнотріція, хронічні інфекції, депресія, анемія
Блідість	Вроджена вада серця	Мальнотріція, хронічні інфекції, анемія
Ціаноз	Вроджена вада серця, структурні зміни в серці іншого походження, порушення кровообігу	Хвороби легень, метгемоглобінемія
Персистуючі дихальні розлади: кашель, важке дихання з присвистом, задишка, тахіпное,	Вроджена вада серця	Хвороби легень
Підвищене потовиділення під час їжі	Вроджена вада серця	Хвороби легень, хронічні інфекції
Нудота, блювота	Органомегалія на тлі вродженої вади серця	Гастроінтестинальні хвороби

Синкопальні та пресинкопальні стани	Аритмія, зниження фракції викиду	Неврологічні хвороби, анемія, гіпоглікемія
Затримка росту	Будь-які ураження серця	Ендокринні хвороби, нефропатія, хронічні інфекції, хвороби ШКТ
Біль в грудній клітині та області серця	Сепсис, міокардит, аритмія, ішемія	Хвороби ШКТ, легень, хребта
Фізикальні дані.		
Тахікардія	Будь-яка патологія серця	Анемія, сепсис, лихоманка, дегідратація, дія медикаментів
Брадикардія	Будь-яка патологія серця	Хвороби нирок, нервової системи, дія медикаментів
Гіпертензія	Кардіопатія	Хвороби нирок, енцефалопатія
Гіпотензія	Будь-яка патологія серця	Дегідратація, сепсис, енцефалопатія
Візуальне розбухання та напруження югулярних вен	Вроджена вада серця, перикардіальна тампонада	Хвороби легень
Важке дихання з присвистом, хрипи в легенях	Вроджена вада серця	Хвороби легень
Відхилене від звичайного положення серцевого товчка	Перикардит, міокардит, кардіопатія	Сепсис, пневмоторакс
Змінений S2	Кардіопатія, структурні зміни в серці	Підвищення легеневого тиску
Змінений S3/S4	Вроджена вада серця	Сепсис, анемія, дегідратація, лихоманка
Шум в серці	Вроджена вада серця, структурні зміни клапанів	Хвороби легень, ендокардит, варіант норми
Органомегалія	Вроджена вада серця	Хвороби печінки, сепсис
Зниження перфузії	Зниження фракції викиду і порушення кровообігу на тлі кардіальних уражень	Анемія, сепсис
Дезорієнтація	Зниження фракції викиду і порушення кровообігу на тлі кардіальних уражень	Енцефалопатія, сепсис

Набряки, олігоурія	асцит,	Вроджена вада серця	Хвороби нирок, печінки, анасарка
-----------------------	--------	---------------------	-------------------------------------

Ділятаційна кардіоміопатія.

Етіологія не відома, однак вважається, що певне значення в розвитку патології відіграють наступні чинники:

- мітохондріальна токсичність від прийому AZT (*Ann Intern Med* 1992;116:311);
- безпосереднє ураження кардіоміоцитів ВІЛ (*N Engl J Med* 1998;339:1093);
- дефіцит L-карнітину (*AIDS* 1992;6:203) та селену (*J Parenteral Ent Nutr* 1991;15:347).

Супроводжується залученням лівого або обох шлуночків, останні – збільшуються і втрачають відповідну контрактильну здатність. Прогресування призводить до розвитку серцевої недостатності та порушення кровообігу.

Діагностика.

Основні клінічні ознаки: прояви серцевої недостатності, приглушення серцевих тонів, аритмія, систолічний шум в наслідок недостатності мітрального клапану, розширення меж серця, можливий розвиток ритму «галопа», синкопальні стани.

Рентгенографічні дані на користь ділятаційної кардіоміопатії:

- збільшення розмірів серця (кардіомегалія)
- збільшення кардіоторакального індексу
- посилення легеневого кровотоку.

ЕхоКГ – ознаки ділятаційної кардіоміопатії:

- зниження функції лівого шлуночка, фракція викиду зменшується на 50% і більше.

ЕКГ – ознаки ділятаційної кардіоміопатії:

- зниження вольтажу
- ознаки перевантаження лівого шлуночка і лівого передсердя
- стійкі порушення ритму та провідності.

Лікування.

- ВААРТ
- Інгібітори АПФ (еналапріл, каптопріл, тощо.)
- Діуретики (гідрохлортиазид, фуросемід)
- Серцеві глікозиди.

Дисфункція лівого шлуночка.

Етіологія не відома, спостерігається порушення структури та функції лівого шлуночка, прогресування призведе до серцевої недостатності. Розвивається в дітей до 2-х років і, зазвичай, має асимптоматичний перебіг. Клінічні ознаки патології можуть з'явитись у будь-який період життя ВІЛ-позитивної дитини. Прогресування дисфункції лівого шлуночка спричиняє формування ділятаційної кардіопатії (*Circulation* 2000; 102(13):1542-1548) та супроводжується

порушенням серцевого ритму. Потовщення стінки лівого шлуночка може мати місце при збереженні його функції. Взаємовідносини товщини стінки та ступеня дисфункції лівого шлуночка, в контексті причинно-наслідкових зв'язків, є незрозумілими.

Діагностика.

ЕхоКГ – дані:

- зниження фракції викиду
- потовщення стінок лівого шлуночка.

Лікування.

- Інгібітори АПФ (еналапріл, каптопріл, тощо)
- β-адреноблокатори (пропранолол, метопролол, тощо)

Легенева гіпертензія.

Етіологія та механізми розвитку не встановлено (*Ann NY Acad Sci 2001;946:82*).

Зустрічається рідко, зв'язок з кількістю CD4+ клітин не встановлено. Легенева гіпертензія у ВІЛ позитивних хворих має гістологічні зміни, які подібні до первинної легеневої гіпертензії.

Діагностика.

Основні клінічні ознаки: задишка та біль в грудній клітині при фізичному навантаженні, син копальні приступи, кашель, харкотиння з домішками крові, підвищена втома.

Рентгенографічні дані:

- розширення легеневого стовбура або центральних легеневих судин
- ділятація правого шлуночка і правого передсердя.

ЕхоКГ – ознаки легеневої гіпертензії:

- розширення правого шлуночка і правого передсердя
- можлива недостатність трикуспідального клапану
- систолічний тиск в а. pulmonalis, визначений за допомогою доплеру, може перевищувати 30мм рт.ст.

Лікування.

Хвороба прогресує не дивлячись на лікування.

Стандарти лікування:

- діуретики
- антикоагулянти
- Bosentan (Tracleer) – блокатор ендотеліну-1, рівень якого підвищується при легеневій гіпертензії, дані про можливість застосування у дітей – відсутні.

Міокардит.

Ураження серцевого м'язу запального генезу, для якого характерним є лімфоцитарна інфільтрація з некрозами та/або дегенеративними змінами кардіоміоцитів на тлі коронаропатії (критерії Далласа).

Етіологія міокардитів.

Таблиця 2

Інфекційні причини міокардитів.	Перелік основних інфекційних агентів.
<i>Віруси</i>	<i>ВІЛ, Adenovirus, Coxsackie A,B, Echoviruses, HSV, Influenza A,B, HZV, CMV, EBV, Hepatitis B, Parvovirus конфекції ВІЛ із зазначеними вірусами</i>
<i>Бактерії</i>	<i>Streptococcus, Staphylococcus, Mycoplasma pneumoniae, Salmonella, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex</i>
<i>Гриби</i>	<i>Aspergillus, Candida, Cryptococcus</i>
<i>Паразити</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Неінфекційні причини міокардитів	Перелік основних чинників.
<i>Дія токсичних речовин і медикаментів</i>	<i>Алкоголь, кокаїн, сульфонамид, тетрациклін, хіміотерапевтичні препарати</i>
<i>Радіація</i>	
<i>Колагенові та автоімунні хвороби</i>	<i>Системна червона вовчаниця, ювенільний ревматоїдний артрит, хвороба Стілла</i>
<i>Невстановлений агент</i>	<i>Хвороба Кавасакі</i>

Діагностика.

Основні клінічні ознаки міокардиту у дітей:

- задишка
- біль в серці
- тахікардія або брадикардія
- розширення границь серця
- послаблення серцевих тонів, систолічний шум - при недостатності мітрального клапану, ритм «галопа» - при кардіомегалії, поява хлопаючого тону на верхівці - при повній атріовентрикулярній блокаді, екстрасистолія
- приступи пароксизмальної тахікардії.

В картині периферійної крові можуть мати місце лейкоцитоз, зсув формули вліво.

Рентгенографічні дані:

- збільшення розмірів серця, в важких випадках – кардіомегалія
- посилення легеневого кровотоку.

ЕхоКГ – прояви:

- зниження фракції викиду
- недостатність мітрального клапану
- помірна гіпертрофія міжшлуночкової перегородки
- збільшення порожнини лівого шлуночка.

Лікування.

- Етіотропна терапія (якщо така є можливою)
- Довенний імуноглобулін щомісяця
- Симптоматична терапія
- Застосування стероїдів є спірним

Перикардит.

Зустрічається рідше ніж ендо і міокардит, може бути інфекційної і неінфекційної природи. Процес локалізується в щілині, яка знаходиться в навколосерцевій сумці між 2-ома її листками. Внутрішній листок – зрощений з м'язовою оболонкою серця, зовнішній (власне перикард) – утворює серцеве ложе. В нормі в перикардіальній порожнині знаходиться 5–30мл рідини, створюється негативний тиск, що забезпечує щільне з'єднання обох листків. Генез розвитку перикардитів у дітей з ВІЛ-інфекцією, як і інших уражень серця, не відомий. Запалення перикарду супроводжується розвитком випоту та накопиченням рідини в перикардіальному просторі.

Етіологія перикардитів.

Таблиця 3

Інфекційні причини перикардитів.	Перелік основних інфекційних агентів.
<i>Віруси</i>	<i>Coxsackie A,B, Echoviruses, Polio, Influenza A,B, Adenovirus, HZV, CMV, EBV, Hepatitis B, Parvovirus</i>
<i>Бактерії</i>	<i>Streptococcus, Staphylococcus, кишкові Г(-) бактерії, Mycoplasma pneumoniae, HIB, Salmonella, Legionella pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Actinomyces</i>
<i>Гриби</i>	<i>Aspergillum, Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Паразити</i>	<i>Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica</i>
Неінфекційні причини перикардитів.	Перелік основних чинників.
<i>Злоякісні новоутворення</i>	<i>Первинні та метастатичні пухлини</i>
<i>Порушення функції щитовидної залози</i>	
<i>Білково-енергетична недостатність,</i>	
<i>Колагенові та автоімунні хвороби</i>	<i>Системна червона вовчаниця, ювенільний ревматоїдний артрит, склеродермія</i>
<i>Інші</i>	<i>Саркоїдоз, гіпотеріоз, токсична дія медикаментів</i>

Основні клінічні ознаки перикардиту у дітей:

- лихоманка, слабкість, підвищене потовиділення
- біль в області серця, яка віддає в плече та шию
- кашель
- серцевий горб
- серцева недостатність, порушення кровообігу, нестабільність гемодинаміки.

Діагностика.

- Рентгенографічні дані: збільшення тіні серця («трапеція»)
- ЕхоКГ– прояви: наявність перикардального випоту.

Лікування.

- Етіотропна терапія
- Діуретики
- Протизапальні препарати, в тому числі стероїди
- Симптоматичні препарати

Ендокардит.

Запальне захворювання інфекційної природи, яке супроводжується інвазією збудника в клапанні структури.

Головним чином, розвивається у дітей з вродженими вадами серця.

Серед дорослих та дітей підліткового віку, в більшості, серед споживачів ін'єкційних наркотичних засобів. Найбільш типовим при ВІЛ/СНІД є ураження трикуспідального клапану.

Етіологія.

- Staph. aureus, Staph. epidermidis : 50% - 70%
- Streptococcus spp.: 20%
- H. Influenzae
- Cryptococcus
- Candida

Діагностика.

Основні клінічні ознаки ендокардиту:

- лихоманка
- діспное
- втрата ваги
- загальна слабкість
- поява систолічного шуму
- прояви серцевої недостатності
- петехіальна висипка.

ЕхоКГ– дані:

- порушення структури клапанів (поява вегетацій)
- клапанна регургітація.

Бактеріологічні дослідження:

- (+) культура крові

Лікування.

- Антимікробна терапія
- Антикоагулянти
- Протизапальна терапія.

* Перелік лікарських засобів та режим застосування – дивись розділ «Бактеріальні інфекції у дітей з ВІЛ/СНІД».

Артеріальна гіпертензія.

Етіологія:

- васкуліт
- прийом медикаментів (інгібіторів протеази)
- передчасний атеросклероз
- патологія нирок
- розвиток резистентності до інсуліну з підвищенням тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи та затримкою натрію

Діагностика, моніторинг, лікування:

- контроль за артеріальним тиском
- дотримання дієти із зниженим вмістом солі, холестерину
- зміна образу життя, активне фізичне навантаження
- систематичний контроль за рівнем ліпідів, холестерину
- застосування антигіпертензійних засобів (інгібіторів АПФ, сечогінних, бета-блокаторів, тощо)

Моніторинг серцевих уражень та диспансерний нагляд за ВІЛ-інфікованими дітьми з кардіоваскулярною патологією.

Таблиця 4

Консультація кардіолога дітям без симптомів ураження серця	Один раз на рік
Консультація кардіолога дітям з симптомами ураження серця	Один раз на 3 - 6 місяців
ЕКГ дітям без симптомів ураження серця	Один раз на рік
ЕКГ дітям з симптомами ураження серця	Один раз на 3 - 6 місяців
Ехо КГ дітям без симптомів ураження серця	Один раз на 2-3 роки
Ехо КГ дітям з симптомами ураження серця	Один раз на 6 місяців, частіше - за показами
Велоергометрія	За показами
Біохімічні дослідження крові дітям без симптомів ураження серця: креатинфосфокіназа електrolіти	За показами

тропонін АСТ ЛДГ холестерин ліпідний профіль	
Біохімічні дослідження крові дітям з симптомами ураження серця: креатинфосфокіназа електроліти тропонін АСТ ЛДГ холестерин ліпідний профіль	Один раз на 3-6 місяців

Основні лікарські засоби та їх застосування при ураженнях серця і судин у дітей з ВІЛ інфекцією.

Таблиця 5

Препарат	Доза і метод застосування	Побічні ефекти
Серцеві глікозиди.		
Дігосин	Доза насичення. 1 місяць – 2 роки: 35-60 мкг/кг 2-5 років: 30-40 мкг/кг 5-10 років: 20-35 мкг/кг 10 років і старше: 10-15 мкг/кг Доза насичення залежить від віку дитини, дається в 3 або більше прийомів, протягом часу більше, як 24 години; перша доза становить 50% загальної дози дигіталізації, подальша доза ділиться на рівні частини і призначається кожні 6-8 годин в залежності від потреби і здатності переносити. Підтримуюча доза для дітей всіх вікових груп становить 25-30% дози насичення, призначається 2-3 рази на добу в рівних пропорціях протягом дня.	Втрата апетиту, нудота, блювота, пронос, брадикардія, затримка АВ-провідності, гіпокаліємія, екстрасистолія
Строфантин	Разова доза. До 1 року: 0.1мл – 0.05% розчину; Старше 1 року: по 0.05мл на кожний наступний рік життя, але не	Подібні до дігосину.

	більше 0.7-1.0 мл в 20 мл 10% розчину глюкози, в/в повільно.	
Сечогінні препарати.		
Гіпотіазид	1-2 мг/кг на добу, максимальна доза 4 мг/кг на добу	Гіпокаліємія, тромбоцитопенія, алергія, нудота, блювота.
Індапамін	1.25-2.5 мг/кг на добу, однократно в ранці	Не поєднувати з калійуретиками.
Тріамтерен	2-4 мг/кг на добу	Нудота, головний біль, анемія, гепатит. Протипоказаний при нирковій недостатності.
Фуросемід	1-3 мг/кг на добу	Гіпокаліємія, на поєднувати з аміноглікозидами, цефалоспоринами.
Інгібітори АПФ.		
Каптоприл	0.3-0.15 мг/кг на добу в 3 прийоми	Сухість в роті, кашель, тахікардія, гіперкаліємія.
Лізиноприл	2.5 мг/кг на добу	Подібні до каптоприлу. Більша тривалість дії.
Еналаприл	0.1-0.4 мг/кг на добу	Подібні до каптоприлу. Більша тривалість дії.
β-адреноблокатори.		
Бісопролол	Підліткам 0.625мг на добу, однократно. Поступове збільшення дози до 2.5 мг на добу.	Головокружіння, головний біль, депресія, порушення сну, свербіння, діарея, гіпотензія, брадикардія.
Метопролол	Підліткам 5-10мг на добу, однократно. Поступове збільшення дози до 50мг на добу в 2 прийоми.	Брадикардія, гіпотензія, депресія, сухість в роті, гіпоглікемія.
Пропранолол	0.5 - 4мг/кг на добу	Нудота, анорексія, брадикардія, гіпотензія. Поступова відміна.
Препарати метаболічної дії.		
Предуктал	По ½ -1 табл.(10-20мг) тричі на день	Рідко - кишкові розлади.
Нестероїдні протизапальні препарати.		
Парацетамол	10-15 мг/кг на прийом кожні 4-6	Висипка, нейтропенія,

	годин, не більше 5 доз на добу	тромбоцитопенія, лейкопенія, жовтяниця, гепатит.
Ібупрофен	5-10 мг/кг на прийом, кожні 6-8 годин, максимальна доза 40 мг/кг на добу	Головний біль, асептичний менінгеальний синдром, нудота, пронос, гематологічні порушення, ниркова недостатність.

Застосування доведеного імуноглобуліну при ВІЛ-кардіопатії.

Показання:

- дисфункція лівого шлуночка
- міокардит
- кардіопатія.

Препарат призначається один раз на місяць в дозі 2 грами /кг маси тіла.

Механізм дії остаточно не встановлений, але доведена позитивна дія при лікуванні ВІЛ-кардіопатії.

Порядок застосування доведеного імуноглобуліну – дивись розділ «Гематологічні ураження у дітей з ВІЛ/СНІД».

Кардіотоксична дія медикаментів.

Таблиця 6

Препарат	Характер токсичної дії
Зидовудин	Міопатичний синдром, міокардит, ділятаційна кардіопатія
Делавердин	Ішемія
Інгібітори протеази	Передчасний атеросклероз, дисліпідемія, резистентність до інсуліну, діабет, порушення жирового обміну
Еритроміцин	Ортостатична гіпертензія, тахикардія, брадикардія
Рифампіцин	Редукція дії серцевих глікозидів
Кларитроміцин	Пролонгація QT
Триметоприм/сульфаметоксазол	Ортостатична гіпертензія, анафілаксія, гіпокаліємія, пролонгація QT
Амфотеріцин В	Гіпертензія, аритмія, гіпокаліємія, брадикардія, ділятаційна кардіопатія, тромбофлебіт
Флуконазол Ітраконазол Кетоконазол	Пролонгація QT
Фоскарнет	Диселектролітемія

Ганцикловір	Тахікардія, гіпотензія
Пентамідин	Гіпотензія, пролонгація QT, аритмія, гіпокаліємія, синдром раптової смерті, гіпомагніємія, гіпо- або гіперглікемія
Глюкокортикоїди	Гіпертрофія міокарду, гіперглікемія, кардіоміопатія
Вінкрисин	Інфаркт міокарду, аритмія, кардіоміопатія, серцева вегетативна невропатія

Література.

1. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 10th Ed., 2001.
2. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care., 2005.
3. G.L.Mandell, R.G.Douglas, J.E.Bennett. Principles and practice of infectious diseases., 1997.
4. Джон Бартлетт. «Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции»., 2003.
5. О.А. Мутафьян «Кардиоміопатії у дітей і підлітків», 2003.
6. Н.А.Белоконь, М.Б. Кубергер «Болезни сердца и сосудов у детей», 1987.
5. Nursing 2005 Drug Handbook.

ВІЛ-нефропатія.

ВІЛ-інфекція у дітей супроводжується розвитком уражень нирок та метаболічними порушеннями, серед яких найбільш частими клінічними синдромами є:

- електролітні порушення (гіпонатріємія, гіперкаліємія, метаболічний ацидоз)
- гематурія
- протеїнурія
- лейкоцитурія

Гіпонатріємія.

Натрій переважно знаходиться в позаклітинному просторі, лише 9% - входить до складу внутрішньо-клітинної рідини. В нормі, вміст натрію в сироватці крові становить 130-140 мекв/л.

Причини розвитку гіпонатріємії:

- порушення секреції антидіуретичного гормону (адrenalна недостатність, ураження центральної нервової системи та легенів, частіше інфекційного генезу)
- втрата рідини та солей при хронічних діареях
- недостатнє споживання рідини
- прийом діуретиків

Клініка гіпонатріємії.

Симптоми з'являються за умови, коли концентрація натрію в плазмі крові знижується до рівня менше 120 мекв/л. В ситуаціях, коли концентрація натрію

знижується дуже швидко, ознаки гіпонатріємії можуть спостерігатись і при більш високому його вмісті.

Клінічні ознаки гіпонатріємії.

Таблица 1

Кишково-шлункові прояви:	анорексія нудота блювота діарея
Нервово-психічні прояви	головний біль підвищена збудливість дезорієнтація запаморочення свідомості судоми коматозний стан

Діагностика.

1. Виключити артефакти.

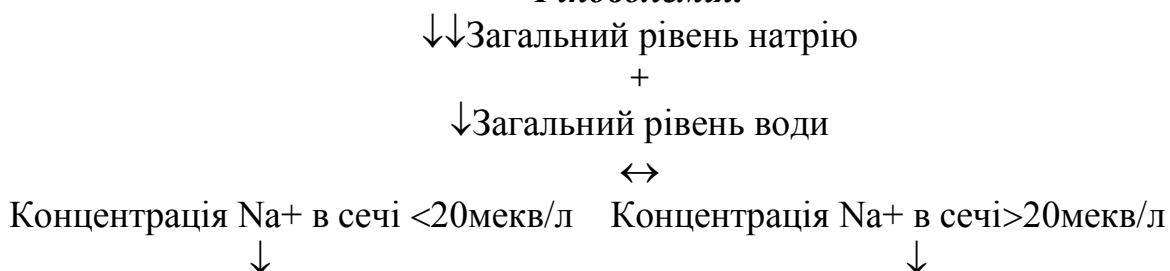
При збільшенні об'єму плазми за рахунок ліпідів (метаболічний синдром) і білків – зменшується кількість води. Концентрація натрію, яка визначається в одиниці об'єму плазми, може штучно занижуватись (псевдогіпонатріємія), особливо на тлі підвищеного рівня тригліцеридів. Збільшення концентрації тригліцеридів на 1 г/л призводить до зменшення концентрації натрію на 2 мекв/л. Збільшення концентрації осмотично-активних речовин (глюкози, манітолу, гліцерину) в міжклітинному просторі за градієнтом концентрації виштовхує воду з клітин і вона «розводить» натрій. В результаті – розвиток гіпонатріємії при нормальній або підвищеній осмолярності плазми.

2. Якщо щільність сечі менше 1003, необхідно шукати причини водної інтоксикації:

- неадекватна інфузійна терапія
- застосування сумішей для харчування немовлят, які не здатні достатньо розчинятись
- надлишок чистої води в раціоні дитини раннього віку
- інтенсивне застосування очисних клізм з водою
- патологічна полідипсія у дітей з ураженнями нервової системи.

За відсутності зазначених причин, можливо використати алгоритм діагностики гіпонатріємії, який базується на об'ємі циркулюючої крові хворого.

Гіповолемія.



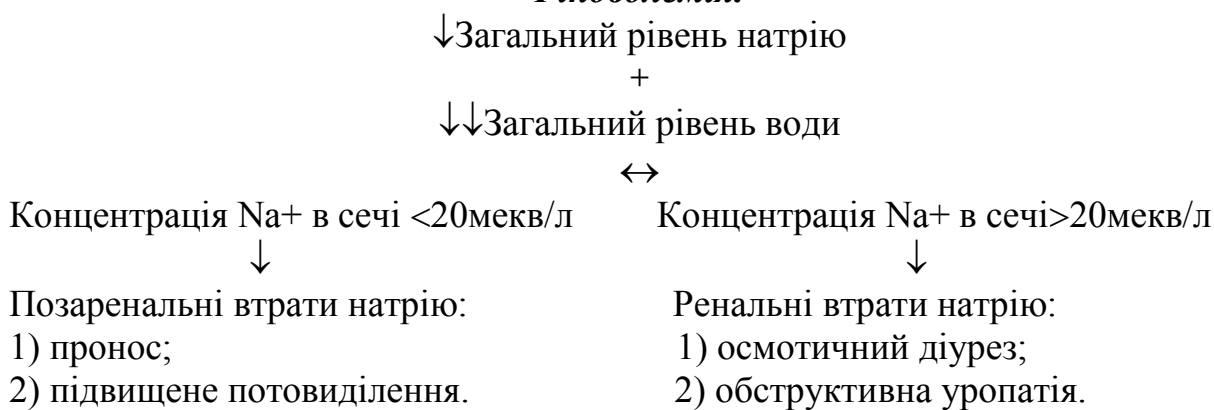
Позаренальні втрати натрію:

- 1) через шлунково-кишковий тракт
 - пронос
 - блювота
 - гастростома;
- 2) підвищене потовиділення;
- 3) в « третій простір»:
 - випіт
 - асцит
 - перитоніт.

Ренальні втрати натрію:

- 1) викликані прийомом діуретиків;
- 2) осмотичний діурез;
- 3) мінералокортикоїдна недостатність;
- 4) метаболічний алкалоз.

Гіповолемія.



Лікування.

Тактика обирається в залежності від того, чим саме спричинено розвиток гіпонатріємії: втратою натрію, надлишковим поступленням води або іншими причинами.

Основні рекомендації.

1. Обмежити споживання звичайної води, останню замінити на стандартні сольові розчини.
 2. За наявності ознак неврологічних порушень негайно ввести гіпертонічний сольовий розчин (3% NaCl). Доза 1мл/кг маси тіла 3% NaCl - підвищує концентрацію натрію в сироватці крові на 1 мекв/л.
- Безпечною є швидкість – 3мл/кг маси тіла кожні 20 хвилин, до зникнення клінічних симптомів.

Гіперкаліємія.

На відміну від натрію, калій - переважно, внутрішньоклітинний іон. Вміст калію в сироватці крові, в нормі, становить – 3.5-5.5 ммоль/л.

Причини розвитку гіперкаліємії:

- надлишкове поступлення калію в організм з інфузіями, їжею
- адренальна недостатність

- гіпоальдостеронізм
- гостра ниркова недостатність
- дія медикаментів (триметоприм, пентамідін, калій зберігаючі діуретики, інгібітори АПФ)
- посилений катаболізм в тканинах.

Клінічні ознаки гіперкаліємії:

- в'ялість
- апатія
- свербіння шкіри
- парестезії
- парези
- бради або тахікардія
- можлива зупинка серця

ЕКГ – дані: високі, вузькі, пікоподібні зубці Т, порушення внутрішньо шлуночкової провідності, зменшення амплітуди зубця Р, порушення ритму.

Лікування.

Тактика лікування дитини залежить від причин, які призвели до розвитку гіперкаліємії.

Гематурія.

Синдром, який супроводжується позитивною реакцією на кров в повторних аналізах сечі.

Кровотеча може спостерігатись з:

- нирок
- січовика
- сечового міхура
- уретри.

Відмінності гематурії за еритроцитарними ознаками:

- **еритроцити з верхніх відділів сечових шляхів** (гломерулярного походження) – маленькі, зміненої форми, з нерівними контурами, утворюють еритроцитарні циліндри (фазоконтрастна мікроскопія)
- **еритроцити з нижніх відділів сечового тракту** – звичайної форми, нормальних розмірів
- **еритроцитарні циліндри** є, в більшості, проявом гломерулонефриту, однак можуть спостерігатись після травми нирок, в т.ч. біопсії, важкого фізичного навантаження.

Основні причини гематурії надано в таблиці 2.

Причини гематурії у ВІЛ-інфікованих дітей.

Таблиця 2

Ренальні причини	Постренальні причини	Інші причини
Змінені еритроцити при дослідженні сечі	Незмінені еритроцити при	Еритроцити відсутні при дослідженні сечі

	дослідженні сечі	
Гломерулярні захворювання (гломерулонефрит, нефритичний синдром)	Каміння в сечовивідних шляхах	Гемоглобінурія
Інтерстиціальний нефрит	Злоякісні новоутворення нирок, сечового міхура	Міоглобінурія
	Інфекції сечовивідних шляхів	

Червоний колір сечі може спостерігатись в наслідок присутності в ній порфіринів, речовин, які є в червоному буряку, чорницях, харчових барвниках, ліках, а також за присутності в сечі великої кількості уратів (особливо у новонароджених). Міоглобінурія і гемоглобінурія забарвлюють сечу в коричневий колір. Червоний колір сечі може спостерігатись і за присутності *Serratia marcescens*, яка виробляє пігмент червоного кольору.

Діагностика.

1. Сбір анамнезу:

- скарги на біль в нижній частині живота, дізуричні явища
- прийом медикаментів (індінавір, сульфаніламід, не стероїдні протизапальні)
- нещодавно перенесені хвороби
- травми
- сімейний анамнез.

2. Лабораторне обстеження

- загальні аналізи сечі та крові
- бактеріальний посів сечі
- визначення в сироватці крові сечовини, креатинину, електролітів
- ультразвукове дослідження нирок, сечового міхура
- визначення екскреції кальцію з сечею
- цистоскопія, уретроскопія, екскреторна урографія.

Клінічне спостереження, інтерпретація проявів та лікування гематурії потребує участі нефролога і уролога. Тактика визначається і залежить від причин, які спричинили розвиток гематурії.

Лейкоцитурія.

Може бути викликана інфекціями, нефротоксичними медикаментами, бути проявом інтерстиціального нефриту, гломерулонефриту. Лейкоцитурія - сечовий симптом, якому притаманно виявлення в сечовому осаді більше, як 10 лейкоцитів в полі зору.

В нормі, лейкоцитурія спостерігається у 20% здорових дітей.

Причини лейкоцитурії у ВІЛ-інфікованих дітей.

Таблиця 3

Бактеріальні інфекції	Вірусні інфекції	Протисті	Інші
Грам-негативні бактерії: · пієлонефрит · цистит · простатит	<i>CMV, HSV, EBV:</i> · інтерстиціальний нефрит	Мікроспоридії: · інтерстиціальний нефрит	Інтерстиціальний нефрит, викликаний прийомом медикаментів
<i>N. gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia</i> : · уретрит	<i>Adenovirus:</i> · інтерстиціальний нефрит · уретрит		Каміння , крісталурія
Мікобактерії: · пієлонефрит	<i>Polyomavirus:</i> · інтерстиціальний нефрит · уретрит		Злоякісні новоутворення уретри

Діагностика.

1. Сбір анамнезу:

- скарги на біль в нижній частині животу, дізуричні явища
- прийом медикаментів (ріфампіцин, цiproфлoксацин, не стероїдні протизапальні)
- нещодавно перенесені хвороби (ангіна, синусит, отит, пневмонія)
- травми.

2. Лабораторне обстеження:

- загальні аналізи сечі та крові
- бактеріальний посів сечі
- визначення в сироватці крові сечовини, креатинину, електролітів
- ультразвукове дослідження нирок, сечового міхура
- цистоскопія, уретроскопія, екскреторна урографія (за показами).

2.1 Прямі тести визначення лейкоцитурії:

- підрахунок лейкоцитів в сечовому осаді (мікроскопія осаду, тест за Нечипоренком)
- уролейкограма (визначення структури лейкоцитарного осаду – нейтрофільний, лімфоцитарний, еозинофільний).

2.2 Непрямі тести визначення лейкоцитурії:

- тест на естеразу лейкоцитів (виявляє ферменти, які вивільняються під час розпаду лейкоцитів сечі)
- нітратний тест – виявляє нітрити, які виробляються Г(-) бактеріями під час відновлення нітратів їжі

- визначається в ранковій порції сечі, потребує кілька годин перебування мікроорганізмів в середовищі
- більшість Г(+) бактерій такої здатності не мають.

Ведення дитини і лікування лейкоцитурії потребує участі нефролога і залежить від причин, які її викликали.

Протеїнурія.

Сечовий синдром, ознакою якого є наявність в сечі білку понад 0.5г/л.

Типи протеїнурії:

- транзиторна (виникає після охолодження, фізичного навантаження, судом, підчас дегідратації)
- ортостатична (екскреція білка зустрічається у вертикальному положенні тіла в підлітковому віці, не перевищує 1 г/л)
- стійка (постійна втрата певної кількості білку).

Добова екскреція білку у дітей різних вікових груп.

(Clin. Nephrol.,12:216,1979)

Таблиця 4

Вік	Концентрація білку(мг/л)	Добова втрата білку(мг)	Добова втрата білку(мг/кв.м) поверхні тіла за 24 години
Недоношені новонароджені	88-845	29(14-60)	182(88-377)
Доношені новонароджені	94-455	32(15-68)	145(68-309)
2-12 місяців	70-315	38(17-87)	109(48-244)
2-4 роки	45-217	49(20-12)	91(37-223)
4-10 років	50-223	71(26-194)	85(31-234)
10-16 років	45-391	83(29-238)	63(22-181)

Зазвичай, протеїн сечі складається з білку Тамма-Хорсфалля, крупного мукопротеїну, який секретується клітинами епітелію товстого коліна петлі Генле. Для визначення втрат білку проводиться добовий збір сечі, який є доволі складним у дітей раннього віку. Тому, доцільно визначати співвідношення: **білок сечі/креатинин сечі**. Визначення проводиться в разовій порції сечі.

Нормальні значення співвідношення **білок сечі/креатинин сечі**:

- у дітей до 2-х років < 0.5
- у дітей старше 2-х років < 0.2

Інтерпретація значень співвідношення: **білок сечі/креатинин сечі**:

- **> 0.5** у дітей до 2-х років і **> 0.2** у дітей старше 2-х років - вказує на протеїнурію
- **> 1.0** вказує на можливий нефротичний синдром
- **> 2.5** діагностичний критерій нефротичної протеїнурії.

Виражена екскреція білку в аналізі сечі – це екскреція білку більша за 4мг/м²/годину.

Причини протеїнурії у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 5

Гломерулонефрит	Альбумін сечі становить більше, як 50% протеїну сечі, добові втрати білку - понад 2г/л
Інтерстиціальний нефрит	Альбумін сечі становить менше, як 30% протеїну сечі, добові втрати білку - менше ніж 2г/л
Мембранопроліферативний гломерулонефрит	Зазвичай асоціюється з гепатитом С
Туберкульоз	Досить часто
Атиповий мікобактеріоз	Досить часто
Вірусні інфекції(CMV, Adeno, Polioma, JC)	Відносно часто

Ведення дитини і лікування протеїнурії потребує участі нефролога і залежить від причин, які її викликали.

Гостра ниркова недостатність.

У дітей зустрічається рідше, ніж у дорослих.

Класифікація та причини розвитку гострої ниркової недостатності.

Таблиця 6

Класифікація	Етіологія
Преренальна	Гіповолемія в наслідок: · блювоти · проносу · глюкокортикоїдної недостатності Підвищена здатність капілярного руслу до проникання рідини: · сепсис · гіпоальбумінемія · терапія інтерлейкіном-2 · терапія інтерфероном α · терапія інтерфероном γ Гіпотензія:

	· сепсис · ВІЛ-кардіопатія Зменшення ниркового кровотоку: · нестероїдні протизапальні препарати
Ренальна	Гострий тубулярний некроз: · сепсис · ішемія · терапія антибіотиками з нефротоксичною дією · застосування рентген - контрастних речовин Інтерстиціальний нефрит: · вірусні інфекції(CMV, Adenovirus, Polyomavirus, Mycobacteria, Microsporidia) · нестероїдні протизапальні препарати · антибіотики (пеницилін, цiproфлoксацин) Швидко прогресуючий гломерулонефрит
Постренальна	Канальцева обструкція: · ацикловір · сульфодіазин · розпад пухлин Зовнішня обструкція уретри: · новоутворення · збільшені лімфовузли Внутрішня обструкція уретри: · грибкові емболи (Candida) · каміння · кристали індінавіру · кров'яні тромби

Супровід дитини з гострою нирковою недостатністю відбувається за участю нефролога і реаніматолога.

Показання до гемодіалізу:

- гіперкаліємія, резистентна до обмеження введення калію або до застосування інших консервативних методів лікування
- метаболічний ацидоз, для корекції якого не можна використовувати бікарбонат натрію з причини гіперволемії
- гіпертензія, серцева недостатність і набряки, зумовлені гіперволемією за умови відсутності ефекту від застосування діуретиків та обмеження рідини

- важка азотемія (діаліз проводять, коли азот сечовини досягає 100мг/дл);
- прояви із боку нервової системи (ступор, кома, судоми)
- шлунково-кишкова кровотеча
- перикардит.

Характеристика нефротоксичної дії медикаментів у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 7

<i>Препарати.</i>	<i>Клінічні варіанти ниркових порушень.</i>
Аміноглікозиди	Гостра ниркова недостатність, гіпомагніємія
Пеніцилін	Алергічний інтерстиціальний нефрит
Ципрофлоксацин	Алергічний інтерстиціальний нефрит
ТМП/СК	Кристалурія, гематурія
Пентамідін	Азотемія, рабдоміоліз, гостра ниркова недостатність
Ріфампіцин	Синдром Фанконі, нирковий канальцевий ацидоз, інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит, гостра ниркова недостатність
Амфотеріцин	Азотемія, нефрокальциноз, дистальний канальцевий ацидоз, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гостра ниркова недостатність
Ацикловір	Обструктивна нефропатія, кристалурія
Зидовудин	Рабдоміоліз
НІЗТ(ставудин, діданозин, інші)	Лактатацидоз
Нестероїдні протизапальні	Нефротичний синдром, порушення екскреції натрію, інтерстиціальний нефрит

Скринінг ВІЛ нефропатії.

Систематичне дослідження аналізів сечі з мікроскопією сечового осаду:

- дітям до 1 року, в плановому порядку - один раз на 6 місяців
- дітям до 1 року, які отримують ТМП/СК в профілактичній дозі - 1 раз на 3 місяці
- дітям, які отримують ТМП/СК в лікувальній дозі – кожні 5-7 днів
- дітям, які отримують ВААРТ, протитуберкульозні препарати, інші медикаменти з нефротоксичною дією - через 2 тижні від початку, в подальшому 1 раз на місяць перші 3-6 місяців.

Література.

1. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care.,2005
2. Дж. Бартлетт «Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции», 2003

3. Международная инициатива по борьбе с детским СПИДом медицинского колледжа Baylor College of Medicine «Учебный курс по ВИЧ для медицинских работников.», 2003

4. Ричард А.Полин, Марк Ф.Дитмар «Секреты педиатрии.», 2001.

Ураження ротоглотки у дітей з ВІЛ/СНІД.

Ураження ротоглотки спостерігаються у 40% ВІЛ-інфікованих пацієнтів та більш ніж 90% хворих у стадії СНІДу. Описана велика кількість різноманітних уражень, які за етіологією можуть бути грибковими, вірусними, бактеріальними або неопластичними. Більшість з них зустрічається не лише при ВІЛ-інфекції. Однак їх клінічні прояви, перебіг, відповідь на лікування відрізняються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів й залежать від ступеню імуносупресії пацієнта. На перебіг уражень ротоглотки впливає наявність у хворого генералізованих захворювань, дотримання гігієни ротової порожнини.

Загалом, ураження ротоглотки супроводжуються

- болем, який спричинює неспокій хворого порушує його сон,
- гіперсалівацією, яка веде до втрати води та електролітів
- порушенням вживання їжі та води.

Зазначене не лише призводить до страждань хворого, але й ускладнює перебіг інших захворювань.

Діагностика уражень ротоглотки базується переважно на клінічних проявах, в поєднанні з традиційним мікроскопічним та мікробіологічним дослідженнями. У випадках атипичного перебігу, відсутності ефекту від терапії необхідна біопсія з зон уражень.

Грибкові ураження ротоглотки.

Орофарингеальний кандидоз.

Кандидоз є найчастішим орофарингеальним проявом ВІЛ-інфекції, часто він є одним із перших проявів хвороби. В більш ніж 90% хворих зі СНІДом протягом перебігу ВІЛ-інфекції хоча б раз виникав випадок орофарингеального кандидозу. Частота орофарингеального кандидозу збільшується при поглибленні імунodefіциту, він є частим проявом у хворих, в яких рівень CD4+ є меншим 400/мм³. Найчастішим збудником орофарингеального кандидозу є *Candida albicans*, також було виділено інші види цього роду. Гриби роду *Candida* належать до представників нормальної мікрофлори ротової порожнини.

Орофарингеальний кандидоз може перебігати в наступних формах: псевдомембранозній (молочниця), гіперпластичній, атрофічній, та у вигляді ангулярного хейліту. Кандидозні ураження ротоглотки можуть не мати жодних клінічних проявів, або супроводжуватися болем, печією, відчуттям подразнення у роті. Найчастішою формою орофарингеального кандидозу є псевдомембранозний кандидоз, який має прояви у вигляді нашарувань білого кольору, після зняття яких залишається гіперемована слизова оболонка, яка

при доторкуванні може кровоточити. Ураження можуть локалізуватися на слизових щік, дорсальної поверхні язика, ясен, твердому та м'якому піднебінні. Гіперпластичний кандидоз найчастіше вражає слизову щік, має прояви у вигляді лушпинок білого кольору (лейкоплакія), які не видаляються шпателем. Атрофічний кандидоз характеризується еритематозними плямистими вогнищами уражень на слизовій оболонці щік, твердому піднебінні, а також дорсальній поверхні язика. Ангулярний хейліт вражає кути рота, має прояви у вигляді тріщин, виразок у кутах рота, еритеми, болів при відкриванні рота.

Діагностика кандидозного ураження ротоглотки базується на типових клінічних проявах та визначенні вегетативних форм грибів роду *Candida* (псевдогіф) при забарвленні мазків із вогнищ уражень за Грамом. Діагноз рецидивуючого, рефрактерного кандидозу встановлюється на підставі спостереження за хворим у динаміці, оцінці відповіді на лікування.

Лікування – дивись розділ «Грибкові інфекції».

Інші гриби.

Ураження ротоглотки спричинені грибами, іншими ніж роду *Candida*, зустрічається рідко. Описані ураження ротоглотки спричинені гістоплазмою, криптококком. Захворювання, спричинені вказаними грибами, мають прояви у вигляді виразок. Діагноз захворювань можна встановити при дослідженні біоптатів, та культивуванні матеріалу з вогнищ ураження.

Вірусні ураження ротоглотки.

Ураження ротоглотки спричинені вірусами герпетичної (HSV, VZV, EBV, CMV) групи, характерні для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Вірус простого герпесу.

Вірус простого герпесу (HSV) спричинює болісні виразки, які локалізуються на слизових ротоглотки (гінгівостоматит), губ (herpes labialis), або обох. Ураження з'являються раптово як поодинокі або численні малі везикули, які розташовані на еритематозній основі. При руйнуванні везикул утворюються виразки. Локалізація уражень може бути різноманітною, так, описані ураження слизових твердого та м'якого піднебіння, ясен, дна рота, язика. Ураження губ спричинені HSV у ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто формують поширені виразки, які поширюються на шкіру обличчя. У деяких хворих вигляд уражень може бути атиповим за рахунок приєднання грибкової, бактеріальної флори.

Діагностика HSV-вірусних уражень базується на типових клінічних проявах. Для підтвердження можна використовувати дослідження мазків за Tzanck, в яких виявляються багатоядерні гігантські клітини, тільця включення. Лікування: дивись розділ «Вірусні інфекції».

Вірус вітряної віспи-оперізуючого лишаю.

У разі якщо у хворого з оперізуючим лишаєм відбувається ураження другої (верхньощелепної) або третьої (нижньощелепної) гілок трійчастого нерва можливе ураження слизової ротової порожнини. В ділянках уражень

відбувається утворення везикул, які після вскривання утворюють виразки. Перебіг захворювання супроводжується інтенсивним болем. Як правило, у хворого має місце одностороння локалізація уражень.

Діагностика уражень ротоглотки спричинених вірусом вітряної віспи-оперізуючого лишая базується на типових клінічних проявах. Лікування: дивись розділ «Вірусні інфекції».

Волосатоклітинна лейкоплакія.

Волосатоклітинна лейкоплакія, яка спричинюється вірусом Епштейна-Барр (EBV) в типових випадках локалізується на латеральних поверхнях язика, що призводить до хвилястого або складчастого вигляду. Складки добре видні при висунутому вперед та відхиленому у бік язика. У важких випадках можливе залучення у патологічний процес усієї дорсальної поверхні язика, поширення вогнищ ураження на слизову оболонку щік, губ.

Діагностика волосатоклітинної лейкоплакії базується на клінічних проявах, у складних випадках можливе проведення біопсії. При гістологічному дослідженні можна визначити гіперкератоз, акантом, вакуолізацію епітеліальних клітин. Ознаки запалення нетипові. При проведенні диференційної діагностики слід розглядати наступні стани: орофарингеальний кандидоз, плоский лишай, травматичний мукозит, географічний язик.

Людські папіломавіруси.

Людські папіломавіруси – збудники бородавок шкіри, слизових оболонок. Ураження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастіше є множинними. Діагноз встановлюється на підставі типових клінічних проявів.

Цитомегаловірус.

Загалом, для цитомегаловірусу не характерне ураження слизових оболонок ротоглотки, однак у хворих з важкою імуносупресією описані випадки неспецифічного мукозиту, який часто поєднувався з ураженнями стравоходу (езофагітом). Діагностика цитомегаловірусних уражень слизових ротоглотки можлива лише за результатами біопсії. Лікування: дивись розділ «Вірусні інфекції».

Бактеріальні ураження ротоглотки.

Бактеріальні ураження слизових ротоглотки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів найчастіше перебігають у вигляді гінгівітів та ураженні перидонтальних тканин. На відміну від імункомпетентних пацієнтів у хворих з імунodefіцитом перебіг бактеріальних уражень є більш важким, не обмежується лише слизовими оболонками, супроводжується ураженнями глибше розташованих тканин. При ураженні рота у хворих часто визначається неприємний запах з рота.

Гінгівіт зустрічається у біля 20% ВІЛ-інфікованих хворих. він характеризується інтенсивною гіперемією ясен. Ясна рихлі, легко кровоточать при дотиках. Можливе утворення вогнищ некрозу, виразок. Захворювання вимагає проведення негайної терапії, тому, що може поширюватися на тканини ротоглотки, призводити до перидонтиту.

Периодонтит характеризується розповсюдженням інфекції на тканини, які оточують зуби. Окрім уражень які описані при гінгівіті для періодонтиту характерна шаткість, легке випадіння зубів, розвиток остеомієліту кісток щелеп.

Неопластичні ураження ротоглотки.

Саркома Капоші.

Саркома Капоші є найчастішим злоякісним новоутворенням, яке вражає ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У хворих на саркому Капоші спостерігається ураження слизових ротоглотки. Ураження слизових ротоглотки можуть спостерігатися самостійно або супроводжуватися ураженнями шкіри, внутрішніх органів, лімфовузлів. У 10% пацієнтів ураження слизових є єдиним проявом саркоми Капоші. Ураження найчастіше розташовані на твердому піднебінні та краях ясен, часто є безсимптомними. На початку вогнища саркоми Капоші можуть лише дещо відрізнятися від незміненої слизової оболонки, в подальшому, при прогресуванні, відбувається утворення виразок, кровотечі. Необхідно диференціювати саркому Капоші з іншими ураженнями ротоглотки, насамперед від гінгівіту та періодонтиту.

Неходжкінська лімфома.

В деяких хворих з неходжкінськими лімфомами можливе ураження слизових ротоглотки, які мають прояви у вигляді щільних безболісних утворень які розташовані на яснах, піднебінні. Можливе, але необов'язкове, виразкування цих вогнищ. Діагноз можливий лише при біопсії.

Інші ураження ротоглотки.

Афтозні виразки.

Рецидивуючі афтозні виразки часто супроводжують перебіг ВІЛ-інфекції. етіологія їх досі невідома. Розглядаються вірусні, бактеріальні, ендокринні, психоемоційні причини, тощо. Проявами захворювання є виразки малого розміру, на еритематозному фоні, з часом розмір виразок збільшується, поверхня стає некротичною. Поява виразок супроводжується інтенсивним болем, гіперсалівацією. Захворювання може часто рецидивувати. Лікування: дотримання гігієни ротової порожнини, полоскання з дезінфікуючими і протизапальними розчинами (3% розчин харчової соди, 0.5% розчин перекису водню, відвар ромашки, блідо-рожевий розчин перманганату калію), примочки та мазі з антисептиками (новокаїн, анестезін, лідокаїн) - на поверхні ран, місцеве застосування регенеруючих засобів: обліпихова олія, галаскорбін, т.щ.

Література.

1. Bartlett J.G. Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment (January 2005).— Johns Hopkins University.— 2005.— 80p.
2. Benson C.A., Kaplan J.E., Masur H., et al. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents (Recommendations from CDC,

the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America).

3. Congeni B.L., Thomson R.B. Fluoroquinolones: considerations for future use // *Pediatr Infect Dis J.*– 2002.– V.21.– P.345–346.

4. Dismukes W.E. Introduction to antifungal drugs // *Clin Infect Dis.*– 2000.– V.30.– P.653–657.

5. Kaplan J.E., Hanson D., Dworkin M.S., et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus–associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy // *Clin Infect Dis.*– 2000.– V.30(Suppl 1).– P.5–14.

Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції у дітей.

Анемія.

Анемія - зниження концентрації гемоглобіну та об'єму еритроцитів нижче нормального рівня, є одним з найчастіших проявів гематологічних порушень в дітей з ВІЛ інфекцією.

94% дітей з ВІЛ-інфекцією мають гематокрит менше за 33% (*Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol.*,1990,12:449-53).

У віці до 1 року прояви анемії спостерігаються у 37% перинатально інфікованих ВІЛ дітей, що асоціюється з високим ризиком летальності до 3-х років. В 21 з 23 дітей відмічались прояви анемії на тлі перебігу опортуністичних інфекцій (*J.Pediatr.*,1996,129:648-55).

Постійні прояви анемії у дітей старшого віку та дорослих є чинником зниження тривалості життя, в тому числі у пацієнтів, які отримують ВААРТ (*Cl.Inf.Dis.*,1999, 29:44-9).

Критерії хронічної анемії у дітей з ВІЛ/СНІД.

Таблиця 1

Вік дитини	Анемія
6 місяців – 6 років	Нв < 70 г/л
7-12 років	Нв < 80 г/л
Більше 12 років та підлітки	Нв < 90 г/л

Клінічні ознаки хронічної анемії:

- загальна слабкість, підвищена втома, підвищена сонливість
- блідість шкіри
- тахіпное, тахікардія, при аускультатії систолічний шум, послаблення серцевих тонів
- запаморочення, порушення свідомості – в важких випадках.

Механізми розвитку анемії у дітей з ВІЛ-інфекцією:

- зниження продукції еритроцитів
- дефект дозрівання еритроцитів
- підвищені втрати еритроцитів (кровотечі, гемолиз).

Основні причини розвитку анемії та підходи до лікування надано в таблиці 2.

Причини анемії у дітей з ВІЛ-інфекцією та принципи лікування.

Таблиця 2

Причина анемії	Лікувальні заходи
Зниження продукції еритроцитів та дефект дозрівання	
Хронічні хвороби, запальні процеси	Лікування основного захворювання
Вплив ВІЛ на еритропоез	ВААРТ/еритропоетин
Інфекції · <i>Mycobacterium avium complex</i>(MAC) · <i>Parvovirus B19</i> · <i>Cytomegalovirus</i> · <i>Epstein-Barr Virus</i> · <i>Histoplasmosis</i>	Антибіотики Внутрішньовенний імуноглобулін Ганцикловір Підтримуюча терапія Протигрибкова терапія
Медикаменти: · Зидовудин · Ганцикловір · Триметоприм	Оптимізація режиму застосування препарату і/або еритропоетин Оптимізація режиму застосування препарату і/або еритропоетин Заміна препарату
Інфільтрація кісного мозку злоякісними новоутвореннями: · лімфома · лейкоз	Хіміотерапія Хіміотерапія
Дефіцит вітамінів та мікроелементів: · заліза · фолатів · вітаміну B12	Харчові добавки, вітамінні препарати з вмістом залізу, фолатів, вітаміну B12
Підвищені втрати еритроцитів: гемоліз	
Автоімунна гемолітична анемія	Кортикостероїди
Вроджені вади еритроцитів: · дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази · гемоглобінопатія · таласемія	Заміна препаратів, гемотрансфузія у важких випадках Препарати фолатів, гемотрансфузія у важких випадках Препарати фолатів, гемотрансфузія у важких випадках
Медикаменти: · Прімахін · Дапсон · Сульфонамід	Заміна препарату Заміна препарату Заміна препарату

Гемолітико-уремічний синдром	Плазмафарез
Гіперспленізм	В важких випадках - спленектомія
Підвищені втрати еритроцитів: кровотечі	
	Лікування основних причин Препарати заліза Гемотрансфузія у важких випадках

Діагностика.

1. Сбір анамнезу та огляд дитини.

Ретельної уваги потребує оцінка наступних ознак:

- втрата ваги
- кровотечі
- персистуюча лихоманка
- періодична жовтяниця
- характер випорожнень - потемніння сечі, дьогтеподібний стул
- характер харчування.

Збирається детальна інформація про медикаменти, які вживаються дитиною.

Періодична жовтяниця, випадки холецистектомії, спленектомії, анемії у членів родини можуть свідчити про можливий вроджений генез анемії.

2. Лабораторне обстеження:

- динаміка загальних аналізів крові, сечі
- ретикулоцити, морфологія та розмір еритроцитів
- аналіз калу на скриту кров
- біохімічне дослідження крові (загальний білірубін та фракції, АЛТ, АСТ)
- сироваткове залізо, трансферін
- УЗД черевної порожнини
- проба Кумбса
- серологія або ПЛР тести крові на CMV, EBV, парвовірус
- дослідження крові на MAC культуру
- дослідження пунктату кісткового мозку(морфологія, цитологія, вірусологія, бактеріологія).

Медичний супровід дитини з анемією потребує участі гематолога.

Рекомендації з призначення еритропоєтину для лікування анемії у ВІЛ позитивних.

Мета призначення еритропоєтину:

- нормалізація показників гемоглобіну, гематокриту
- відновлення активності, поліпшення якості життя та продовження тривалості життя
- зниження потреби в гемотрансфузіях.

Дози та схеми застосування еритропоєтину у дітей:

- 100-150 од/кг х 3 рази на тиждень (підшкірні ін'єкції)
- за відсутності ефекту доза збільшується на 50 од/кг кожні 4 тижні до досягнення максимальної дози (300од/кг)
- підбір лікувальної дози проводиться під контролем рівня гемоглобіну та гематокриту
- збільшення гематокриту до 40% дозволяє знизити дозу еритропоєтину на 50 од/кг та перевести пацієнта на підтримуючу дозу
- підбір підтримуючої дози еритропоєтину потребує моніторингу рівня гемоглобіну та гематокриту 1 раз на 3 тижні
- збільшення рівня Нв до 140г/л потребує відміни препарату та відновлення його застосування після зниження Нв до 110г/л.

Ефективність від прийому еритропоєтину спостерігається після 4-5 тижнів від початку лікування. Тривалість лікування визначається потребами пацієнта.

Інші методи лікування :

- терапія киснем
- переливання еритроцитарної маси.

Алгоритм лікувальної тактики при анемії.

Показання до терапії:

анемія в дитини з ВІЛ-інфекцією (рівень Нв < 70-90г/л, в залежності від віку)



Виключити наступні причини анемії:

- Кровотеча (характерний вид випорожнень, «дьюгтеподібний стілець»)
- Гемоліз (підвищення загального білірубіну за рахунок непрямой фракції, ретикулоцитоз)
- Дефіцит заліза (зниження сироваткового заліза, трансферину, ферітину)
- Дефіцит В12 і фолієвої кислоти (знижений рівень В12 в сироватці крові, вміст фолієвої кислоти в еритроцитах при макроцитарній анемії)



Ні



Розпочати лікування еритропоєтином в дозі 100-150 од./кг 3 рази на тиждень

Так



Ліквідувати причину анемії



Реакція на терапію очікується через 4 і більше тижнів;



Якщо через 4 тижні рівень Нв підвищився на 10г/л, препарат застосовується в тій же дозі



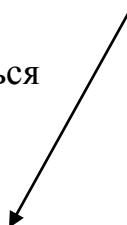
Якщо рівень Нв в нормі, підбирається



Якщо відповіді на терапію немає збільшувати дозу на 50од/ кг кожні 4 тижні, до досягнення максимальної дози 300 од./кг**



Якщо рівень підвищився менше



підтримуюча доза *

ніж на 10г/л – перевірити рівні заліза, фолієвої кислоти, В12.

Якщо через 8 тижнів рівень Нв збільшився понад 10 г/л, продовжувати прийом препарату в тій же дозі

* Підбір дози потребує визначення Нв кожні 10-14 днів.

**Оцінювати реакцію на зміну дози еритропоєтину слід не раніше ніж через 4 тижні.

Нейтропенія.

Абсолютна нейтропенія визначається рівнем нейтрофілів менше за 1500 клітин/ мл. 41 із 100 дітей з ВІЛ-інфекцією мають кількість нейтрофілів < 1500 клітин/мл і 5% < 500 клітин/мл (*Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol.1996,12:449-53*). Нейтропенія спостерігається в 65% дітей з опортуністичними інфекціями і в 34% - без ознак опортуністичних інфекцій. Знижена бактерицидна активність нейтрофілів та порушення хемотаксису поруч з нейтропенією є найбільш частими ознаками дефіциту нейтрофільного ланцюгу (*J.Pediatr.1996,129: 648-55*). Кількісний та якісний дефіцит нейтрофілів водночас з дефіцитом інших імунних функцій організму – умова розвитку та важкого перебігу опортуністичних інфекцій (*Clin.Inf.Dis.1999, 29:44-9*).

Причини розвитку та принципи лікування нейтропенії у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 3

Причини розвитку нейтропенії	Лікувальні заходи
Порушення мієлопоезу.	
Вплив ВІЛ на мієлопоез	БААРТ і/або колонії стимулюючий фактор гранулоцитів (G-CSF, GM-CSF)
Мієлотоксичний вплив медикаментів: · Зидовудин · Ганцикловір · Триметоприм/сульфаметоксазол · Інтерферон · Цитостатики · Пентамідин	Оптимізація режиму застосування/відміна препарату
Інфекції · <i>Mycobacterium avium complex</i>(MAC) · <i>Parvovirus B19</i> · <i>Cytomegalovirus</i> · <i>Epstein-Barr Virus</i> · <i>Histoplasmosis</i>	Антибіотики Внутрішньовенний імуноглобулін Ганцикловір Підтримуюча терапія Протигрибкова терапія

Інфільтрація кісткового мозку злюкаїсними новоутвореннями: · лімфома · лейкомія	Хіміотерапія Хіміотерапія
Дефіцит вітамінів та мікроелементів: · фолатів · вітаміну В12	Харчові добавки, вітамінні препарати з вмістом фолатів, вітаміну В12
Підвищена деструкція нейтрофілів на периферії.	
Гіперспленізм	В важких випадках - спленектомія
Гострі інфекції	
Антигранулоцитарні антитіла*	

*Наявність антигранулоцитарних антитіл часто зустрічається у дітей з ВІЛ-інфекцією, але кореляції між їх концентрацією та глибиною нейтропенії не встановлено (*Pediatr.Inf.Dis.J,1997,16:881-4*).

Діагностика.

1. Сбір анамнезу та огляд дитини.

Ретельної уваги потребує оцінка наступних ознак: структура, частота і характер перебігу інфекційних хвороб у дитини, інформація щодо медикаментів, які вживаються дитиною, характер харчування.

2. Лабораторне обстеження:

- підрахунок абсолютної кількості нейтрофілів (в динаміці, не менше 3 досліджень з інтервалом в 7-10 днів)
- серологічні або ПЛР дослідження крові на CMV, EBV, парвовірус
- дослідження крові на MAC культуру
- дослідження пунктату кісткового мозку (морфологія, цитологія, вірусологія, бактеріологія).

Показники для дослідження кісткового мозку:

- лихоманка невідомого походження
- пригнічення двох і більше клітинних ліній.

Застосування G-CSF і GM-CSF (колонії стимулюючий фактор гранулоцитів/ макрофагів) у дітей.

Обидва препарати є цитокінами, збільшують кількість і поліпшують функцію циркулюючих нейтрофілів.

Застосовуються у випадках розвитку нейтропенії на тлі мієлотоксичної дії медикаментів, в т.ч. АРТ препаратів.

Стартова доза :

- 1-10мг/кг 1раз на день щоденно до збільшення кількості нейтрофілів до 1500-2000/мл

Підтримуюча доза:

- 1.2мг/кг/на день щоденно;
- для дітей старше 13 років 300мг 3 рази на тиждень.

Пацієнти з нейтропенією потребують агресивного антибактеріального лікування антибіотиками широкого спектру дії (комбінація цефалоспорино 3-го покоління з тейкопланіном або ванкоміцином).

Медичний супровід дитини з нейтропенією потребує участі гематолога.

Тромбоцитопенія.

Тромбоцитопенія зустрічається в третини дітей з ВІЛ інфекцією.

У 20% дітей рівень тромбоцитів < 50000/мл (*Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 1996, 12:449-53).

Причини розвитку та принципи лікування тромбоцитопенії у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 4

<i>Причини розвитку тромбоцитопенії*</i>	<i>Лікувальні заходи</i>
Порушення тромбопоезу.	
Прямий вплив ВІЛ на тромбопоез**	ВААРТ
Мієлотоксичний вплив медикаментів: · Зидовудин · Ганцикловір · Цитостатики · Ванкоміцин	Оптимізація режиму застосування/відміна препарату
Інфекції · <i>Mycobacterium avium complex</i>(MAC) · <i>Cytomegalovirus</i> · <i>Epstein-Barr Virus</i>	Антибіотики Ганцикловір Підтримуюча терапія
Інфільтрація кісткового мозку злоякісними новоутвореннями: · лімфома · лейкої	Хіміотерапія Хіміотерапія
Дефіцит вітамінів та мікроелементів: · фолатів · вітаміну B12	Харчові добавки, вітамінні препарати з вмістом фолатів, вітаміну B12
Підвищена деструкція тромбоцитів на периферії.***	
Імунна тромбоцитопенія****	Внутрішньо-венний імуноглобулін, стероїди, в важких випадках – спленектомія
ДВЗ синдром*****	Трансфузія плазми, тромбоцитарної маси – в важких випадках, підтримуюча терапія
Гемолітико-уремічний синдром,	Плазмафарез, підтримуюча терапія

тромботична пурпура	тромбоцитопенічна	
Підвищена секвестрація тромбоцитів в селезінці. ↓ Видалення селезінки в важких випадках		

* Можливе поєднання декількох причин виникнення тромбоцитопенії.

** ВІЛ безпосередньо впливає на порушення тромбозу і на прискорення руйнації тромбоцитів на периферії.

*** Тривалість життя тромбоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією менше, навіть при нормальній їх кількості.

**** На поверхні тромбоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією присутня збільшена кількість імуноглобулінів; в сироватці крові визначається висока концентрація антитіл проти тромбоцитарного глікопротеїну 3а; кількість тромбоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією зростає при лікуванні тими ж самими методами, які застосовуються в терапії імунної тромбоцитопенії; все зазначене свідчить про присутність імунних механізмів розвитку тромбоцитопенії.

***** Дисеміноване внутрішньо судинне звертання крові може стати наслідком застосування G-CSF, GM-CSF.

Діагностика.

1. Сбір анамнезу та огляд дитини.

Ретельної уваги потребує оцінка наступних ознак: легкість появи синців, частота виникнення петехіальної висипки, геморагій, особливо носових.

Головний біль та вогнищева неврологічна симптоматика є проявами інфаркту мозку, інтракраніальної геморагії.

Масивна лімфаденопатія може вказувати на неопластичні процеси та інфекції: *Epstein-Barr* або *Cytomegalovirus*.

2. Лабораторне обстеження:

1) загальний аналіз крові з визначенням формули та абсолютної кількості всіх клітин:

- поєднання анемії з нейтропенією на тлі тромбоцитопенії може вказувати на порушення мієлопоезу, неопластичні процеси, інфекційні хвороби;
- еритропенія в поєднанні з тромбоцитопенією – можлива ознака ГУС, ДВЗ)

2) серологічні або ПЛР тести крові на CMV, EBV, парвовірус

3) дослідження крові на МАС культуру

4) дослідження пунктату кісткового мозку (морфологія, цитологія, вірусологія, бактеріологія)

5) коагулограма.

Лікування дітей з ВІЛ-інфекцією, які мають прояви тромбоцитопенії залежить від факторів, що спричинили її розвиток та важкості проявів.

Ідіопатична тромбоцитопенія.

Зниження кількості тромбоцитів $< 100000/\text{мл}$ невстановленої етіології. Більшість випадків пояснюється інфікуванням поліпотентних клітин кісткового мозку (*Clin. Inf.Dis.* 2000;30:54).

Стандартні методи лікування:

- преднізолон*
- довенний імуноглобулін**
- довенний анти D глобулін***
- спленектомія****.

*Стартова доза преднізолону 2 - 4 мг/кг на добу, ефективність настає швидко, але постлікувальний ефект не стійкий.

Тривалість лікування в дітей не встановлена, однак, тривале, за часом, застосування стероїдів супроводжується розвитком побічних явищ, серед яких : поглиблення імунодефіциту, грибові інфекції, розвиток остеопенії.

Призначення **довенного імуноглобуліну вважається ефективним методом лікування. Вірогідні механізми дії – блокада антитромбоцитарних антитіл і Fc – рецепторів селезінки. Ефект швидкий, достатньо тривалий. Препарат призначається в дозі 2г/кг. Лікувальна доза вводиться протягом 2-5 днів. Перша інфузія починається із швидкістю 0.001мл/кг/хвилина з подальшим збільшенням, кожні 30 хвилин, на 0.001мл/кг/хвилину. Максимальна швидкість – 0.06мл/кг/хвилина.

Вітальні функції відстежуються:

- кожні 15 хвилин в перші 30 хвилин введення;
- кожні 30 хвилин - наступної години введення;
- кожної години - в подальшому.

Призначення в/в імуноглобуліну є досить безпечним методом лікування. Ускладнення частіше спостерігаються у пацієнтів з гострими інфекціями або системним запаленням.

Побічні ефекти довенного імуноглобуліну.

Головний біль, свербіння шкіри, підйом температури, нудота/блювота, слабкість, грипоподібний синдром, висипка, колапс, асептичний менингеальний синдром. Більшість побічних явищ проходять самостійно і пов'язані із швидкістю введення. За допомогою ацетоменофену можна попередити розвиток грипоподібних та фебрильних реакцій. В важких випадках застосовуються глюкокортикоїди.

Недоліки методу:

- висока вартість препарату;
- тривалі за часом внутрішньовенні інфузії.

*****Анти D - глобулін** є ефективним засобом підвищення кількості тромбоцитів.

Механізм дії: зв'язує Rh+ еритроцити та блокує Fc- рецептори селезінки. Не призначається особам з Rh- кров'ю та видаленою селезінкою.

Переваги методу:

- ефективність

- швидкість інфузії
- малий спектр побічних явищ.

Недоліки методу.

- висока вартість препарату(однак менша за внутрішньовенний імуноглобулін)
- ризик гемолізу
- ризик передачі трансфузійних інфекцій.

*******Спленектомія** – хірургічний метод видалення селезінки.

Спленектомія не впливає на прогресію ВІЛ, однак може погіршити загальний стан за рахунок збільшення частоти бактеріальних інфекцій. Перед операцією діти імунізуються проти Strep.pneumoniae, N.meningitidis, НІВ. У випадках важкої імунодепресії відповідь на щеплення може бути недостатньою. У частини пацієнтів ефект від спленектомії щодо рівня тромбоцитів спостерігався короткий час та був незначним.

Коагулопатія.

Підвищена кровоточивість та схильність до тромбозів є проявами порушень із сторони системи коагуляції.

Причини розвитку та принципи лікування коагулопатій у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 5

Причини розвитку коагулопатій	Лікувальні заходи
Хвороби із підвищеним крововиливом	
Дефіцит фактора VIII	Концентрат з фактором VIII
Дефіцит фактора IX	Концентрат з фактором IX
Хвороба Вілебранда	Концентрат з фактором Вілебранда
Дефіцит вітаміну К	Вітамін К, свіжозаморожена плазма у важких випадках
Хвороби печінки	Свіжозаморожена плазма у важких випадках, вітамін К
Хвороби із тромбоутворенням.	
Дефіцит S-протеїну	Лікування тромбозу
Дефіцит кофактора II гепарину	Лікування тромбозу

Діагностика коагулопатії і вибір оптимальної схеми терапії потребує участі гематолога.

Література.

1. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care.,2005.
2. Дж. Бартлетт «Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции»., 2003.
3. Международная инициатива по борьбе с детским СПИДом медицинского колледжа Baylor College of Medicine «Учебный курс по ВИЧ для медицинских работников.»., 2003.
- 4.Ричард А.Полин, Марк Ф.Дитмар «Секреты педиатрии.»., 2001.

Актуальні питання туберкульозу у дітей з ВІЛ/СНІД.

Туберкульоз – це інфекційне захворювання, що викликається *Mycobacterium tuberculosis*) і характеризується утворенням специфічних гранульом в різних органах та тканинах (специфічне туберкульозне запалення) в поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, яка зумовлена формою, стадією, локалізацією та поширеністю процесу.

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, туберкульоз є глобальною проблемою. В Європі в 2004 році зареєстровано 484000 нових випадків захворювання. Показники захворюваності серед Європейських країн коливаються від 5 (Швеція) до 181(Казахстан) випадків – на 100000 населення. Епідемія ВІЛ інфекції стала чинником зростання захворюваності на туберкульоз. 5% всіх хворих на туберкульоз в Україні – ВІЛ-інфіковані. Туберкульоз є однією з провідних причин смерті хворих на ВІЛ-інфекцію.

Етіологія.

Збудник туберкульозу – *Mycobacterium tuberculosis*, основна причина туберкульозу в людини. Туберкульоз може викликатись і іншими представниками роду мікобактерій: *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium microti*. Людина є єдиним природним резервуаром *Mycobacterium tuberculosis*. В той час, як *Mycobacterium bovis*, який може викликати туберкульоз в людини, є збудником бичачого туберкульозу.

Епідеміологія.

Діти всіх вікових груп чутливі до інфекції. Захворюваність дітей на туберкульоз в Україні становить 9.3 на 100000 дитячого населення, підлітків 31.3 на 100000 підлітків(дані МОЗ України, 2004 рік).

ВІЛ-інфекція, яка руйнує імунну систему - фактор ризику розвитку туберкульозу.

Основне джерело інфекції для дітей – дорослі бактеріоносії, частіше члени родини. Найбільший ризик становлять МБТ(+) дорослі з легеневим туберкульозом та туберкульозом верхніх респіраторних шляхів. Заразність дорослої людини залежить від наявності *Mycobacterium tuberculosis* в харкотинні, частоти кашлю, кількості харкотиння, ефективності протитуберкульозної терапії. Загалом при ефективній терапії інфекційний період триває 2-4 тижні від початку лікування. Ризик зараження є найвищим у випадках, коли мати дитини хворіє на туберкульоз і є МБТ(+).

Діти, які хворі на туберкульоз, мають низьку контагіозність для інших дітей в наслідок наступних причин:

- низька концентрація збудника в мокроті
- висока в'язкість, невелика кількість харкотиння, схильність до його заковтування

- менша частота і тривалість кашлю.

Для дитини з ВІЛ-інфекцією ризик інфікування значно вищий, ніж для імунокомпетентної дитини. За даними CDC, в США до 12% дітей, хворих на туберкульоз, є інфіковані ВІЛ.

Вакцина проти туберкульозу, розроблена більше, як 80 років тому і не захищає від інфекції. За останні 30 років в світі не з'явилося жодного нового класу препаратів протитуберкульозної дії. Враховуючи глобальний характер проблеми туберкульозу, розробка нових шляхів профілактики, діагностики і лікування є нагальною світовою проблемою.

Ворота інфекції і розвиток хвороби.

Передача збудника туберкульозу відбувається аерогенним шляхом, ентерально, через ушкоджену шкіру, слизові оболонки.

Шкіра, шлунково-кишковий тракт, слизові оболонки мають обмежене значення у дітей в порівнянні з респіраторним трактом.

Від матері до дитини інфекція може передаватись трансплацентарно, шляхом вагінальної аспірації інфікованої амніотичної рідини (вертикальний шлях), аерогенно після народження, коли мати МБТ(+) – горизонтальний шлях.

Інкубаційний період (від інфікування до появи позитивних шкірних тестів) становить від 2 до 10 тижнів.

У більшості ВІЛ-негативних дітей зараження МБТ не призводить до розвитку хвороби. Єдиним проявом інфекції є позитивна реакція Манту. В дитини розвивається латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ), досі не повністю зрозумілий феномен.

Однак, активний туберкульоз може розвинутих і одразу після інфікування. Найбільший ризик розвитку хвороби спостерігається в перші 2 роки від моменту зараження, частіше в період від місяця до року. Розвиток активного туберкульозу після інфікування притаманний дітям до 4-х і підліткам старше 15 років. Діти у віці від 5 до 15 років – «відносно резистентні» до розвитку активного туберкульозу, але мають звичайний ризик бути інфікованими.

Фактори трансформації латентної інфекції в активний туберкульоз:

- послаблення імунітету, що спостерігається при ВІЛ інфекції
- хіміотерапія, терапія стероїдами
- інфекції (кір, кашлюк)
- розлади харчування, виснаження.

По мірі прогресування ВІЛ-інфекції зменшується кількість CD4+ лімфоцитів, слабкішою стає їх функція, знижується здатність імунної системи стримувати ріст і розповсюдження *Mycobacterium tuberculosis* в організмі.

Вплив туберкульозу на перебіг ВІЛ-інфекції:

- сприяє реплікації ВІЛ та зростанню вірусного навантаження *
- зменшує рівень CD4+ лімфоцитів
- підвищує ризик розвитку опортуністичних інфекцій

- підвищує ризик летальності.

*Вірусне навантаження може зростати від 5 до 160 разів на тлі нелікованої активної туберкульозної інфекції (*J Immunol* 1996;157:1271), в той час як, наприклад, пневмококова пневмонія підвищує вірусне навантаження лише в 3-5 разів.

При дослідженні матеріалів бронхіально-альвеолярного лаважу, також, встановлено високе вірусне навантаження, місцями вище ніж у крові.

Клініка туберкульозу у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Подібна до клініки туберкульозу у імунокомпетентних дітей, але захворювання має більш важкий перебіг.

Умовно всі форми туберкульозу поділяються на первинні і вторинні. Первинний туберкульоз – виникає при первинному контакті із збудником, в більшості випадків такий варіант спостерігається у дітей.

Основні прояви первинного туберкульозу у дітей:

- туберкульозна інтоксикація
- локальні форми первинного генезу.

Вторинний туберкульоз розвивається у осіб, які були інфіковані МБТ, чи перехворіли на туберкульоз, у випадках суперінфекції або реактивації старих вогнищ. Вторинний туберкульоз характеризується більшим поліморфізмом клінічних форм легеневого і позалегенового туберкульозу. Частіше розвивається у дорослих людей.

Клінічна класифікація туберкульозу.

I. Тип туберкульозного процесу.

1. Вперше діагностований туберкульоз - ВДТБ (дата діагностування).

Діагноз встановлюється у випадках коли хворий ніколи не лікувався від туберкульозу або приймав протитуберкульозні препарати менше місяця.

2. Рецидив туберкульозу - РТБ (дата діагностування).

Діагноз встановлюється у випадках, коли має місце активація перебігу туберкульозу в осіб, котрі раніше хворіли на туберкульоз і завершили лікування, вважались такими щовилікувані або мали успішне лікування (ефективне чи завершене).

Рецидив може бути МБТ+, МБТ-, Гіст+, Гіст-, діагноз може бути встановлено за клініко-рентгенологічними даними.

3. Хронічний туберкульоз – ХТБ (дата діагностування).

Діагноз встановлюється у випадках, коли не досягається клініко-рентгенологічна стабілізація або спостерігається клініко-рентгенологічне погіршення: каверни (МБТ+, МБТ-) протягом не менше 2-х років спостереження. У хворих після основного і повторних курсів терапії має місце

- неефективне лікування, або невдача терапії
- перерва в терапії
- продовження лікування після 2-х років від початку терапії
- смерть після 2-х років лікування

- хворий вибув чи переведений із неефективним лікуванням більше 2-х років
- незавершений належний курс терапії протягом 2-х років спостереження
- резистентність МБТ та постійне виділення бактерій.

II. Клінічні форми туберкульозу.

(шифри МСКХ Х перегляду)

A15-A16 Туберкульоз легенів - ТБЛ(із факультативним зазначенням форми ураження):

A15-A16 – Первинний туберкульозний комплекс

A15-A16 – Дисемінований туберкульоз легенів

A15-A16 – Вогнищевий туберкульоз легенів

A15-A16 – Інфільтративний туберкульоз легенів

A15-A16 – Казеозна пневмонія

A15-A16 – Туберкулома легенів

A15-A16 – Фіброзно-кавернозний туберкульоз легенів

A15-A16 – Циротичний туберкульоз легенів

A15-A16 – Туберкульоз легенів в комбінації з пиловими професійним захворюваннями легенів.

A15-A18 Позалегеневий туберкульоз – ПТБ (із зазначенням локалізації):

A15-A16 – Туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів

A15-A16 – Туберкульозний плеврит(в т.ч. емпієма)

A17 – Туберкульоз нервової системи і мозкових оболонок

A18.0 – Туберкульоз кісток та суглобів

A18.1 – Туберкульоз сечостатевої системи

A18.2 – Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів

A18.3 – Туберкульоз кишок, очеревини та брижуватих лімфатичних вузлів

A18.4 – Туберкульоз шкіри, підшкірної клітковини

A18.5 – Туберкульоз ока

A18.6 – Туберкульоз вуха

A18.7 – Туберкульоз надниркових залоз

A18.8 – Туберкульоз інших уточнених органів і систем(які не зазначено вище)

A18 – Туберкульоз без встановленої локалізації

A19 – Міліарний туберкульоз

До туберкульозу органів дихання відносять туберкульоз легенів і туберкульоз носа, придаткових пазух носа, гортані, трахеї, бронхів, плеври, внутрішньо грудних лімфатичних вузлів.

III. Характеристика туберкульозного процесу.

1. Локалізація ураження:

- в легенях (вказуються номери сегментів, частки легенів)
- в інших органах (вказується назва органу і місце ураження).

2. Деструкція:

- Дестр (+) - інфільтрація, розпад
- Дестр (–) - обсіменіння, ущільнення, рубцювання, звапнення.

3. Метод підтвердження туберкульозу. Є лише два достовірних методи підтвердження туберкульозу – бактеріологічний і гістологічний. Звичайно, якщо зазначені методи не дозволяють підтвердити туберкульоз, а клінічно і рентгенологічно є ознаки туберкульозу, то діагноз слід встановлювати, як туберкульоз (ТВ) не підтверджений бактеріологічно і гістологічно.

Бактеріологічний метод - виділення культури МБТ з:

- мокроти
- шлункового вмісту
- плевральної рідини
- ліквору
- сечі
- інших біологічних матеріалів.

Результати бактеріологічних методів дослідження:

- МБТ(+) - діагноз підтверджено бактеріологічно
- МБТ(-) - діагноз не підтверджено бактеріологічно.

Уточнення:

- М(+) - мазок позитивний
- М(-) - мазок негативний
- М0 - мазок не досліджували
- К0 - культуральне дослідження не проведене
- К(-) - культуральне дослідження з від'ємним результатом
- К(+) - культуральне дослідження з позитивним результатом.

Якщо К(+), визначається резистентність до препаратів:

- Резист0 - резистентність до препаратів I ряду не досліджували
- Резист(-) - резистентність до препаратів I ряду не встановлено
- Резист(+) - резистентність до препаратів I ряду встановлена (в дужках подається аббревіатура всіх препаратів першого ряду до яких встановлена резистентність)
- Резист(II0) - резистентність до препаратів II ряду не досліджували
- Резист(II-) - резистентність до препаратів II ряду не встановлено
- Резист(II+) - резистентність до препаратів II ряду встановлено (в дужках подається аббревіатура всіх препаратів II ряду до яких встановлена резистентність)

При ТВ не встановленої локалізації і МБТ(+) слід вказувати біологічний матеріал, котрий досліджувався, наприклад:

- харкотиння МБТ(+)
- сеча МБТ(+).

Основний недолік методу: повільний ріст МБТ на культуральному середовищі, що часом потребує 4-5 тижнів часу.

Гістологічне дослідження.

Результати гістологічних досліджень:

- Гіст(+)- діагноз підтверджено гістологічно;

- Гіст(-) - діагноз не підтверджено гістологічно;
- Гіст0 - гістологічне дослідження не проводилось.

IV. Ускладнення.

Ускладнення туберкульозу легенів:

- кровохаркання
- легенева кровотеча
- спонтанний пневмоторакс
- легенева недостатність
- хронічне легеневе серце
- нориці(бронхіальні, торакальні)
- ниркова і надниркова недостатність
- безпліддя
- спайки
- анкілози
- амілоїдоз.

V. Категорія диспансерного нагляду.

Категорія 1. (кат. 1) включає хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з бактеріовиделенням, а також хворих на вперше діагностований туберкульоз з поширеними та тяжкими формами легеневого чи позалегеневого туберкульозу з бактеріовиделенням чи без бактеріовиділення.

Категорія 2. (кат. 2) включає будь-які випадки повторного лікування, зокрема рецидив, лікування після перерви, лікування після невдачі.

Категорія 3 (кат. 3) включає хворих на вперше діагностований обмежений (менше 2 сегментів) туберкульоз легень без бактеріовиділення та хворих на вперше діагностований позалегеновий туберкульоз, які не включили до 1 категорії.

Категорія 4. (кат. 4) включає хворих на хронічний туберкульоз різної локалізації незалежно від бактеріовиділення.

Категорія 5 (кат. 5): група 5.1.; група 5.2., група 5.3., група 5.4., група 5.5.

До категорії 5 віднесені диспансерні контингенти ризику захворювання на туберкульоз та його рецидив.

VI. Ефективність лікування.

1. Ефективне лікування:
 - вилікування
 - припинення бактеріовиділення.
2. Завершене лікування.
3. Неефективне лікування(невдача).
4. Перерване лікування.
5. Продовжує лікування.
6. Вибув/переведений.
7. Помер.

VII. Наслідки туберкульозу.

Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу легенів:

- фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульозно-дистрофічні кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах
- плевропневмосклероз
- цироз легенів
- наслідки хірургічного втручання(зазначається дата проведення і вид операції).

Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу поза легеневої локалізації:

- рубцеві зміни в різних органах та їх наслідки
- звапнення
- наслідки хірургічного втручання(зазначається дата проведення і вид операції).

Використання наведеної класифікації в практиці спеціаліста з ВІЛ-інфекції сприятиме формуванню наступності в наданні допомоги дітям з ВІЛ-інфекцією і туберкульозом.

Основи туберкулінодіагностики.

Основу діагностики складає внутрішкірна проба з 2 ТО туберкуліну у стандартному розведенні (Реакція Манту з 2 ТО). Туберкулін – очищений білок, який виділено з МБТ. Людина, яка інфікована МБТ чутлива до туберкуліну. Після внутрішкірного введення туберкуліну через 24-48 годин в інфікованої людини з'являється папула. Вимірювання папули проводиться через 72 години прозорою лінійкою, реєструється поперечний до осі руки розмір папули. Позитивна реакція вказує на ураженість людини МБТ.

Діагностичні цілі туберкулінодіагностики:

- раннє виявлення хворих на туберкульоз, осіб інфікованих МБТ, осіб з підвищеним ризиком захворювання (вперше інфікованих, з гіперергічними та наростаючими реакціями на туберкулін)
- виявлення осіб, які підлягають вакцинації і ревакцинації проти туберкульозу
- визначення інфікованості населення, як епідемічного показника.

Оцінка реакції Манту з 2 ТО.

1. Реакція негативна – повна відсутність інфільтрату або почервоніння, спостерігається слід від уколу 0-1 мм.
2. Реакція сумнівна – присутня папула розміром 2-4 мм або почервоніння будь-якого розміру при відсутності папули.
3. Реакція позитивна – присутня папула 5 мм і більше.
4. Реакція гіперергічна – присутня папула 17 мм і більше, можлива везикуло-некротична реакція і/або лімфангіт, незалежно від розміру папули.
5. Реакція наростаюча – при збільшенні на 6мм і більше у порівнянні з попередньою, або у випадках збільшення реакції менше ніж на 6мм, але утворенням інфільтрату 12 мм і більше.

Після постановки проби по розмірах папули можна судити про рівень сенсibilізації Т-лімфоцитів до збудника туберкульозу. Наростання

сенсibiliзації Т-лімфоцитів, що проявляється збільшенням розмірів папули, є важливим діагностичним критерієм і може свідчити про:

- інфікування організму МБТ, в тому числі повторне
- розмноження МБТ в організмі людини при активному захворюванні
- відновлення чутливості до туберкуліну при зменшенні тубінтоксикації
- відновлення чутливості до туберкуліну при відновленні кількості CD4 клітин у хворих на ВІЛ/СНІД.

Значення реакції Манту.

- Дозволяє встановити ступінь чутливості до туберкуліну, що може свідчити як про інфікування мікобактеріями туберкульозу, так і про поствакцинальну БЦЖ-алергію.
- Результати реакції Манту можуть бути як хибно-негативні, так і хибно позитивні.
- Хвороби і стани, які пригнічують пробу на туберкулін:
 - стадія СНІДу ВІЛ-інфекції
 - дистрофія, недостатнє харчування
 - важкі бактеріальні інфекції, в тому числі - туберкульоз
 - вірусні інфекції – кір, вітряна віспа, інфекційний мононуклеоз
 - стан після введення протівірусної вакцини, наприклад, проти кору
 - злоякісні новоутворення
 - лікування імунодепресантами
 - проведення проби в інкубаційний період туберкульозу (2-10 тижнів)
 - період новонародженості.
- До 10% імунокомпетентних дітей з активним туберкульозом мають негативну реакцію Манту, що пов'язано з особливостями перебігу хвороби та імунним статусом.
- Серед дітей з міліарним туберкульозом реакція Манту негативна в 17%, а в дітей з туберкульозом легенів – 3%.
- Достовірні статистичні дані щодо негативних внутрішкірних тестів у дітей з ВІЛ-інфекцією і туберкульозом відсутні, однак більшість досліджень вказує на збільшення відсотку хибно-негативних результатів при ВІЛ-інфекції.
- Технічні причини хибно-негативних реакцій Манту:
 - постановка тесту з туберкуліном, що зберігався з порушенням правил
 - доза туберкуліну менша за 2 ТО
 - порушення строків оцінки реакції (до 2-х та після 5 діб).

- Негативна реакція Манту не виключає туберкульоз і не дозволяє прийняти рішення про відсутність туберкульозу у даного пацієнта.
- Причини хибно-позитивних реакцій Манту:
 - алергічні захворювання
 - гельмінтози
 - БЦЖ-вакцинація
 - контакт з нетуберкульозними мікобактеріями.
- Оцінка позитивного результату реакції Манту потребує урахування щеплення дитини вакциною БЦЖ, однак інтенсивність реакції, як правило слабша, ніж після інфікування МБТ, і слабшає з часом.
- Віраж туберкулінових проб – перехід туберкулінової чутливості з негативної в позитивну. Характерним є візуальне збільшення інтенсивності реакції Манту, що не пов'язано з БЦЖ вакцинацією. Віраж свідчить про виявлення вперше інфікованої особи.
- Позитивні результати туберкулінової проби не вказують на присутність чи відсутність туберкульозу, а свідчать лише про присутність чи відсутність в організмі МБТ.

Показання для проведення туберкулінової проби у дітей з ВІЛ-інфекцією.

- дітям з встановленим ВІЛ статусом – 2 рази на рік в плановому порядку
- перед початком АРВ терапії
- за епід. показами, у випадках контакту з хворим на туберкульоз
- при затяжному перебігу бронхолегеневої патології
- при ознаках швидкого прогресування ВІЛ-інфекції
- при втраті ваги, затримці вікових показників динаміки росту і маси тіла.

Порядок обстеження дітей з сумнівним, позитивним, гіперергічним або наростаючим туберкуліновим тестом:

- ретельний збір анамнезу (рецидивуюча лихоманка, втрата ваги, лімфаденопатія, кашель)
- збір епід. анамнезу (кашель, лихоманка, втрата ваги у членів родини, побутові умови)
- клінічний огляд (стан органів дихання, лімфатичної системи, черевної порожнини)
- рентгенологічне дослідження грудної клітини.

За відсутності даних щодо активного туберкульозу, подальше обстеження не проводиться, дитина підлягає лікуванню стосовно ЛТБІ. У випадках, коли дитина контактує з хворим на активний туберкульоз, лікування ЛТБІ

призначається незалежно від результатів туберкулінового тесту (якщо виключено активний туберкульоз). На туберкульоз слід обстежити і дітей, що мешкають з особами, в яких має місце позитивна реакція Манту.

Первинна профілактика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих дітей.

Таблиця 1

Показання	Схема першої лінії	Альтернативна схема
1. Проба Манту: папула ≥ 5 мм за відсутності симптомів підозрілих на туберкульоз	Ізоніазид 10-15 мг/кг (максимально 300 мг/доба) в середину щоденно 9 місяців або Ізоніазид 20-30 мг/кг (максимально 900мг/доба) в середину 2 рази на тиждень 9 місяців	Ріфампіцин 10-20мг/кг (максимально 600 мг/доба) в середину щоденно 4-6 місяців
2. Позитивна проба Манту в анамнезі без лікування, за відсутності симптомів підозрілих туберкульоз		
3. Контакт з хворим на туберкульоз, незалежно від результатів туберкулінового тесту		
4. Віраж туберкулінових проб за відсутності симптомів підозрілих на туберкульоз		

Бактеріологічні методи діагностики туберкульозу у дітей.

Бактеріологічні методи діагностики у дітей є обмеженими, що зумовлено важкістю відбору біологічного матеріалу та тривалим, за часом, дослідженням. До 10 років більшість дітей проковтує харкотиння, його кількість часто-густо невелика, дослідження шлункового матеріалу та матеріалу взятого носоглотковим тампоном не має особливого значення, окрім виділення МБТ. Однак, лише в 40% шлункових аспіратів утримується МБТ. Вказане підкреслює значення клініко-анамнестичних даних для встановлення діагнозу туберкульозу у дітей!

Вплив ВІЛ інфекції на діагностику туберкульозу у дітей.

Діагностика туберкульозу у дітей з ВІЛ інфекцією є особливо складною, що зумовлено наступними чинниками:

- 1) ВІЛ-асоційовані інфекції легенів мають подібну до туберкульозу симптоматику
- 2) інтерпретація туберкулінових проб може бути ускладнена

- 3) захворювання батьків дитини на ВІЛ-інфекцію та погіршення стану їх здоров'я призводить до нерегулярних візитів до центру і невідповідного обстеження.

Два ключові підходи до діагностики туберкульозу у дітей:

- детальне дослідження контактів дитини
- оцінка параметрів маси тіла і росту дитини; на туберкульоз вказують дефіцит росту і маси тіла.

Загалом діагноз туберкульозу у дітей носить ймовірний характер.

Симптоми туберкульозу у дітей, які пов'язані з локалізацією процесу, аналогічні до проявів у дорослих.

Система балів для встановлення діагнозу туберкульозу у дітей(J.Crofton et al., 1992) надана в таблиці 2.

Порогові значення балів дорівнюють 7. При кількості балів більше 7 – вірогідність туберкульозу в дитини дуже висока.

Система балів для встановлення діагнозу туберкульоз у дітей.

Таблиця 2

Ознаки	0	1	2	3	4
Тривалість хвороби(тижні)	< 2	2-4		> 4	
Стан харчування (% від вікової норми маси тіла)	> 80	60-80		< 60	
Присутність туберкульозу в родині	Не має	Є, зі слів родини		Так, (підтверджено МБТ+ в харкотинні у одного з членів родини)	
Туберкулінова проба				Позитивна	
Гіпотрофія				Через 4 тижні спостереження стан не поліпшився	
Лихоманка невстановленого походження і нічні поти			Відсутність ефекту від терапії		
				Збільшення лімфовузлів	
				Припухлість	

				суглобів	
				Новоутворення в животі або асцит	
				Симптоми ураження ЦНС, зміни в спинно-мозковій рідині	
					Деформація хребта
Всього балів					

Симптоми, які вимагають обов'язкового обстеження на туберкульоз легенів наведені в таблиці 3.

Клінічні маркери легеневого туберкульозу.

Таблиця 3

Бронхолегеневі симптоми	Симптоми інтоксикації
Сухий або з виділенням харкотиння кашель, тривалістю більше як 2-3 тижні	Лихоманка понад 2-3 тижні
Біль в грудній клітині, задишка	Зниження або втрата апетиту, схуднення, проливні поти
Кровохаркання, легенева кровотеча	Загальна слабкість, підвищена втома

Рентгенологічних ознак, які є абсолютно типовими для туберкульозу, не існує. В таблиці 4 наведені типові і нетипові рентгенологічні зміни при туберкульозі.

Рентгенологічні прояви легеневого туберкульозу.

Таблиця 4

Типові прояви	Нетипові прояви
Інфільтрат верхньої долі	Інтерстиціальні інфільтрати, особливо в нижніх долях
Двобічні інфільтрати	
Утворення каверн	Відсутність каверн
Фіброз і склероз легенів	Відсутність патологічних змін

Слід зазначити, що хворим на ВІЛ-інфекцію в більшій мірі притаманні нетипові рентгенологічні прояви.

Диференційна діагностика туберкульозу легенів у дітей з ВІЛ-інфекцією проводиться з наступними захворюваннями:

- бактеріальна пневмонія
- вірусна пневмонія (цитомегаловірусна)

- грибкова пневмонія (кандидоз, кріптококоз легенів)
- пневмоцистна пневмонія
- лімфоїдно-інтерстиціальний пневмоніт
- лімфома легенів.

Найбільш часті форми туберкульозу у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів.

Туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів – найчастіша форма первинного туберкульозу у дітей та підлітків, в тому числі з ВІЛ-інфекцією. Рідше виникає як реактивація туберкульозних змін у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах.

Варіанти перебігу:

- інфільтративний
- пухлино подібний
- «малі» варіанти.

Інфільтративний варіант туберкульозу внутрішньо грудних лімфатичних вузлів характеризується:

- збільшенням лімфовузлів
- розвитком інфільтративних змін в прилеглій легеневій тканині
- в клінічній картині переважно спостерігаються симптоми інтоксикації.

Пухлиноподібний варіант туберкульозу внутрішньо грудних лімфатичних вузлів характеризується:

- казеозним ураженням лімфатичних вузлів
- збільшенням розміру окремих лімфатичних вузлів або їх груп
- значними клінічними проявами симптомів інтоксикації
- схильністю до ускладненого перебігу (ураження бронхів, бронхолегеневі ураження, вогнища бронхогенної, лімфогенної і гематогенної дисемінації, плеврит).

Контури лімфатичних вузлів на рентгенограмі й томограмі чіткі.

«Малі» варіанти туберкульозу внутрішньо грудних лімфатичних вузлів – характеризуються:

- незначним збільшенням лімфовузлів
- помірними проявами симптомів інтоксикації.

Рентгенодіагностика малих варіантів у фазі інфільтрації можлива лише за непрямыми ознаками.

Туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, у випадках пізньої діагностики і неефективного лікування, може переходити у первинний туберкульоз з хронічним перебігом, якому притаманний хвилеподібний плин з поліморфізмом морфологічних змін в лімфатичних вузлах:

- кальциноз
- фіброз
- свіже запалення.

Прояви гіперсенсibiliзації хронічного плин у первинного туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних:

- вузлувата еритема
- фліктени
- поліартрит.

Ускладнення.

Розвиваються при всіх варіантах. Частіше зустрічаються при хронічному перебігу. Основні форми: запальна реакція плеври, специфічне ураження бронхів з розвитком ателектазів, дисемінація в легені і інші органи.

Первинний туберкульозний комплекс – характеризується розвитком запальних змін в легенях, ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і лімфангітом. Перебіг залежить від фази процесу, і реактивності організму. Може бути малосимптомним, може супроводжуватись туберкульозною інтоксикацією, особливо при поширенні процесу на серозні оболонки (плеврит, полісерозит) і бронхи.

Ускладнений перебіг первинного туберкульозного комплексу:

- специфічний запальний процес в легенях з утворенням первинної каверни
- ураження бронхів
- розвиток ателектазів в інших частинах легенів
- лімфогенна і гематогенна дисемінація
- перехід у первинний туберкульоз з хронічним перебігом.

На тлі протитуберкульозної терапії первинний туберкульозний комплекс має малосимптомний перебіг зі схильністю до розсмоктування, ущільнення і звапнення.

Туберкульоз без встановленої етіології – так звана «туберкульозна інтоксикація у дітей», діагноз - що використовувався у попередніх клінічних класифікаціях туберкульозу.

Не слід сюди відносити латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ), оскільки вона не є проявом захворювання на туберкульоз, а свідчить лише про інфікування людини МБТ.

До ЛТБІ відносяться всі випадки позитивної туберкулінової проби, в т.ч. віраж туберкулінових проб і гіперергічні реакції, якщо не знайдено проявів активного туберкульозу.

Туберкульозна інтоксикація у дітей виникає при інфікуванні туберкульозом і розвитку первинної туберкульозної інфекції без локальних проявів, що підтверджується рентгенологічними та іншими методами дослідження.

Туберкульозна інтоксикація виявляється у дітей з вперше виявленими позитивними туберкуліновими пробами, а також з гіперергічними реакціями.

Клініка туберкульозної інтоксикації у дітей:

- погіршення загального стану;
- періодичне підвищення температури;
- погіршення апетиту;

- поява нейро-вегетативних розладів (нервова збудженість або пригнічення, головні болі);
- незначне збільшення периферичних лімфовузлів (мікрополіаденія), з проявами періаденіту;
- незначним збільшенням печінки, рідше селезінки;
- зупинка росту, відсутність позитивної динаміки або втрата маси тіла;
- зміни в формулі крові - зсув вліво, еозинофілія, прискорення ШОЕ.

Діагноз встановлюється у виключних випадках, шляхом ретельного обстеження і проведення диференційної діагностики з неспецифічними захворюваннями легень.

Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів – варіант позалегенового туберкульозу, одна з частих форм туберкульозу у дітей з ВІЛ/СНІД. Асоціюється з туберкульозом легенів. В більшості процес локалізується в шийних лімфатичних вузлах.

Послідовність розвитку зазвичай типова і включає наступні фази:
окремі ущільнені лімфатичні вузли



конгломерати з кількох лімфатичних вузлів з флуктуацією



абсцеси, прорив гною, нориці



утворення рубців.

Глибина імунодефіциту у дітей з ВІЛ/СНІД впливає на характер перебігу туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів. У дітей з ВІЛ/СНІД зазначена форма туберкульозу може нагадувати гострий гнійний лімфаденіт. Диференціальний діагноз необхідно проводити з ПГЛ, лімфомою, злоякісними новоутвореннями.

Практичні рекомендації при обстеженні дітей з лімфаденопатією.

Таблиця 5

Субстрат	Тест	Результат	Діагноз
Пунктат лімфовузла Діагностична цінність – 70%	Мікроскопія	Казеоз	Туберкульоз
	Дослідження на КСБ*	КСБ виявлені	Туберкульоз
	Цитологічне дослідження	Виявлено атипові клітини	Непластичний процес
Дослідження пунктату лімфовузла не дозволило встановити діагноз ↓ Проведення біопсії лімфовузла.			
Біоптат лімфовузла Діагностична	Оглянути зріз лімфовузла	Казеоз	Туберкульоз
	Дослідження на КСБ	КСБ виявлені	Туберкульоз

цінність – 80%	Дослідження на МБТ	МБТ виявлені	Туберкульоз
	Гістологічне дослідження:	Гранульома + КСБ	Туберкульоз
		Атипові клітини	Непластичний процес

* КСБ – кислотостійкі бактерії (властивість, притаманна мікобактеріям)

Міліарний туберкульоз – розвивається в наслідок гематогенної дисемінації МБТ, виникає після первинної інфекції, або в наслідок прориву туберкульозного вогнища в кров'яне русло.

Клінічні ознаки:

- виражені симптоми інтоксикації – токсемія;
- дихальна недостатність;
- гепатоспленомегалія;
- хоріоїдальні бугорки на очному дні;
- можлива панцитопенія, збільшення печінкових трансаміназ.

Рентгенологічні ознаки - множинні дрібно вогнищеві тіні рівномірно розсіяні в обох легенях.

Діагноз підтверджується виділенням МБТ з крові, харкотиння, спино-мозкової рідини, кісткового мозку. Туберкулінові проби позитивні, але у дітей з ВІЛ-інфекцією, як вже зазначалось, їх значення - обмежене.

Диференціальний діагноз:

- бактеріємія;
- дисемінація атипового мікобактеріозу;
- метастази злоякісного новоутворення
- аліментарна дистрофія.

Туберкульоз мозкових оболонок і нервової системи – розвивається гематогенним шляхом.

Клінічні ознаки:

- поступовий розвиток, прогресування супроводжується головним болем, нудотою, блювотою лихоманкою;
- менінгеальний синдром;
- вогнищева неврологічна симптоматика, яка відповідає ураженню базальних відділів мозку;
- патологічні зміни в спино-мозковій рідині(білково-клітинна дисоціація, гіпоглікорахія, лімфоцитарний плеоцитоз).

Діагностика :

- клінічні прояви;

- аналіз ліквору (клінічний і бактеріологічний*).
- *МБТ з ліквору виділяються рідко.

Диференціальний діагноз за ознаками змін в лікворі наведено в таблиці 6.

Причини змін в спинномозковій рідині при ВІЛ-інфекції та їх оцінка.

Таблиця 6

Хвороба	Кількість лейкоцитів	Вміст білку	Концентрація глюкози	Результати мікроскопії
Туберкульозний менінгіт	Збільшена Л*>ПМНЛ**	Збільшений	Знижена	КСБ - рідко
Бактеріальний менінгіт	Збільшена ПМНЛ>Л	Збільшений	Знижена	Бактерії
Вірусний менінгіт	Збільшена Л>ПМНЛ	Збільшений	Нормальна	
Сифіліс	Збільшена Л>ПМНЛ	Збільшений	Нормальна	
Пухлина мозку	Збільшена Л>ПМНЛ	Збільшений	Знижена	Атипові клітини при злоякісному процесі
Криптококовий менінгіт	Збільшена Л>ПМНЛ	Збільшений	Знижена	Клітини грибів в препараті з тушшю

*Л – лімфоцити ** ПМНЛ – поліморфно нуклеарні лейкоцити

Туберкульозний плеврит.

Клінічні ознаки:

- біль в грудній клітині, задишка, зменшення амплітуди дихальних рухів, притуплення перкуторного тону та послаблення дихання зі сторони випоту
- на рентгенограмі однобічне затемнення
- на УЗД грудної клітини – однобічне накопичення рідини
- плевральна пункція – солом'яного кольору з лімфоцитарним плеоцитозом
- наявність гною в ексудаті вказуватиме на розвиток емпієми плеври.

Диференціальний діагноз:

- плеврит при злоякісних новоутвореннях
- плеврит при пневмонії
- абсцеси печінки у випадках правобічної локалізації процесу.

Туберкульозна емпієма – зазвичай розвивається при прориві каверни в плевральну порожнину. Клінічні ознаки такі ж як при плевриті, але аспірат плевральної порожнини – гній жовто зеленого кольору.

Диференціальний діагноз проводиться з бактеріальною емпіємою, остання характеризується більшою важкістю перебігу, в аспіраті тестом по Граму виявляються бактерії. Ускладнюється розвитком гнійного пневмотораксу.

Інші форми позалегенового туберкульозу з клінічними ознаками і критеріями діагнозу наведені в таблиці 7.

Інші варіанти поза легеневого туберкульозу у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 7

Локалізація	Клінічні ознаки	Діагностика
Хребет	Біль в спині Абсцес в найширшому м'язі спини	Рентген дослідження Біопсія
Кістки Суглоби	Локальний біль в кістках і суглобах, абсцеси в м'яких тканинах, хронічний остеомієліт	Рентген дослідження Біопсія
Шлунково-кишковий тракт	Об'ємні утворення в животі, діарея	Рентгенологічне обстеження із застосуванням рентгенконтрасту УЗД черевної порожнини
Сечостатева система	Дизурічні явища, гематурія, болі в спині, набряки	Бак. посів сечі «стерильна піурія» Рентгенологічне обстеження УЗД нирок Цистоскопія сечового міхура
Надниркові залози	Ознаки надниркової недостатності: Гіпотензія Зниження концентрації натрію в сироватці крові Нормальна або підвищена концентрація калію в сироватці крові Підвищений рівень сечовини Синдром Едісона	Рентгенологічне обстеження УЗД обстеження (виявлення кальцинатів)
Верхні респіраторні шляхи	Осиплість голосу Біль у вусі Порушення ковтання	Зазвичай розвивається як ускладнення туберкульозу легенів. При лор-огляді виявляються локальні патологічні зміни, в

		залежності від локалізації.
--	--	-----------------------------

Всі пацієнти з ВІЛ інфекцією, в котрих є підозра на туберкульоз, повинні оглядатись фтизіатрами.

Показання для консультації фтизіатра у дітей з ВІЛ-інфекцією.

- «віраж» туберкулінових реакцій (крім випадків, які пов'язані з БЦЖ вакцинацією)
- сумнівна, позитивна, гіперергічна, наростаюча реакція на туберкулін
- наявність клініко-рентгенологічних ознак, які розцінюються як підозрілі на туберкульоз
- контакт з хворою на туберкульоз людиною, твариною
- ускладнення після щеплення БЦЖ або підозра на ускладнений перебіг
- відсутність щеплення БЦЖ
- діти, які інфіковані МБТ з хронічними та рецидивуючими захворюваннями, які раніше не обстежувались у фтизіатра
- діти з вперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція.

Документація, яка необхідна для направлення до фтизіатра:

- дані про проведення туберкулінових проб в динаміці (за всі роки)
- дані про вакцинацію і ревакцинації БЦЖ, розміри знаків БЦЖ через рік після щеплення
- дані про контакти з хворою на туберкульоз людиною, твариною
- дані про супутню патологію із консультативними висновками спеціалістів, у яких дитина спостерігається
- результати загально клінічних аналізів крові і сечі
- рентгенологічний архів(за наявності)
- дані за спостереження фтизіатром в минулому.

Щеплення проти туберкульозу дітям з ВІЛ-інфекцією - протипоказані. Однак, випадки щеплення дітей з ВІЛ-інфекцією вакциною БЦЖ зустрічаються:

- якщо мати на період вагітності або пологів знаходилась у серонегативному періоді (тест ІФА - негативний);
- якщо відсутня інформація про ВІЛ-статус дитини у медичного працівника.

Строки розвитку поствакцинальних реакцій та ускладнень, які підлягають розслідуванню після застосування вакцини БЦЖ.

Таблиця 8

Реакція	Строк після вакцинації	Ускладнення	Строк після вакцинації
Місцева: інфільтрат до	Через 4-6	Підшкірні холодні	1-2 місяці

10.0мм діаметром	тижнів	абсцеси (порушення техніки введення)	
Сильна місцева: набряк м'яких тканин більше 20.0мм або інфільтрат більший 10.0мм діаметром	Через 5-7 днів	Поверхнева виразка (порушення техніки введення)	1-2 місяці
Загальна: підвищення температури тіла без вираженого порушення загального стану	Перші 2 доби	Регіональні лімфаденіти	1-2 місяці
		Келоїдний рубець	5-12 місяців 2-6 місяців
		Остеомієліт Генералізована БЦЖ інфекція	1-1.5 місяців

Характеристика реакцій та ускладнень БЦЖ вакцини.

Інфільтрат:

- розвивається в місці введення вакцини
- має розміри 15-30 мм і більше
- в центрі може бути виразка
- супроводжується регіональним збільшенням лімфатичних вузлів.

Холодний абсцес:

- подібне до пухлини утворення в місці введення вакцини без зміни кольору шкіри над ним(в подальшому шкіра стає рожевою, потім – синюшною)
- пальпація утворення – безболісна, в центрі визначається флуктуація
- виразкові зміни, нориця на місці вакцинації
- супроводжується регіональним збільшенням лімфатичних вузлів.

Виразка:

- розміри 10 -30 мм
- краї подриті, інфільтрація не виражена або слабка
- дно вкрите великою кількістю гною.

Лімфаденіти:

- частіше аксилярні, над або підключичні
- безболісні
- спочатку – м'які, потім – щільні
- шкіра над лімфовузлами не змінена, рожевого кольору
- можлива казеїфікація, прорив назовні казеозних мас, утворення нориці, рубця.

Келоїдний рубець:

- щільної, хрящоподібної консистенції
- наявність капілярів в товщі хрящу
- форма рубця округла, еліпсоподібна або зірчаста
- часто може супроводжуватись зудом, болем.

Остеомієліт:

- частіше у дітей до року
- припухлість суглоба, локальне підвищення температури, обмеження руху, болісність при пальпації та осьовому навантаженні
- ригідність або атрофія м'язів кінцівки.

Особливості перебігу поствакцинальних ускладнень у дітей з ВІЛ-інфекцією залежать від стадії інфекції.

Показання для консультації фтизіатра при підозрі на ускладнення щеплення БЦЖ-вакциною:

- виразка на місці введення діаметром понад 10.0 мм
- тривале (> 6 місяців) незагоювання в місці щеплення
- збільшення (> 10.0 мм) регіональних лімфатичних вузлів
- кісткове вогнище (остеомієліт, синовіт, артрит)
- підшкірне ущільнення в місці щеплення
- грубий, чи зміненого забарвлення рубець в місці щеплення.

Основні протитуберкульозні препарати, які застосовуються у дітей та їх дози.

Таблиця 9

Препарати першої лінії.		
Препарат	Щоденний прийом	Інтермітуючий прийом (двічі на тиждень*) (тричі на тиждень**)
Ізоніазид	10-15 мг/кг(max 450мг)	20-40мг/кг(max 600мг)* 20-40мг/кг(max 600мг)**
Рифампіцин	10-20мг/кг(max 600мг)	10-20мг/кг(max 600мг)* 10-20мг/кг(max 600мг)**
Піразинамід	15-30мг/кг(max 1500мг)	40-50мг/кг(max 2000мг)* 50-70мг/кг(max 2000мг)**
Етамбутол	15-25мг/кг(max 1200мг)	50мг/кг(max 1200мг)* 25-30мг/кг(max 1200мг)**
Препарати другої лінії.		
Стрептоміцин в/м	20-40мг/кг(max 1000мг)	
Амікацин в/в, в/м	15-30мг/кг/доба	
Етіонамід	15-20мг/кг (max 1000мг)	
Циклосерін	15-20мг/кг (max 1000мг)	
Парааміносаліцилова кислота	150мг/кг (max 12 грам)	

Режими * і ** - проводяться тільки у відповідності до принципу прямого контролю за лікуванням.

Призначення терапії і моніторинг ефективності лікування хворих на туберкульоз дітей з ВІЛ-інфекцією, забезпечується фтизіатром.

За умови коінфекції ВІЛ і туберкульозу пріоритетний підхід – першочергове лікування туберкульозу.

Якщо ситуація дозволяє, АРТ відкладається до завершення повного курсу протитуберкульозної терапії. Це дасть змогу виключити негативні наслідки взаємодії рифампіцину з АРВ препаратами, токсичність від сумісного застосування АРВ і протитуберкульозних препаратів.

При сумісному призначенні антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів підвищується ризик недотримання прихильності до терапії (велика кількість таблеток).

У випадках, коли дитина потребує антиретровірусної терапії, її слід починати не раніше ніж через 2 місяці інтенсивного протитуберкульозного лікування.

У випадках, коли важкість стану зумовлена імунодефіцитом, в наслідок прогресування ВІЛ-інфекції, можливим є паралельне лікування ВІЛ і туберкульозу з урахуванням лікарських взаємодій складових режиму ВААРТ і протитуберкульозної терапії.

Стартова лінія ВААРТ у хворих на туберкульоз:

- для дітей до 3-х років: AZT+3TC+ABC*
- для дітей після 3-х років: AZT+3TC+EFV.

У випадках анемії:

- для дітей до 3-х років: d4t+3TC+ABC*
- для дітей після 3-х років: d4t+3TC+EFV або DDI + 3TC+ EFV. Схема DDI + 3TC+ EFV має переваги, оскільки може призначатись один раз на день, але слід пам'ятати, що в комбінації DDI з EFV на 25% потребує редукції доза DDI.

* Абакавір потребує реєстрації в Україні.

Література.

1. Georgia TB Reference Guide, 2005.
2. Guidelines for the use antiretroviral agents in pediatrics HIV infection, March 24, 2005
3. Nursing Drug Handbook 2005.
4. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care, 2005.
5. «Інструкція про клінічну класифікацію туберкульозу та її застосування.» Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003
6. Клініческое руководство ВОЗ «ТБ/ВИЧ», русская версия, 2002.
7. Международная инициатива по борьбе с детским СПИДом медицинского колледжа Baylor College of Medicine «Учебный курс по ВИЧ для медицинских работников.», 2003.
8. Наказ МОЗ України № 276 від 31.10.2000 « Про проведення профілактичних щеплень в Україні.».

9. О.І. Білогорцева «Туберкульоз у дітей», матеріали лекції, 2005.
10. Ричард А.Полин, Марк Ф.Дитмар «Секреты педиатрии.», 2001.

Злоякісні новоутворення при ВІЛ-інфекції у дітей.

Зустрічаються рідше ніж у дорослих з ВІЛ/СНІД. Чинники розвитку неопластичних процесів у дітей:

- ступінь імуносупресії
- тривалість життя дитини в умовах глибокого імунодефіциту
- інфікованість EBV.

Неходжкінська лімфома (НХЛ).

Група пухлин, що відноситься до неходжкінської лімфоми, включає:

- лімфому Беркітта - дрібноклітинну лімфому з нерозітнутими ядрами, яка походить з В- клітин
- імунобластну - крупноклітинну лімфому, яка може мати В і Т-клітинне походження.

Клінічні симптоми НХЛ - мало специфічні, подібні до симптомів ретровірусного синдрому та інших захворювань, що супроводжують розвиток ВІЛ/СНІД у дітей.

Загальні клінічні прояви НХЛ:

- лихоманка
- стомлюваність
- втрата ваги
- пітливість в нічний час
- анорексія
- гепатоспленомегалія
- лімфаденопатія.

З часом, на тлі загальних проявів, спостерігаються ураження ЦНС та інших органів і систем.

Особливості лімфом цнс:

- зазвичай - високодиференційовані пухлини
- в більшості походять з В- клітин
- пов'язані з інфікуванням вірусом Епштейн-Барр
- множинної локалізації
- агресивні, швидкоплинні
- вражають глибинні структури мозку
- можуть поєднуватися з ураженнями мозку іншого походження: кріптококоз, токсоплазмоз.

Семіотика НХЛ уражень ЦНС:

- головний біль
- блювота
- порушення зору, ходи
- розвиток судомного синдрому

- рухомі порушення (парези, паралічі).

Семіотика НХЛ уражень черевної порожнини:

- біль в животі
- здуття живота та збільшення його розмірів
- асцит
- жовтяниця
- при пальпації - об'ємні утворення в черевній порожнині.

Інші прояви НХЛ:

- ураження мигдаликів - однобічне збільшення, можливі виразкові зміни поверхні, біль і відчуття чужорідного тіла при ковтанні.

Діагностика і лікування.

1. Проводиться спільно з онкологом, якщо лімфома супроводжується лейкомізацією - спільно з гематологом.
2. ВААРТ продовжують на тлі протипухлинного лікування*.
3. У випадках лімфоми ЦНС – променева терапія в поєднанні з ВААРТ.

* ВААРТ – поліпшує прогноз для життя.

Довготривалий прогноз - несприятливий.

Гладком'язові пухлини.

Серед загалу дітей з онкопатологією - гладком'язові пухлини зустрічаються рідко. У дітей з ВІЛ-інфекцією частота випадків лейоміосарком і лейоміом є вищою. Найчастіше вражаються легені, селезінка і шлунково-кишковий тракт, рідше пухлини виникають в інших місцях: внутрішньочерепні ураження, зокрема - твердої мозкової оболонки, надниркові залози.

Характерним клінічним проявом є ознаки ураження певного органу.

Семіотика уражень легенів:

- лихоманка
- кашель
- задишка.

Семіотика уражень шлунково-кишкового тракту:

- біль в животі
- рідкі випорожнення з домішками крові
- ознаки кишкової непрохідності.

Семіотика уражень ЦНС – подібна до інших неопластичних процесів ЦНС і опосередкована розвитком гіпертензивного синдрому (нудота, блювота, переважно вранці, головний біль, зміни на очному дні, тощо)

Перебіг хвороби:

- з повільним зростанням пухлини
- агресивний ріст з дисемінацією.

Діагностика і лікування.

1. Проводиться спільно з онкологом.
2. Хірургічне видалення пухлини, хіміотерапія, променева терапія.

3. ВААРТ продовжують на тлі протипухлинного лікування.

Довготривалий прогноз - несприятливий.

Саркома Капоші.

Судинна пухлина, що вражає шкіру, слизові оболонки, лімфатичні вузли і внутрішні органи. Етіологія - пов'язана з вірусом простого герпесу 8 типу. У дітей з ВІЛ-інфекцією і СНІДом, спостерігається дуже рідко.

Для пухлини характерні ураження шкіри та слизових оболонок у вигляді папул червонуватого, пурпурного або коричневого кольору, нерідко з лімфатичним набряком навколишніх тканин. Елементи саркоми Капоші безболісні при пальпації, більш щільні ніж навколишні ткани.

Ураження ротової порожнини супроводжуються появою типових елементів на твердому піднебінні, зрідка на язиці, глотці, мигдаликах і яснах.

Ураження легень носить інфільтративний характер, розвивається дихальна недостатність, може бути кровохаркання.

Ураження кишечника супроводжуються абдомінальним синдромом, хронічною діареєю, випорожненнями з домішками крові.

Діагностика:

- візуальний огляд
- гастродуоденоскопія, колоноскопія - при підозрі на ураження шлункового тракту*
- бронхоскопія – при підозрі на ураження бронхолегеневої системи**
- гістологічне дослідження біоптату з уражених ділянок шкіри та слизових.

* Дослідження біоптату слизової оболонки ендоскопії, може бути неінформативним з причини частоті підслизової локалізації саркоми.

** Вогнища саркоми Капоші при бронхоскопії виглядають як вишнево-червоні вузлики на стінках бронхів.

Диференціальна діагностика.

Саркому Капоші необхідно диференціювати з:

- бактерійним ангіоматозом
- Bartonella henselae – інфекцією*
- гемангіомами
- меланомою
- невусами
- ангіомами, ангіосаркомаами
- піогенною гранульоною.

* Шкірні прояви, зумовлені Bartonella henselae, мають вигляд папул з виразками та корками, розміром від 1-2мм до 1 см. У 50% хворих спостерігаються підшкірні вузли. Вузли зазвичай локалізуються глибоко в підшкірній клітковині. До патологічного процесу можуть залучатися м'які тканини і кістки з розвитком остеолітичних змін. Діагноз встановлюється на

підставі виділення культури збудника з біоптатів на спеціальних середовищах, або методом ІФА.

Лікування.

1. ВААРТ: призводить до регресу проявів, зниження ризику подальшого розвитку, продовжує життя.
2. Протівірусна терапія: фоскарнет, ганцикловір, сидофовір – мають дію проти HHV8.
3. Системна хіміотерапія, променева терапія.
4. Лікування проводиться сумісно з онкологом.

Література.

1. Джон Бартлет, Джоел Галлант «Клинические аспекты ВИЧ инфекции», 2003.
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2004- [http:// www.aidsinfo.nih.gov/duidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines)
3. Протоколи ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
4. Stephen L. Zeichner, Jennifer S. Read Textbook of pediatric HIV care. Cambridge University Press 2005.

Вастінг-синдром.

Синдром виснаження (вастінг-синдром) відноситься до діагностичних критеріїв СНІДу і визначається як:

- зниження маси тіла більше, ніж на 10%
- хронічна діарея (впродовж 30 днів і довше)
- документована лихоманка (інтермітуючого або постійного типу впродовж 30 днів і довше).

Синдром виснаження є незалежним прогностичним чинником смерті хворих. Крім вастінг-синдрому, який є найбільш тяжким станом, при ВІЛ-інфекції у дітей спостерігаються інші порушення харчування, які можуть передувати його розвитку:

1. Зниження апетиту, нудота, блювота:
 - респіраторні інфекції
 - фебрильні стани
 - побічні ефекти медикаментів
 - гастроінтестинальні ускладнення
 - емоційний стан.
2. Оральний і езофагальний біль:
 - кандидозний езофагіт
 - герпетичний езофагіт
 - гінгівіт
 - стоматит.

3. Механічні проблеми з їжею (порушення жування, ковтання, смоктання, бульбарний синдром):

- інфекції центральної нервової системи
- ВІЛ-енцефаліт
- деменція, втрата навиків самостійного живлення
- моторні порушення.

4. Діарея і мальабсорбція:

- сальмонельоз та інші бактерійні кишкові інфекції
- цитомегаловірусна інфекція
- лямбліоз
- криптоспоридіоз, ізоспороз, мікроспоридіоз
- МАС.

5. Психосоціальні проблеми (фінансові можливості сім'ї, прогресування хвороби у батьків та ін.)

Зв'язок між ускладненнями ВІЛ-інфекції і порушенням харчування носить двобічний характер.

Дефіцит живильних речовин впливає на прогресування ВІЛ -інфекції, проте ВІЛ -інфекція може і сама порушувати стан харчування, оскільки спричиняє:

- порушення всмоктування
- підвищення потреб в живильних речовинах
- порушення метаболізму, особливо на тлі розвитку опортуністичних інфекцій*.

*При ВІЛ - інфекції збільшується активність глюконеогенезу, порушується обмін вуглеводів, жирів, білків, вітамінів і мінералів, підвищуючи потреби організму в живильних речовинах.

Підходи до попередження і лікування вастінг-синдрому:

- ліквідація відставання зросту і усунення дефіциту живильних речовин (за допомогою корекції раціону харчування)
- попередження прогресування імунодефіциту (своєчасне призначення ВААРТ)
- профілактика розвитку опортуністичних інфекцій
- лікування наявних опортуністичних інфекцій і шлунково-кишкових захворювань.

Достатність або недостатність харчування оцінюється на підставі фактичної маси тіла, зросту дитини та їх динаміки.

Показники слід оцінювати за центильними таблицями (проте можна використовувати і загальноприйняті формули).

Ступінь важкості гострого порушення харчування визначається за формулою:

фактична маса тіла (кг) : маса тіла 50-го перцентилю (кг) x 100%.

Оцінка результатів:

- більше 90% - норма;
- 81-90% - помірне порушення живлення (І ступінь);

- 70-80% - виражене порушення живлення (II ступінь);
- менше 70% - важке порушення живлення (III ступінь).

Ступінь важкості хронічного порушення харчування визначається за формулою:

фактичний зріст (см) : зріст 50-го перцентилю (в см, для віку дитини) x 100%.

Оцінка результатів:

- більше 95% - норма;
- 90-95% - помірне порушення живлення (I ступінь);
- 85-89% - виражене порушення живлення (II ступінь);
- менше 85% - важке порушення живлення (III ступінь).

Не залежно від причин, що викликали порушення харчування, дитині слід збільшити енергетичну цінність живлення.

Добова енергетична потреба збільшується до **150%** від необхідної за віком. Надходження білка і вітамінів збільшують в **2** рази.

Способи підвищення енергетичної цінності і вмісту харчових інгредієнтів в живленні.

1. Збільшення концентрації адаптованої молочної суміші:

для приготування молочної суміші на одне годування, порція сухого порошку збільшується на 25-30% при збереженні рекомендованого об'єму води у відповідності до можливості і/або віку дитини.

2. Можна використовувати адаптовані суміші з підвищеною енергетичною цінністю.

2. Збільшення вмісту жирів досягається додаванням в адаптовану молочну суміш кукурудзяного або іншого рафінованого рослинного масла з урахуванням, що 1 мл рослинного масла містить 8,4 ккал.

3. Збільшення вмісту вуглеводів забезпечується додаванням в адаптовану молочну суміш цукрового сиропу, з урахуванням що 5 мл 100% сиропу містить 20 ккал.

4. Збільшення вмісту білків досягається введенням в раціон сиру (дітям старше 3-х місяців) з урахуванням, що 30 г сиру з цілісного молока містить 4 г білка і 70 ккал.

При виборі суміші слід враховувати:

- стан шлунково-кишкового тракту
- ураження кишковика*
- потреби дитини в білках, жирах, вуглеводах
- енергетичну цінність сумішей
- вміст натрію, калію і фосфору (особливо у хворих з порушеннями функції серця, печінки, нирок)
- смакові якості і вподобання дитини
- вартість сумішей.

* При синдромі мальабсорбції бажано використовувати білкові гідралізати, при секреторній діарей – низьколактозні суміші.

Якщо дитина не в змозі спожити необхідний добовий об'єм їжі через рот, потрібно використовувати зондове годування або гастростому.

Література.

1. Джон Бартлет, Джоел Галлант «Клинические аспекты ВИЧ инфекции», 2003.
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2004- [http:// www.aidsinfo.nih.gov/duidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines)
3. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
4. Stephen L. Zeichner, Jennifer S. Read Textbook of pediatric HIV care. Cambridge University Press 2005.

Концепція паліативної допомоги дітям з ВІЛ-інфекцією.

Не дивлячись на суттєвий прогрес в області АРВ лікування, профілактиці і лікуванні опортуністичних інфекцій, і в розвинутих країнах, і в країнах, що розвиваються, у дітей спостерігається прогресування ВІЛ-інфекції.

По мірі поглиблення хвороби акцент надання допомоги перекладається з попередження прогресу інфекції на подолання болі.

Медичним працівникам нелегко змінити свою діяльність з інтенсивного лікування на симптоматичну паліативну допомогу, особливо у випадках, коли мова йде про дітей.

Даний розділ не передбачає детальний опис підходів до симптоматичного лікування. Протокол з паліативної допомоги дітям потребує розробки з подальшим впровадженням в практику.

Посилання на світовий і вітчизняний досвід паліативної педіатрії у хворих з онкологічними, онкогематологічними, іншими смертельними захворюваннями дозволить розробити, прийнятну для України систему відповідної допомоги дітям з ВІЛ/СНІД.

Велика кількість дітей-сиріт, покинутих своїми батьками, або померлих від ВІЛ/СНІД, потребують особливо ретельного підходу щодо організації їм гідних умов надання паліативної допомоги.

В даному розділі ми намагатимемось привернути увагу дитячих лікарів, які працюють в області надання допомоги дітям з ВІЛ/СНІД на доцільність розподілу понять:

- активна терапія ВІЛ-інфекції у дітей, спрямована на подовження життя
- забезпечення безболісного кінця життя дитині, незалежно від її віку, розумового розвитку, здатності опанувати себе і свій стан здоров'я.

Обидва підходи є важливими, але кожний є доцільним в певний період перебігу ВІЛ/СНІД у дітей.

Особливості паліативної допомоги дітям.

Розвиток дитини.

Організм дитини є динамічною системою, якій притаманні постійний фізичний і розумовий розвиток.

Цю особливість слід враховувати для створення всеохоплюючої системи супроводу дітей із смертельними хворобами.

Методи організації паліативу повинні передбачати:

- потреби дитини в різних видах допомоги, в залежності від віку
- можливості дитини до спілкування, особливо щодо питань хвороби і смерті
- особливості фармакокінетики і фармакодинаміки знеболюючих препаратів в різних вікових категоріях
- оптимальний підбір лікарських засобів (форма введення та смакові властивості препаратів)
- умови перебування дитини (дома, в інтернаті, тощо).

Догляд на дому і в хоспісі.

Більшість смертельно хворих дітей отримують допомогу вдома. Однак діти з ВІДЛ/СНІД, серед яких - високий рівень сирітства, потребують державного забезпечення умов надання паліативної допомоги.

Урахування демографічної ситуації, її постійний аналіз дозволить спланувати потреби в структурі (структурах) хоспісного типу для забезпечення умов достойного закінчення життя хворій на ВІЛ/СНІД дитині-сироті.

Стан дитини.

Оцінити біль в дитини важко, особливо коли контакт з нею обмежений віковими особливостями.

Ретельне спостереження за поведінкою, емоційним станом, контакт з батьками або особами, які забезпечують догляд, дозволять на підставі існуючих методик визначитись із мірою страждань і вжити необхідних заходів для їх полегшення.

З метою оптимізації паліативної допомоги, враховуючи складність об'єктивної оцінки болю у дітей, доцільно неодноразово (динамічне) визначати рівень больових відчуттів.

Симптоматична терапія.

Досвід медикаментозного забезпечення знеболення у дітей з ВІЛ/СНІД в світі є обмеженим.

Частково він базується на загальних педіатричних підходах, частково – запозичений із принципів паліативної допомоги дорослим з ВІЛ/СНІД. Очевидним є факт: хвора дитина, яка страждає від болю – потребує ефективного знеболення, в тому числі із застосуванням наркотичних препаратів.

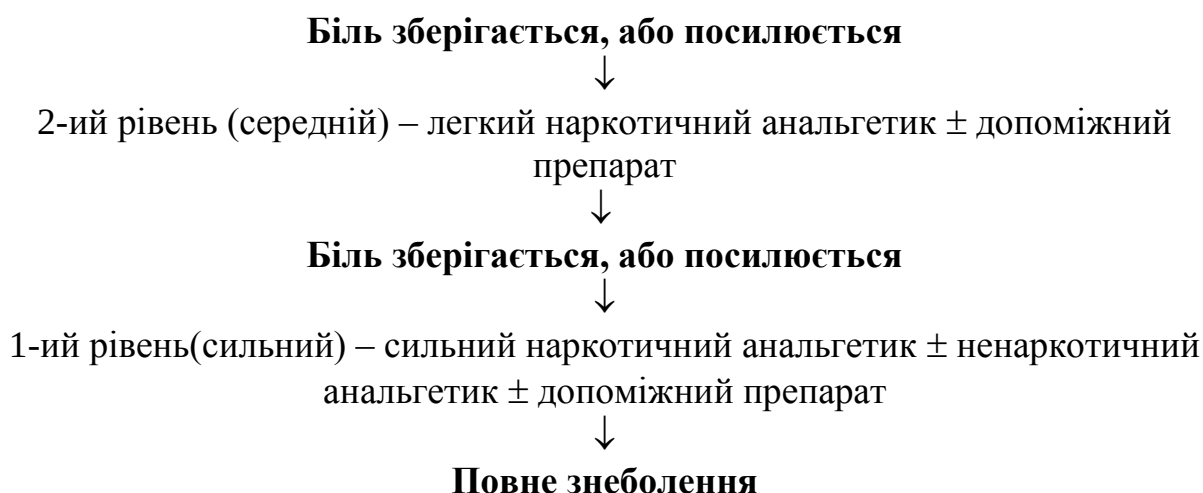
Три - рівні знеболення за системою ВООЗ:

Біль



3-ій рівень (найнижчий) – ненаркотичний анальгетик ± допоміжний препарат





Харчування.

Відмова від їжі хворої дитини дратує і пригнічує батьків або осіб, що забезпечують догляд.

Важливо пам'ятати, що смертельно хвору дитину не слід примушувати їсти, необхідним є забезпечення їй хорошого настрою, спокою та позбавлення неприємних відчуттів, за будь-яких обставин, в тому числі тих, що пов'язані з прийомом їжі.

Нудота і блювота – часті симптоми у важко хворих дітей. Вони є додатковим чинником погіршення стану та впливають на настрій і самопочуття дитини.

В контексті паліативу для подолання зазначених симптомів, доцільно використовувати засоби нетрадиційної, народної медицини.

Лікарські проти блювотні засоби наведені в таблиці 1.

Причини розвитку і засоби усунення нудоти і блювоти при паліативному лікуванні.

Таблиця 1

Причина нудоти і блювоти	Лікування.
Підвищення внутрішньочерепного тиску	Ондасетрона гідрохлорід (Зофран) Дексаметазон
Побічна дія препаратів, біохімічні порушення	Метоклопрамід Ондасетрона гідрохлорід
Подразнення шлунково-кишкового тракту	Метоклопрамід Ондасетрона гідрохлорід

Неврологічні порушення – частіше пов'язані із розвитком судом та порушенням настрою у дитини.

Батьків необхідно навчити переліку основних заходів для припинення приступів, вдома створюється запас відповідних препаратів. Поява тривоги, відчуття жаху, пригнічений настрій потребують корекції психотропними засобами.

Дитина повинна, поки вона в змозі, продовжити навчання, заняття улюбленими справами.

Розмова з дитиною про смерть.

Потребує спеціальної підготовки особи, яка проводитиме бесіду(и).
Необхідно враховувати розуміння дитиною таких понять, як:

- життя
- хвороба
- смерть
- життя після смерті.

Використання розмов, ігор, спектаклів, картинок, казок на тему життя і смерті призведе до можливості порозумітися з дитиною, заспокоїти її, створити умови комфортного морального оточення, стане проявом поваги до дитячої особистості.

Підтримка родини.

Родини, які втратили дитину, хвору на ВІЛ/СНІД, часто неповні. В окремих родин діти виховуються бабусями, діти бабусі (батьки дитини) – померли. Безумовно, залишати на самоті людину після стількох втрат – не варто і небезпечно.

Створення груп взаємодопомоги, психологічна підтримка – умови адаптації родичів і поступового послаблення зв'язку з дитиною.

Література.

1. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care, 2005.
2. Модуль Гален №10 « ВІЛ інфекція у дітей».

Лихоманка неясного генезу.

До діагностичних критеріїв лихоманки неясного генезу відносять:

- тривалість гарячкового періоду 2-3 тижні і більше*
- відсутність певних анамнестичних і клінічних даних
- нормальна рентгенограма органів грудної клітки
- нормальний аналіз сечі.

* У дітей раннього віку діагностичним терміном часу рахується тривалість гарячкового періоду протягом 1-2 тижні.

Класифікація лихоманки неясного генезу.

(Durack D.T., Street A.C. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis 1991; 11:37).

1. Класична – температура тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$ у кількох визначеннях тривалістю більше 3 тижнів. Діагноз - не відомий після 3-х днів госпіталізації або 3-х візитів в поліклініку.

2. Нозокоміальна – госпітальна, температура тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$, відсутність інфекцій при госпіталізації, інший діагноз - не встановлений, невідомий протягом 3-х днів.
3. Нейтропенічна – якщо абсолютний вміст лейкоцитів $<500/\text{мкл}$, температура тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$, діагноз - невідомий протягом 3-х днів.
4. ВІЛ-асоційована – позитивний ВІЛ-статус, температура тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$, рецидивуюча лихоманка протягом 3-4 тижнів (амбулаторно) і більше 3-х днів госпіталізації.

Можливі причини лихоманки у дітей з ВІЛ-інфекцією:

- інфекції, викликані *Mycobacterium avium* комплексом
- цитомегаловірусна інфекція
- пневмоцистна інфекція
- туберкульоз
- криптококоз
- сальмонельоз
- *Varicella-zoster* інфекція
- лікарська лихоманка
- лімфома.

Таблиця 1

Схема обстеження дитини з лихоманкою, при задовільному загальному стані:

1. Ретельний збір анамнезу (початок і розвиток захворювання, подорожі, наявність тварин, прийом медикаментів, вживання продуктів харчування).
2. Фізикальне дослідження.
3. Розгорнутий аналіз крові, товста крапля на малярію.
4. Посів крові на стерильність і гемокультуру.
5. Рентгенографія грудної клітки.
6. Загальний аналіз і бактеріальний посів сечі.
7. Дослідження калу на лейкоцити і бактеріальний посів калу (при діареї в анамнезі).

Діти з невстановленим ВІЛ-статусом підлягають обстеженню і лікуванню як ВІЛ-інфіковані, оскільки лихоманка може бути проявом реалізації і швидкого прогресу інфекції.

У випадках клінічних ознак перебігу ГРВІ хворих без імуносупресії лікують амбулаторно.

У випадках клінічних ознак перебігу ГРВІ хворих з імуносупресією, госпіталізують і призначають антибактеріальну терапію (напівсинтетичні пеніциліни, макроліди).

У випадках виявлення вогнища бактерійної інфекції (середній отит, синусит, тощо) на тлі задовільного стану пацієнта, призначаються антибіотики для прийому всередину. За умови, забезпечення медичного спостереження, лікування дітей без імуносупресії проводиться амбулаторно.

Симптоматичне лікування лихоманки передбачає застосування фізичних методів охолодження або жарознижуючих засобів. Застосування жарознижуючих препаратів, зокрема парацетамолу, ібупрофену потребує урахування протипоказів (тромбоцитопенія, ВІЛ-нефропатія, т.щ.).

У випадках отримання позитивного результату посіву крові, антибактеріальна терапія призначається у відповідності до отриманого результату.

Діти з тяжкими бактерійними і опортуністичними інфекціями, низьким числом лімфоцитів CD4, нейтропенією в анамнезі та порушеним загальним станом на момент огляду госпіталізуються у обов'язковому порядку.

Таблиця 2

Схема обстеження дитини при порушеному загальному стані та проявами інтоксикації:

1. Ретельний збір анамнезу.
2. Фізикальне дослідження.
3. Загальний аналіз сечі.
4. Розгорнутий аналіз крові з підрахунком тромбоцитів. Товста крапля на малярію.
5. Коагулограма (протромбіновий час, ВСК, фібриноген, продукти розщеплювання фібриногену; особливо при тромбоцитопенії або кровоточивості).
6. Мікробіологічне дослідження зразків біологічних рідин (кров, сеча, кал, ліквор, плевральний пунктат) і тканин (біоптати лімфовузлів, кісткового мозку, печінки) з використанням середовищ для бактеріального, мікобактеріального та грибового дослідження.
7. Рентгенографія грудної клітки, КТ, МРТ.
8. Пульс-оксиметрія (при важких дихальних розладах, за наявності ознак порушеної перфузії або тахіпноє нез'ясованої етіології), визначення газового складу артеріальної крові.
9. Дослідження спинномозкової рідини всім дітям до року*, старше року - за присутності менінгеальних знаків.

*У дітей до року класичні менінгеальні знаки зазвичай відсутні.

Збудники інвазивних бактерійних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей:

- *Streptococcus pneumoniae*;

- *Haemophilus influenzae* типу b;
- *Salmonella* spp. та інші грамнегативні кишкові мікроорганізми.

У випадках інфекційного шоку, особливо в дітей з постійним венозним катетером, при виявленні в посіві *Pseudomonas* spp., можна припускати розвиток синьогнійної інфекції.

Причинами лихоманки і тяжкого стану дитини можуть бути:

- грибовий сепсис;
- дисеміновані вірусні інфекції;
- пневмоцистна пневмонія.

У кожної дитини з лихоманкою і дихальними порушеннями негайно починається емпіричне лікування пневмоцистної пневмонії.

Неможливість проведення повного обстеження (через технічні причини або нестабільність стану дитини) - не повинна бути причиною затримки початку лікування.

Всім дітям, які лихоманять, обов'язково проводять рентгенографію грудної клітки, оскільки бактерійна пневмонія у дітей, особливо з імунодефіцитом, іноді розвивається раптово.

Враховуючи етіологію інвазивних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей, для емпіричної терапії слід призначити цефалоспорины третього покоління.

Цефотаксим і цефтріаксон мають хорошу активність проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів і добре проникають в СМР. При виборі антибіотика слід враховувати конкретну клінічну ситуацію, вірогідне джерело бактеріємії (крім венозного катетера), а також місцеві особливості антибіотико чутливості та резистентності.

У багатьох хворих з лихоманкою і постійним венозним катетером бажано додатково призначити препарат, активний проти *Staphylococcus* spp. (наприклад, амокси/клавулінат або оксацилін).

Пацієнтам з інфекціями, викликаними *Pseudomonas* spp. в анамнезі, а також пацієнтам з септичним шоком потрібно призначити антибіотики, активні проти цього мікроорганізму. Найбільш відповідна комбінація: аміноглікозид + цефтазидим.

У багатьох ВІЛ-інфікованих дітей персистуюча і хронічна лихоманка обумовлена самою ВІЛ-інфекцією. Діти, що надходять з лихоманкою, вже проходили раніше детальне обстеження, яке за винятком ВІЛ, інших причин лихоманки не виявило. Цих дітей слід обстежувати особливо ретельно. Будь-яка зміна стану дитини (наприклад, зміна частоти і характеру епізодів лихоманки) вимагає нового обстеження. Основне завдання при обстеженні таких дітей — переконатися, що причиною

лихоманки не служить новий гострий процес. Для цього проводять загальне клінічне обстеження і при необхідності вдаються до додаткових методів діагностики.

Успіх постановки діагнозу у дитини з лихоманкою неясного генезу багато в чому залежить від повноти лабораторного обстеження і можливості проведення додаткових інструментальних методів обстеження.

Література.

1. Джон Бартлет, Джоел Галлант «Клинические аспекты ВИЧ инфекции», 2003.
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2004- <http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines>
3. Протоколи ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
4. Stephen L. Zeichner, Jennifer S. Read Textbook of pediatric HIV care. Cambridge University Press 2005.
5. В.М. Запорожан, М.Л. Аряев ВІЛ-інфекція і СНІД.- Київ.: Здоров'я, 2004.
6. Учебный курс по ВИЧ-инфекции для медицинских работников. Киев.2004
7. Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей.- Київ.2004.

Профілактика інфекційних хвороб у дітей з ВІЛ/СНІД.

Самими ефективним засобом профілактики опортуністичних інфекцій у дітей є активне лікування ВІЛ-інфекції за допомогою АРВ препаратів. Первинна профілактика, спрямована на запобігання розвитку опортуністичних інфекцій, проводиться проти пневмоцистної пневмонії, туберкульозу, МАС. Ризик розвитку опортуністичних інфекцій залежить від глибини імунологічних порушень. Одним з найчастіших захворювань, що відносять до стадії СНІДу і становить загрозу життю дитини, особливо в ранньому віці, є пневмоцистна пневмонія.

Профілактика пневмоцистної пневмонії.

Таблиця 1

Показання	Схема першого ряду	Альтернативна схема
Дітям з невизначеним статусом з 6 тижнів до 12 місяців життя	Триметоприм/ сульфаметоксазол: добова доза - 150/ 750	Дапсон призначається в дозі 2мг/кг per os щоденно (максимальна

ВІЛ-інфікованим дітям незалежно від рівня CD4+ з 6 тижнів до 12 місяців життя	мг/м ² per os в 2 прийоми х 3 рази на тиждень або Триметоприм/	доза 100мг), або 4 мг/кг per os 1 раз на тиждень (максимальна доза 200мг).
ВІЛ-інфікованим дітям у віці 1-5 років з кількістю CD4+ < 500 клітин(<15%)	сульфаметоксазол: добова доза - 150/ 750 мг/м ² per os 1 раз на день х 3 рази на тиждень, через день.	
ВІЛ-інфікованим дітям у віці 6-12 років з кількістю CD4+ < 200 клітин(<15%)		

Багаточисельні дослідження демонструють ефективність профілактики, ТМП/СК, зокрема зниження рівня смертності в дітей до 1 року більше як на 43%. Виживання більше 1 року в дітей на стадії СНІДу при отриманні АРВТ – становить 90%, в дітей, які отримують профілактику ТМП/СК – 91%, а виживання дітей при комбінованому застосуванні АРВТ і ТМП/СК становить – 94% (*Lancet 2004;364:1865-71*). Таке високе профілактичне значення ТМП/СК свідчить про те, що дія препарату не обмежується попередженням розвитку пневмоцистної пневмонії, вочевидь у дітей зменшується частота розвитку всього загалу бактеріальних інфекцій. Альтернативна схема первинної профілактики пневмоцистної пневмонії застосовуються у випадках ускладнень та побічних явищ від застосування ТМП/СК. Дискутабельним залишається питання припинення профілактики у дітей, які отримують АРВ терапію і відновили свій імунний статус.

Первинна профілактика туберкульозу - дивись розділ «Актуальні питання туберкульозу у дітей».

Первинна профілактика МАС.

Таблиця 2

Показання	Схема першого ряду	Альтернативна схема
Діти ≥ 6 років – з кількістю CD4 < 50кл/ мкл	Кларітроміцин, призначається в дозі 7.5 мг/кг (макс 500мг) х 2 рази на день, per os , 1 раз на тиждень.	Азитроміцин, призначається в дозі 20 мг/кг (макс 1200мг) 1 раз на день, per os, 1 раз на тиждень
Діти 2-6 років – з кількістю CD4 < 75кл/мкл		
Діти 1-2 роки – з кількістю CD4 < 500кл/мкл		Дітям ≥ 6 років - ріфабутин, в дозі 300мг per os, щодня.
Діти до 1 року – з кількістю CD4 < 750кл/мкл		

Профілактичні заходи проти вірусу вітряної віспи: проводяться дітям у випадках контакту з хворим на вітряну віспу або оперізуючий лишай, якщо дитина не хворіла на вітряну віспу. З метою профілактики застосовується

імуноглобулін в період не пізніше як через 96 годин після контакту, краще в перші 48 годин (*дивись підрозділ: пасивна імунізація*).

Профілактичні заходи щодо інфекцій проти яких існують вакцини.

Проводяться ВІЛ-інфікованим та контактним з ВІЛ (*дивись підрозділ: активна імунізація*).

Профілактичні заходи, які спрямовані на попередження розвитку гістоплазмозу, цитомегаловірусної інфекції, кріптококозу застосовуються у **випадках важкої імуносупресії** і відносяться до таких, що не рекомендуються більшості дітей.

Профілактика, яка застосовується за певних обставин:

- *Cryptococcus neoformans* – препарат вибору флуконазол, 3-6 мг/кг всередину, щоденно; альтернативна схема – ітраконазол, 2-5мг/кг кожні 12-24 години в середину (у випадках глибокого імунодефіциту в дитини)
- *Toxoplasma gondii* – препарат вибору ТМП/СК , добова доза - 150/ 750 мг/м² per os в 2 прийоми, щоденно (за наявності антитіл анти Токс-IgG та у випадках глибокого імунодефіциту в дитини).
- *Histoplasma capsulatum* – препарат вибору ітраконазол, 2-5мг/кг кожні 12-24 години в середину (якщо дитина мешкає в ендемічній зоні та у випадках глибокого імунодефіциту в дитини)
- *CMV* – препарат вибору ганцикловір 30мг/кг х 3рази на добу в середину (за наявності антитіл до вірусу та у випадках глибокого імунодефіциту в дитини).

У випадках гіпогамаглобулінемії, з метою попередження інвазивних бактеріальних інфекцій, застосовується доведений імуноглобулін, 400 мг/кг кожні 2-4 тижні, протягом періоду часу, який необхідно для відновлення імунного статусу.

Вакцинопрофілактика у дітей з ВІЛ/СНІД.

Діти народжені ВІЛ- позитивними жінками та хворі на ВІЛ-інфекцію повинні бути повністю вакциновані у відповідності до віку і календаря щеплень, оскільки, як всі інші діти, можуть хворіти на інфекції, що підлягають плановій вакцинопрофілактиці.

Схема вакцинації дітей, народжених ВІЛ позитивними жінками, ВІЛ інфікованих та хворих на СНІД.

Таблиця 3

Вакцина	Категорія «Дитина, з невизначеним ВІЛ статусом»	Категорія «ВІЛ-інфікована дитина без клінічних ознак	Категорія «ВІЛ-інфікована дитина з клінічними проявами ВІЛ -	Категорія «Дитина, яка має близький контакт з ВІЛ інфікованою	Проведення щеплень

		ВІЛ - інфекції»	інфекції»	людиною»	
БЦЖ	-	-	-	-	Протипоказано
АКДП/ АДП	+	+	+	+	Прищеплювати за календарем
Гепатит В	+	+	+	+	Прищеплювати за календарем ¹
НІВ	+	+	+	+	Прищеплювати за календарем
КПК	+	+	+ ²	+	Прищеплювати за календарем
Інактивно вана (IPV)	+	+	+	+	Прищеплювати за календарем
Оральна, жива (OPV)	-	-	-	-	Протипоказано
Сказ	Після контакту	Після контакту	Після контакту	Після контакту	Тільки для постконтактної профілактики
Грип	+	+	+	+	Кожної осені, повторюється щорічно ³

¹Щеплення проти гепатиту В дитині, яка народжена HBsAg позитивною ВІЛ-інфікованою жінкою, проводиться в перші 12 годин після народження водночас з введенням імуноглобуліну проти гепатиту В. Препарати вводяться в різні ділянки тіла. Друга доза вакцини призначається у віці 1-2 місяці, остання (третя) – не раніше 24 тижнів. У віці 9-15 місяців дитину необхідно обстежити на **HBsAg** і **антити-Hbe АВ**. Щеплення проти гепатиту В дитині, народженій від ВІЛ-інфікованої жінки з невстановленим статусом по гепатиту В, проводиться в перші 12 годин після народження. Матері, слід, як найшвидше визначити наявність HBsAg в крові. Якщо в HBsAg буде виявлено, то дитині додатково призначається імуноглобулін проти гепатиту В, як найшвидше, але не пізніше 1 тижня життя. Друга доза вакцини призначається у віці 1-2 місяці, остання (третя) – не раніше 24 тижнів.

²Щеплення КПК не рекомендується у випадках важкої імуносупресії (дивись таблицю 4).

Визначення важкої імуносупресії у ВІЛ інфікованих дітей в залежності від віку.

Таблиця 4

Імунний статус	Вік		
	До 12 місяців	13-59 місяців	5 років або старше
Немає істотної імуносупресії	≥35%	≥25%	≥500/mm ³
Легка імуносупресія	25-34%	20-24%	350-499/mm ³
Середньо важка імуносупресія	20-24%	15-19%	200-349/mm ³
Важка імуносупресія	<20%	<15%	<200/mm ³

Ряд досліджень зазначають недостатню продукцію антитіл у ВІЛ-інфікованих дітей після введення КПК вакцини, тому через 4-5 тижнів після першого введення вакцини слід повторити щеплення КПК вакциною (бустерна доза). Даних щодо пригнічення імунної відповіді після введення бустерної дози КПК не отримано.

³Вакцинальні препарати проти грипу бувають повновірусні або складаються з компонентів вірусу (спліт-вакцина). Щеплення проти грипу призначається дітям старше 6 місяців та особам з їх близького оточення. Якщо щеплення проти грипу проводиться вперше, то до 9 річного віку вакцина вводиться двічі з інтервалом в 1 місяць. Вакцинація проти грипу у ВІЛ-інфікованих дітей може спричинити транзиторне підвищення вірусного навантаження та погіршення клінічного стану. Однак, враховуючи, важкість ускладнень, які спричиняє грип у ВІЛ інфікованих пацієнтів, щеплення проти грипу є єдиним профілактичним засобом.

Календар щеплень проти грипу для ВІЛ-інфікованих дітей.

Таблиця 5

Вік дитини	Тип вакцини	Доза, мл	Кількість доз
6-35 місяців	Спліт-вакцина	0.25	1-2
3- 8 років	Спліт-вакцина	0.5	1-2
9-12 років	Спліт вакцина	0.5	1
Старше 12 років	Спліт або повновірусна вакціна	0.5	1

У випадках ефективного антиретровірусного лікування та відновлення імунного статусу дитини, питання вакцинопрофілактики вирішується у відповідності до категорії «ВІЛ інфікована дитина з клінічними проявами ВІЛ-інфекції» за згодою лікаря педіатра (дитячого інфекціоніста) центру з профілактики та боротьби зі СНІДом, після обстеження імунного статусу.

Пасивна імунізація.

Застосовується у випадках прямого контакту ВІЛ-інфікованої дитини з хворим на інфекції які підлягають імунопрофілактиці.

Пасивна імунізація проти гепатиту А.

Призначається одноразово, в дозі – 0.02 мл/кг маси тіла, внутрішньо-м'язево відразу після контакту, але не пізніше 2-х тижнів в наступних випадках:

- домашній контакт з хворим на гепатит А
- контакт з хворим на гепатит А в організованому дитячому колективі: група, клас (випадки захворювання дітей або персоналу)
- госпітальний контакт.

Пасивна імунізація проти гепатиту В.

Призначається дітям, народженим ВІЛ-інфікованими та хворими на гепатит В жінками, в дозі 0.5 мл, внутрішньо-м'язево, протягом 12 годин після народження водночас з першим введенням вакцини проти гепатиту В, в різні ділянки тіла.

Пасивна імунізація проти кору.

Призначається відразу після контакту, але не пізніше 6 днів після контакту в наступних випадках:

- домашній контакт з хворим на кір
- контакт з хворим на кір в організованому дитячому колективі: група, клас (випадки захворювання дітей або персоналу)
- госпітальний контакт.

Режим дозування:

ВІЛ-інфікована дитина з клінічними проявами ВІЛ-інфекції – 0.5 мл/кг маси тіла, внутрішньо-м'язево (максимальна доза 15 мл).

ВІЛ-інфікована дитина без клінічних ознак ВІЛ-інфекції – 0.25 мл/кг маси тіла, внутрішньо-м'язево (максимальна доза 15 мл).

У випадках, коли ВІЛ-інфікована дитина отримала довенний імуноглобулін в межах 3-х тижнів до контакту з хворим на кір, пасивна імунізація не рекомендована.

Пасивна імунізація проти вітряної віспи.

Призначається відразу після контакту, але не пізніше 96 годин після контакту в наступних випадках:

- домашній контакт з хворим на вітряну віспу
- контакт з хворим на вітряну віспу в організованому дитячому колективі: група, клас (випадки захворювання дітей або персоналу)
- госпітальний контакт.

Режим дозування:

1.25 мл / 10 кг маси тіла, внутрішньо-м'язево (мінімальна доза 125 ОД, максимальна доза 625 ОД).

У випадках, коли ВІЛ-інфікована дитина отримала довенний імуноглобулін в межах 3-х тижнів до контакту з хворим на вітряну віспу, пасивна імунізація не рекомендована. Дитина, яка знаходилась в контакті з хворим та отримала пасивну імунізацію проти вітряної віспи, залишається потенційно інфекційною 8-28 днів після контакту та підлягає ізоляції.

Для постконтактної профілактики може використовуватись ацикловір, однак даних щодо його ефективності у ВІЛ-інфікованих дітей не має.

Пасивна імунізація проти сказу та правця ВІЛ-інфікованим дітям проводиться за загальними правилами пасивної імунізації зазначених інфекцій.

Література.

1. Джон Бартлет, Джоел Галлант «Клинические аспекты ВИЧ инфекции», 2003.
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2004- [http:// www.aidsinfo.nih.gov/duidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines)
3. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America.- 2005- [http:// www.aidsinfo.nih.gov/duidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/duidelines)
4. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе, март 2004.
5. Stephen L. Zeichner, Jennifer S. Read Textbook of pediatric HIV care. Cambridge University Press 2005.
6. В.М. Запорожан, М.Л. Аряев ВІЛ-інфекція і СНІД.- Київ.: Здоров'я, 2004.
7. Учебный курс по ВИЧ-инфекции для медицинских работников. Киев. 2004
8. Протоколи діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей.
9. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 10th Ed., 2001.
10. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care, 2005.
11. Модуль Гален №10 « ВІЛ інфекція у дітей».

**Взаємодія лікарських засобів,
які застосовуються для лікування опортуністичних інфекцій та
патологічних станів, які пов'язані з ВІЛ інфекцією та СНІДом.**

Препарат	Взаємодія з препаратом	Характеристика взаємодії.
Зидовудин	Флуконазол	AUC зидовудину ↑ на 74%; може виникнути потреба в корекції дози
	Ганцикловір	Рекомендується призупинити прийом Зидовудину для попередження розвитку нейтропенії.
	Нельфінавір	AUC зидовудину ↓ на 35%; може виникнути потреба в корекції дози
	Рифампіцин	AUC зидовудину ↓ на 47%; може виникнути потреба в корекції дози
	Ставудин	Не призначаються разом, оскільки препарати конкурують за зв'язування з ферментами, які прискорюють їх фосфорілювання

	Вальпроати	AUC зидовудину ↑ на 85%; може виникнути потреба в корекції дози
Діданозин	Фторхінолони	Призначаються окремо, необхідний проміжок часу між прийомами препаратів 1-2 години
	Ганцикловір	AUC діданозину ↑ на 111 %; може виникнути потреба в корекції дози
	Ітраконазол	Призначаються окремо, необхідний проміжок часу між прийомами препаратів 1-2 години
	Кетоконазол	Призначаються окремо, необхідний проміжок часу між прийомами препаратів 1-2 години
Ламівудин	Триметоприм/ сульфаметоксазол	AUC ламівудину ↑ на 44 %; може виникнути потреба в корекції дози
Невірапін	кетоконазол	AUC невірапіну ↓ на 63 %; одночасний прийом препаратів не рекомендується
	Інгібітори протеази	Знижується концентрація інгібіторів протеази, потреба в корекції дози
	Ріфампіцин	Знижується концентрація ріфампіцину в плазмі, потреба в корекції дози
Іфаверенц	Кларітроміцин	AUC кларітроміцину ↓ на 63%; рекомендується призначення азітроміцину
Інгібітори протеази	Барбітурати	Знижується концентрація інгібіторів протеази в плазмі, може виникнути потреба в корекції дози
	Ріфампіцин	Протипоказаний
Нельфінавір	Кетоконазол	AUC нельфінавіру ↓ на 35 %; може виникнути потреба в корекції дози
	Зидовудин	AUC зидовудину ↓ на 35 %; може виникнути потреба в корекції дози
Калетра	Дексаметазон	Знижується концентрація калетри в плазмі, може виникнути потреба в корекції дози
	Ітраконазол	↑ концентрації ітраконазола в плазмі, не призначається доза вища за 200мг/доба
	Кетоконазол	AUC кетоконазолу ↑ в 3 рази, не рекомендується призначати більше за 200мг/доба
	Метронідазол	Не призначати разом із розчином калетри, ризик – реакції на алкоголь, який утримується в розчині препарату.
Ганцикловір	Іміпінем	Не призначаються разом, ризик судом

Кларітроміцин	Флуконазол	AUC кларітроміцину ↑ на 33%, може виникнути потреба в корекції дози
	Калетра	Зменшити дозу кларітроміцину: на 50%, якщо кліренс креатинину 30-60мл/хв.; 75%, якщо кліренс креатинину менше 30%
Триметоприм/ сульфаметоксазол	Ламівудин	AUC ламівудину ↑ на 44%, може виникнути потреба в корекції дози
	Діфенін	↑ концентрація діфеніну в плазмі, може виникнути потреба в корекції дози на основі рівня діфеніну в плазмі крові

Перелік лікарських засобів з профілем токсичності, що перекреслюється.

Крісталурія	Ацикловір, ганцикловір, сульфаніламід
Реакції шкіри	Інтерферон-α, абака вір, іфаверенц, невірапін, ТМП/СК
Кишкові розлади	Ганцикловір, зидовудин, інтерферон-α, ритонавір
Порушення гемопоезу	Ганцикловір, амфотеріцин, ТМП/СК, інтерферон-α, нельфінавір
Гіперглікемія	Діданозин, інгібітори протеази, кортикостероїди
Гіперліпідемія	Інтерферон-α, β-блокатори, інгібітори протеази, іфаверенц, кортикостероїди, тіазидні діуретики
Гіперурікемія	Діданозин, рітонавір
Токсична нефропатія	Аміноглікозиди, амфотеріцин, ганцикловір, інтерлейкін-2
Панкреатит	Діданозин, ламівудин, вальпроати
Периферична нейропатія	Діданозин, ізоніазид, метронідазол, ставудин, ТМП/СК, діфенін, етамбутол
Увеїт	Ріфампіцин, етамбутол, сульфаніламід

Література.

1. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 10th Ed., 2001.
2. S.L. Zeichner, J.S. Read. Textbook of pediatric care, 2005.
3. Модуль Гален №10 « ВІЛ інфекція у дітей».