



Лечение ВИЧ-инфекции у детей



Врач-педиатр
КГБУЗ ЦПБСИЗ
Соломенко Т.Ю.



Клинический случай 1

- Ребенок Н. родился 28.03.2016г
- Мать во время беременности на Д-учет встала с 29-30нед. На Ат к ВИЧ(результат отрицательный) обследована 12.01.16 в стационаре, где находилась с угрозой преждевременных родов. Повторно была госпитализирована в стационар с тем же диагнозом в февр.2016. На ВИЧ не обследована.
- При поступлении на родоразрешение обследование на Ат к ВИЧ не проводилось. Роды срочные, нормальные. Ребенок приложен к груди в первые сутки
- Отец ребенка по данным обменной карты «со слов – здоров»
- 10.01.2017 мать ребенка поступает в стационар с диагнозом Начавшийся самопроизвольный аборт при беременности 9-10нед». Взятые анализы крови на ВИЧ – результат положительный, выполнен ИБ, установлен диагноз ВИЧ-инфекция.
- Пациентка встала на учет в ЦПБСИЗ, при сборе анамнеза установлено, что у отца ребенка в дек.2016 также выявлена ВИЧ-инфекция (в СИЗО)
- По данным амбулаторной карты ребенок находился на грудном вскармливании в течение 3х мес.
- В возрасте 6мес.ребенок госпитализируется в стационар с диагнозом «Внебольничная нижнедолевая пневмония слева. Анемия средней степени тяжести». В возрасте 1 года ребенок госпитализируется с диагнозом «Острый обструктивный бронхит. Анемия средней степени тяжести. Рахит. Гипотрофия 2 степени. Ребенок не обследован на ВИЧ.
- По данным амб.карты ребенка информация о ВИЧ-статусе матери зафиксирована 22.03.2017г. Кровь у ребенка не взята. Мать ребенка неоднократно приглашалась на обследование ребенка. 25.05.2018 у ребенка взята кровь на антитела к ВИЧ, положительный результат в ИФА, подтвержден в иммуноблоте. 8.06.2018 с матерью по месту жительства проведена беседа, рекомендована немедленная явка в ЦПБСИЗ для обследования ребенка и решения вопроса о назначении АРВТ.

Клинический случай 2

- Ребенок М. родился 26.09.2013г.
- У матери ребенка диагноз ВИЧ-инфекция был установлен во время беременности 28.06.2013г. АРВП была назначена на 25нед., в родах внутривенно вводился ретровир, ребенку назначена профилактика – Зидовудин+Ламивудин на 30дней.
- Ребенок был осмотрен педиатром ЦПБСИЗ на 5 сутки жизни, ДНК ВИЧ от 10.12.2013 – не обнаружено.
- После выписки из род.дома на диспансерные осмотры по перинатальному контакту с ВИЧ не являлась, несмотря на неоднократные приглашения.
- 24.09.2015г. в возрасте 1г.11мес у ребенка по месту жительства был взят анализ крови на ВИЧ - результат положительный, выполнен ИБ, установлен диагноз ВИЧ-инфекция. Мать от явки в ЦПБСИЗ отказывалась, мотивировала отдаленностью проживания, отсутствием финансовых средств, при беседе – сообщала о своем негативном отношении к наблюдению в Центре СПИДа.
- В сент. 2016г.ребенок по сан.авиации направлен в ДККБ, Д-3 – Инородное тело пищевода. Ребенок осмотрен впервые педиатром ЦПБСИЗ в условиях ДККБ в возрасте 3х лет – ребенок пониженного питания. Вес 13кг., алопеция (в дальнейшем установлен диагноз микроспория). Взятые анализы крови – Сд4 82кл(6%), ВН 35 000коп/мл – тяжелая иммуносуппресия. 26.09.18 – мать явилась на прием, ребенку назначена АРВТ – Зидовудин+Ламивудин+Калетра. Через 1 мес.от начала терапии – ВН ВИЧ 260коп/мл.

Клинический случай 2

- Следующая явка – февр.2017 (по плану январь, можно предположить перерыв в АРВТ ок.1мес или нерегулярный прием препаратов). ВН 2900коп/мл. В иммунограмме СД4 101кл(8%). Выданы препараты на 3 мес.
- Слудующая явка – сент2017. Вес 12800г. Мать ребенка жалуется на плохую переносимость Калетры – тошноту, рвоту. Изменена схема АРВТ – замена налетры на Ралтегравир. ВН 6000коп/мл. СД4 51кл(6%) Препараты выданы на 3 мес.
- В дек.2017 г. В связи с неявкой были переданы препараты АРВТ в район.
- Январь 2018 – явка на прием. 4г.1мес. Вес 13.5, рост 96см. Выданы препараты АРВТ, профилактика пневмоцистной пневмонии. ВН 3400коп/мл, СД4 6% 26кл. Лейкопения $2,1 \cdot 10^9$, анемия тяжелой степени.
- 22.03.18 ребенок госпитализируется в ДККБ. Вес 10.4кг. Диагноз: ВИЧ-инфекция, ст.4Б, прогрессирование. Герпетический стоматит, тонзиллит. Пневмония в средней доле справа(пневмоцистная?). Анемия средней степени тяжести. Персистенция ВЭБ. Дефицит массы тяжелой степени. Зидовудин ребенку противопоказан, назначен сироп Абакавира. ВН 4756коп/мл.
- 28.05.2018 ребенок осмотрен педиатром ЦПБСИЗ, мать сообщила, что самостоятельно отменила Абакавир, в связи с болями в животе.Временно назначен зидовудин. ВН ВИЧ 3480коп/мл. лейкопения, анемия тяжелой степени. Уровень СД4 9%(37кл).
- 29.05.2018 ребенок госпитализирован в б-цу г.Биробиджана, затем переведен в ДККБ. Осмотрен педиатром 7.06.2018, состояние средне-тяжелое. Афтозный стоматит. Анемия средней степени тяжести. Выраженная белково-энергетическая недостаточность. Герпетический стоматит.Генерализованный кандидоз (?) Смена схемы на Калетра+Исентресс(схема резерва)
- 11.06.2018 – Кишечное кровотечение. Смерть ребенка.

По оценкам, количество детей, живущих с ВИЧ, уменьшилось с 3,2 млн в 2003 году (пик распространенности) до 1,8 млн в 2015 году.



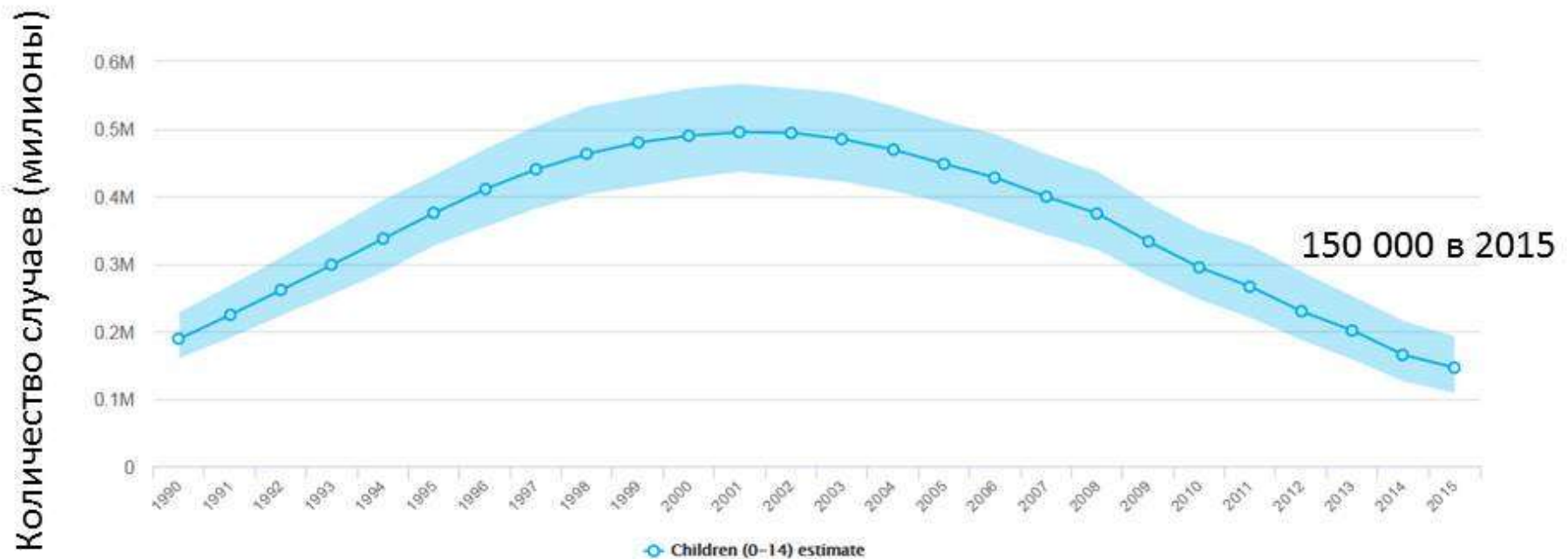
Причины:

- расширение ППМР
- перевод детей старшего возраста во взрослую сеть.

Дети составляют приблизительно 5% от всех ВИЧ-инфицированных (UNAIDS 2016). Более 80% ВИЧ-инфицированных детей проживают в странах Африки к югу от Сахары.

В 2015 году перинатально заразились ВИЧ на 70% меньше, чем в 2001 году, и на 55% меньше, чем в 2009 году (UNAIDS 2016).

Оценочное число новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей 1990-2015 гг.



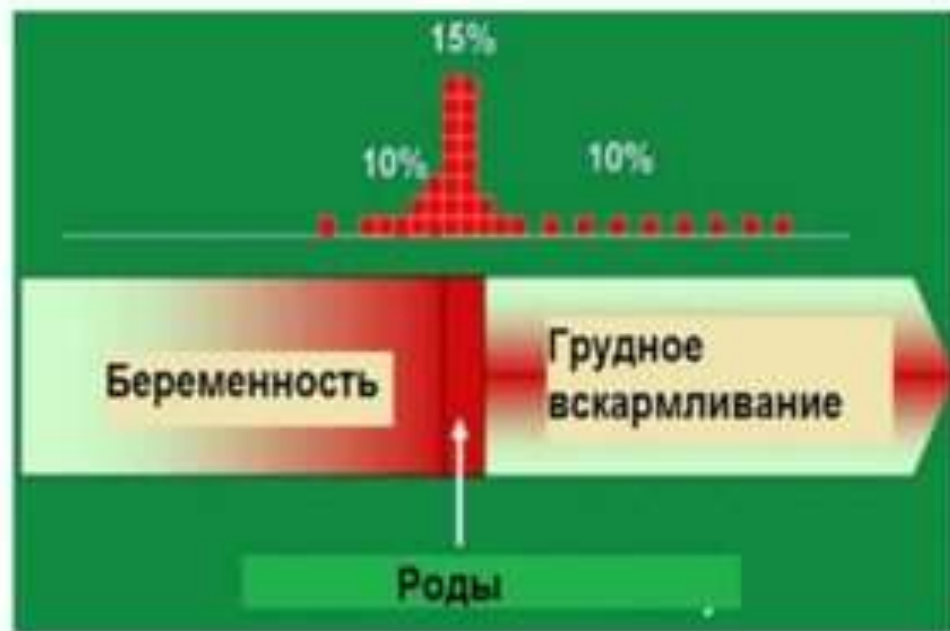
UNAIDS 2016

<http://aidsinfo.unaids.org/>

Когда происходит заражение ВИЧ?

Большинство детей инфицируются ВИЧ перинатальным путем. Очень малое количество детей инфицируются другими путями, например, парентерально или при сексуальном насилии.

Риск передачи ВИЧ от матери к ребенку



- Плацентарный барьер защищает плод от заражения ВИЧ; в большинстве случаев заражение происходит во время родов.
- Общий риск заражения ребенка ВИЧ в отсутствие антиретровирусной профилактики, по оценкам, составляет примерно 30–40%, если мать кормит ребенка грудью, и около 20–25%, если ребенок находится на искусственном вскармливании.

Особенности ВИЧ-инфекции у детей



- У 15% детей прогрессирование до смерти или СПИДа развивается в первый год жизни.
- У 50% детей развивается выраженный иммунодефицит в первый год жизни.
- У 20% детей развивается тяжелый иммунодефицит в первый год жизни.

- Без АРВТ смерть составляет 90% в течение 10 лет.

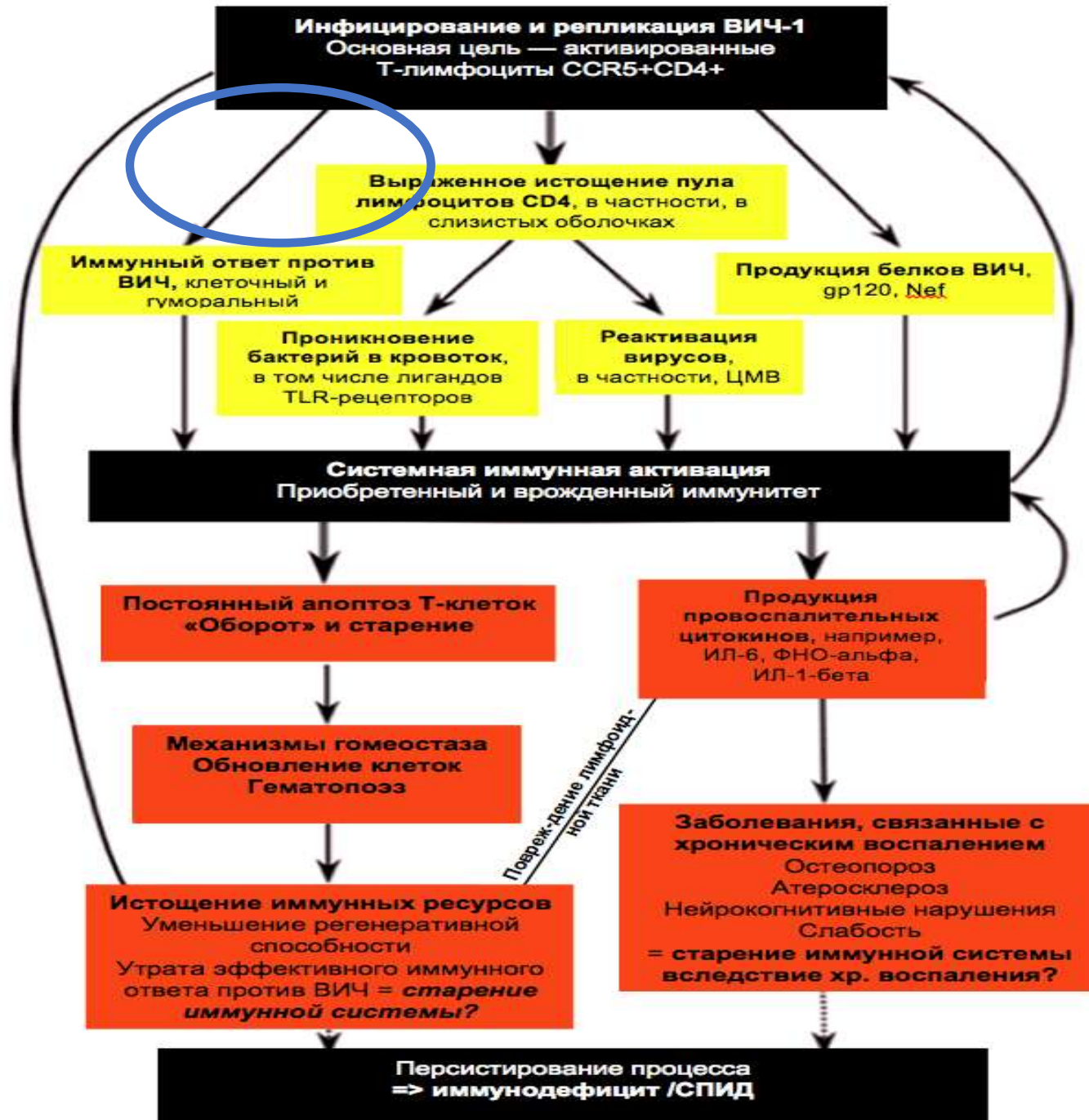
Уровень РНК ВИЧ в крови не является надежным прогностическим маркером прогрессирования.

- ВИЧ-инфекция с оппортунистическими инфекциями могут прогрессировать даже при нормальных уровнях CD4-лимфоцитов

По данным ранних когортных исследований, проведенных в развитых странах до начала применения антиретровирусных препаратов, у 20–25% инфицированных ВИЧ детей быстро развивалась стадия СПИДа или они умирали в младенческом возрасте («быстрые прогрессоры»). В возрасте старше года прогрессирование до стадии СПИДа или наступление смерти происходило медленнее, примерно у 5% детей ежегодно, и около 50% детей доживало до 10 лет («медленные прогрессоры»). Менее 1% детей были «длительными непрогрессорами».

Процентное содержание лимфоцитов CD4 и риск оппортунистических инфекций у детей в зависимости от возраста



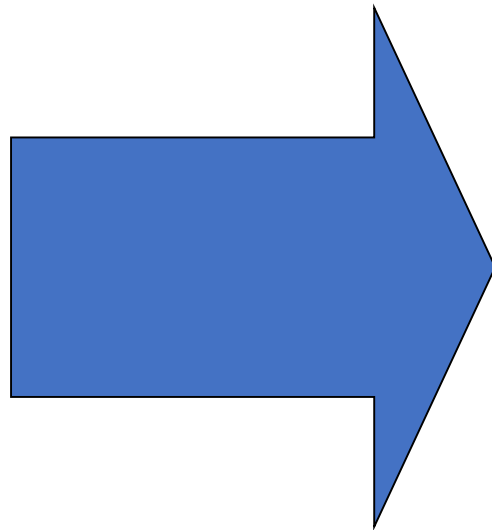


Патогенетические аспекты

ВИЧ после проникновения в организм быстро уничтожает лимфоциты CD4 в лимфоидной ткани кишечника, барьер слизистой оболочки кишки нарушается на длительное время, и микроорганизмы из просвета кишки проникают в системный кровоток, что приводит к

Состояние
хронического
воспаления

Постоянная
активация
иммунной
системы



- неэффективная работа иммунитета
- **гибель лимфоцитов CD4 =>** постепенное нарастание иммунодефицита
- возникновение заболеваний, не входящих в диагностические критерии стадии СПИДа, хронические болезни почек, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания костей и ЦНС;
- повышение риска возникновения злокачественных опухолей

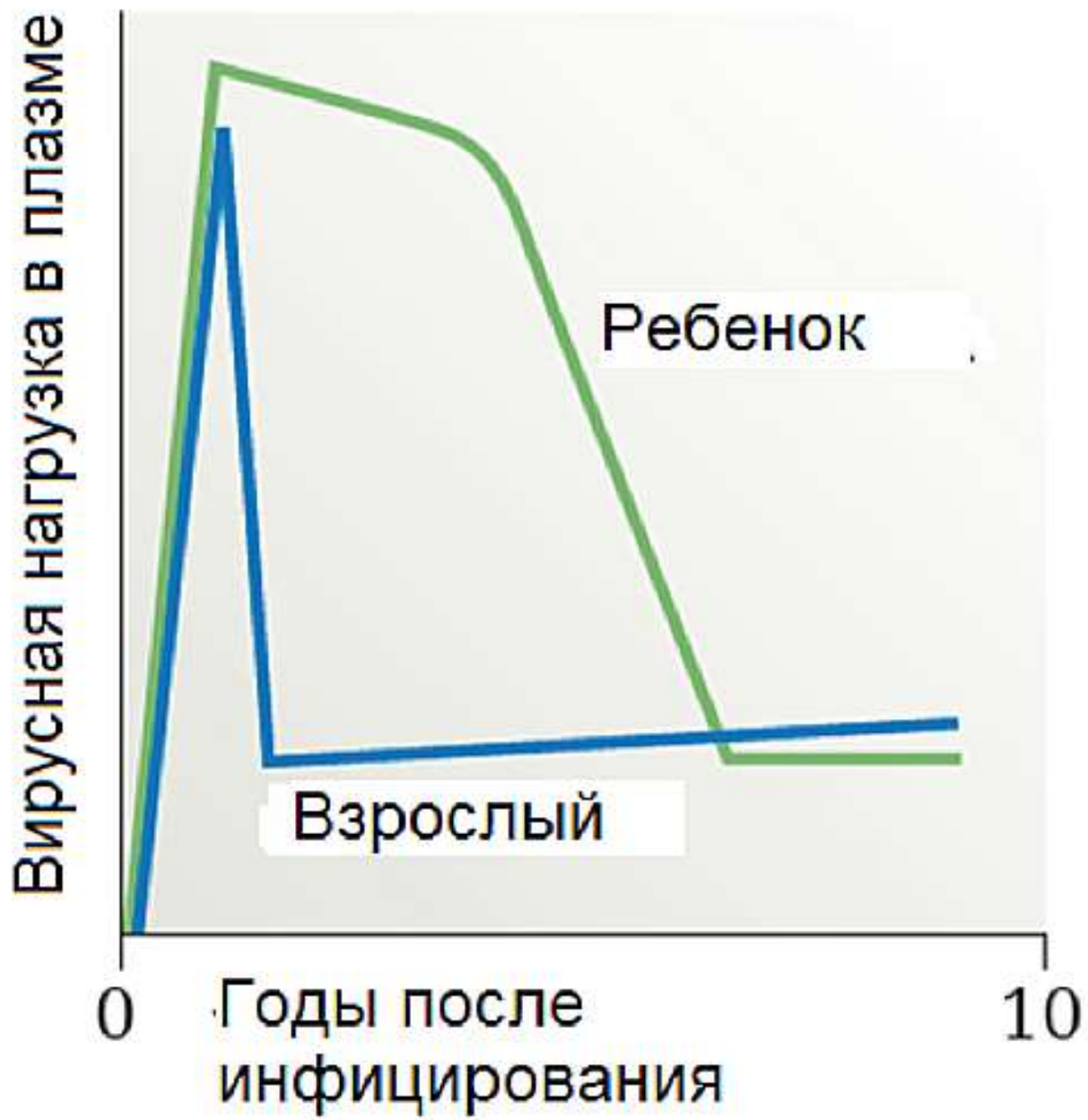
Иммунная система в раннем детском возрасте

- Защитные механизмы направлены в основном против бактериальных и грибковых инфекций, которые способны быстро привести к смерти ребенка.
- Вследствие этого механизмы противовирусной защиты развиты плохо, Т-клеточный иммунитет в основном представлен реакциями, опосредованными Th2 и Th17, поэтому вирусные инфекции у новорожденных чаще переходят в хроническую форму или быстрее прогрессируют по сравнению со взрослыми.
- У детей первого года жизни хуже развиты механизмы врожденного иммунитета и снижена продукция интерферона I типа.

Please Notice This



**Дети с перинатальной
ВИЧ-инфекцией
заражаются ВИЧ до
полного созревания
иммунной системы, и
клинические проявления
заболевания у них
появляются намного
быстрее, чем у детей
старшего возраста и
взрослых.**



Почему у некоторых ВИЧ-инфицированных детей заболевание прогрессирует быстрее, чем у остальных?


Причины различий в темпе прогрессирования ВИЧ-инфекции досконально не изучены, однако следует отметить, что дети из группы «быстрых прогрессоров» чаще рождались у матерей с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, низким количеством лимфоцитов CD4 и высокой вирусной нагрузкой.

Возможно, неблагоприятный прогноз в отношении прогрессирования ВИЧ-инфекции определяется несколькими факторами (или их сочетанием):

- более высокая инфицирующая доза*
- раннее заражение (внутриутробное, а не во время родов)*
- менее эффективный иммунный ответ*
- заражение мутантными штаммами, «ускользающими» от иммунного ответа*

Когда начинать лечение?

**Избежать
развития
СПИД и смерти**



**Цели
лечения**

***Сохранение здоровья
и благополучия
в многолетней
перспективе***

CHER

В исследовании CHER(ЮАР) - 2008, включались дети до года, у которых была выявлена ВИЧ-инфекция вскоре после рождения несмотря на проведенную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку, и у которых процентное содержание лимфоцитов CD4 превышало 25% (таким был критерий начала антиретровирусной терапии по действовавшим тогда рекомендациям ВОЗ).

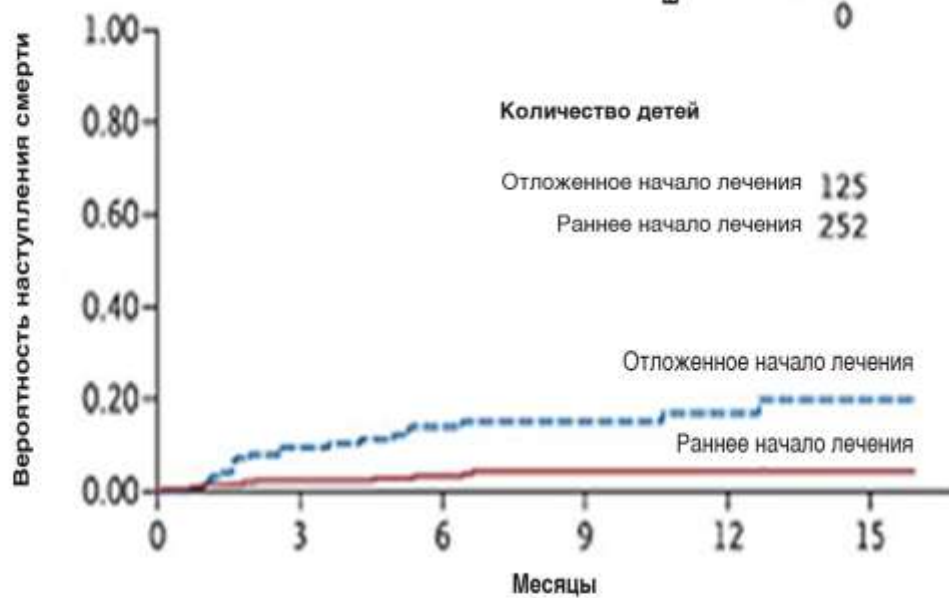
Дети были рандомизированы в три группы:

- группу, в которой начинали лечение немедленно и отменяли в возрасте одного года,
- группу, в которой начинали лечение немедленно и отменяли в возрасте двух лет, и
- группу, в которой начинали лечение только после снижения процентного содержания лимфоцитов CD4 до $\leq 25\%$.

Лечение проводилось ламивудином, абакавиром и лопинавиром/ритонавиром.

Выделение третьей группы в исследовании было прекращено досрочно, когда было установлено, что ранее начало лечения снижает смертность на 75%

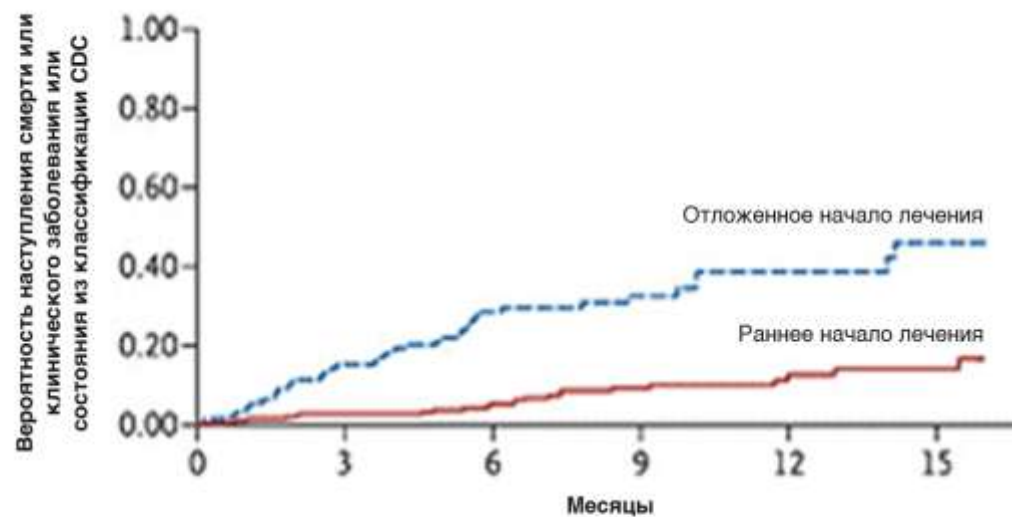
A



Количество детей

Отложенное начало лечения	125	112	85	56	32	16
Раннее начало лечения	252	241	184	137	70	39

B

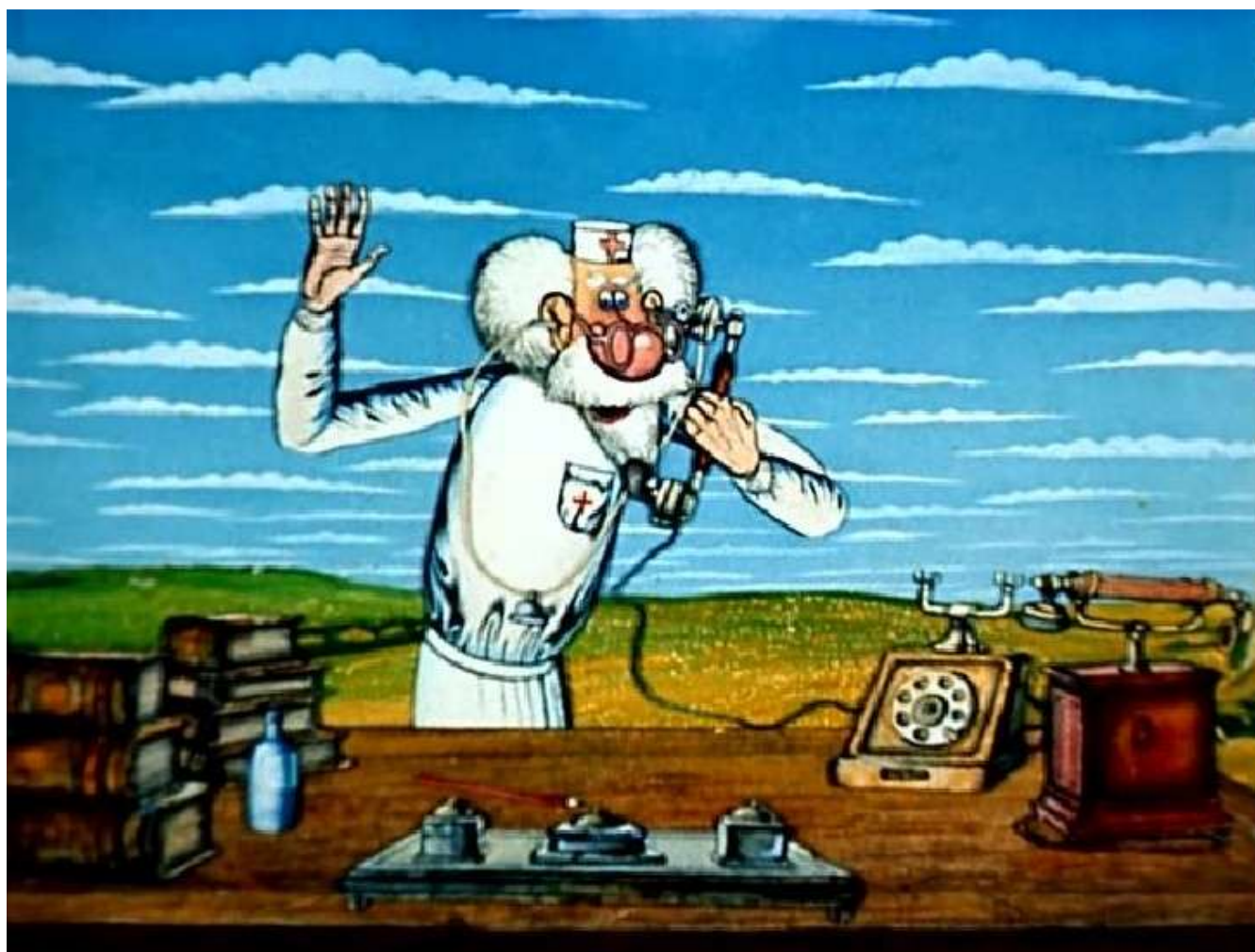


Количество детей

Отложенное начало лечения	125	105	69	40	19	12
Раннее начало лечения	252	240	180	128	63	35

Показания к назначению АРВТ у детей и подростков (Национальные рекомендации РФ, 2017)

Показания	Возраст		
	< 3	≥ 3 < 5 лет	≥ 5 лет
Клинические проявления	<i>Независимо</i>	<i>Стадии 2В, 4А, 4Б, 4В, 5</i>	
СД4	<i>Независимо</i>	<i><25% <750 кл/мкл</i>	<i>< 350кл/мкл ≥350 <500 кл/мкл</i>
Вирусная нагрузка	<i>Независимо</i>	<i>> 100.000 коп/мл</i>	
Туберкулез	<i>Независимо от других показателей</i>		
Хронический вирусный гепатит В или С	<i>Независимо от других показателей</i>		
Иммуносупрессивная терапия	<i>Независимо от других показателей</i>		



ЛЕЧИТЬ ВСЕХ

Схемы стартовой АРВТ в зависимости от возраста ребенка (Национальные рекомендации РФ, 2017)

Препараты	Возраст				
	< 1 года	≥1г	≥3л <6л	≥6л <12л	≥ 12 лет
Предпочтительные					
НИОТ	ZDV+3TC ABC*+3TC1	ABC*+3TC2	ABC*+3TC	ABC*+3TC	TDF+FTC ABC*+3TC3
3-ий препарат	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV+r LPV/r EFV	LPV/r ATV+r DRV+r EFV
Альтернативные					
НИОТ	pA3T+3TC	ZDV+3TC pA3T+3TC	ZDV+3TC pA3T+3TC	ZDV+3TC pA3T+3TC	ZDV+3TC pA3T+3TC
3-ий препарат		RAL	NVP FPV+r RAL	NVP FPV+r RAL	NVP LPV/r RAL RPV
Особые случаи					
НИОТ	Ddi+3TC	Ddi+3TC	TDF+3TC	TDF+3TC	Ddi+3TC
3ий препарат			DRV+r	DRV+r	DTG

*- Перед назначением ABC необходимо провести исследование на HLA B*5701.

1 –добавить ZDV третьим НИОТ, если назначен NVP (продолжить до снижения ВН <50коп/мл, затем ZDV отменить).

2- добавить ZDV третьим НИОТ, если назначен NVP у детей с высокой ВН и/или поражение ЦНС (продолжить до снижения ВН <50коп/мл, затем ZDV отменить).

3- в сочетании с EFV и ATV+r – при ВН<100 000 коп/мл.

Антиретровирусные препараты для детей

Третий препарат в схеме терапии	Разрешены для возраста	Зависимость от приёма пищи	Наличие детских форм (твёрдых и жидких)
Невирепин NVP	с 15 дней	Нет	суспензия
Этравирин ETR	с 6 лет	Да	нет
Эфавиренз EFV	с 3 лет	Нет	капсулы
Атазанавир ATV *	с 6 лет	Да	капсулы
Дарунавир DRV *	с 3 лет	Да	суспензия
Лопинавир/ритонавир LPV/r	с 14 дней	Да	раствор и таблетки
Фосампренавир FPV *	с 6 месяцев	Нет	суспензия
Ралтегравир RAL	с 2 лет	Нет	жевательные таблетки

* Требуют усиления ритонавиром

В процессе ВААРТ у детей важными составляющими являются следующие аспекты:

- Приверженность к наблюдению и лечению
- Эффективность (вирусологическая, иммунологическая, клиническая)
- Неэффективность лечения (в первую очередь, вирусологическая – резистентность)
- Нежелательные явления



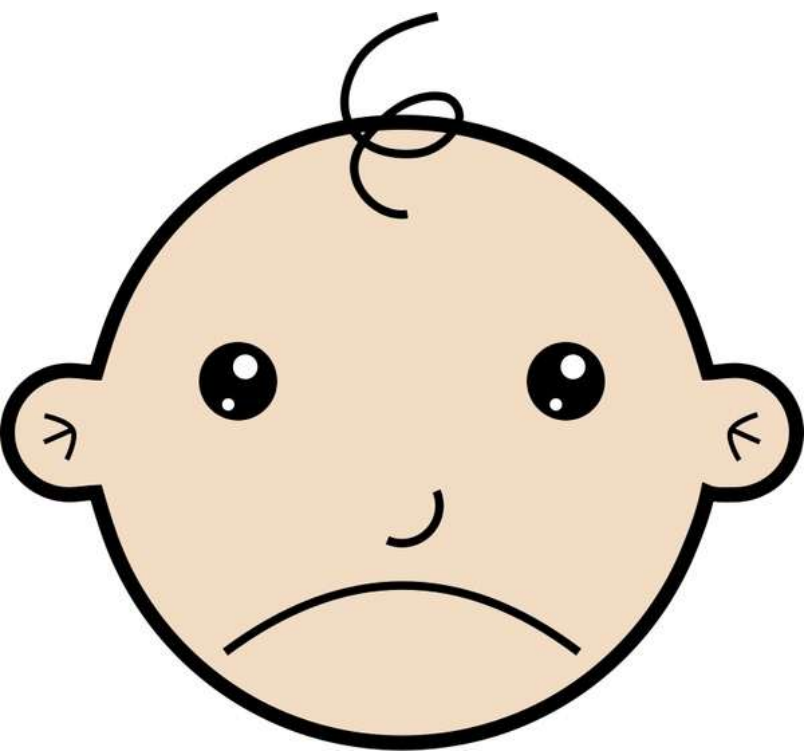
Причины пропуска приема АРВП по отзывам детей и опекунов



Критерии эффективности ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией

Показатель	Ранее не получавшие противоретровирусные препараты	Ранее получавшие противоретровирусные препараты
Клинические проявления	<i>Клиническое улучшение ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний. Отсутствие появления новых симптомов</i>	
CD4(+) – Т-лимфоциты	<i>Повышение более чем на 30% от исходного уровня через 4 месяца лечения</i>	<i>Любое повышение от исходного уровня к 6 месяцам лечения</i>
Вирусная нагрузка	<i>Через 4-8 недель лечения снижение более чем на 1 log₁₀ (10 раз)</i>	<i>Через 4-8 недель лечения снижение более чем на 0,5 log₁₀ (3 раза)</i>
	<i>Через 4 месяца лечения снижение более чем на 3 log₁₀ (1000 раз)</i>	<i>Через 4 месяца лечения снижение более чем на 2 log₁₀ (100 раз)</i>
	<i>Через 6 месяцев лечения снижение до неопределяемого уровня</i>	<i>Через 6 месяцев лечения снижение до неопределяемого уровня</i>

Неэффективность АРВТ



- Вирусологическая
- Низкая приверженность
- Резистентность
- Иммунологическая
- Клиническая

Критерии вирусологической неудачи лечения

- ВН > 200 коп/мл через 24 недели лечения

Или

- ВН >20-50 коп/мл через 48-52 недели лечения.
- Полное подавление репликации ВИЧ не всегда достигается у детей первого года жизни.
- Кратковременное повышение ВН у детей м.б. связано с вакцинацией, введением глобулиновых фракций, сопутствующим заболеванием, не связанным с ВИЧ.



Критерии иммунологической удачи/неудачи лечения

- У детей до 5 лет – иммунологический эффект достигнут, если % содержание и/или абсолютное число CD4-лимфоцитов превысило показатели тяжелого иммунодефицита, причем приоритет отдается %-ному содержанию.
- У детей старше 5 лет – повышение CD4-лимфоцитов выше 200 кл/мкл – является приемлемым (безопасный в отношении оппортунистов), а повышение выше 350 кл/мкл – адекватным результатом лечения.
- Методов на стимулирование роста CD4-лимфоцитов нет. Схема АРВТ не меняется.



Нежелательные явления на фоне АРВ препаратов

- Головные боли (EFV, ZDV)
- Рвота, тошнота (ZDV, DDI, IP)
- Диарея (NFV, LPV/r, FPV, SQV)
- Сыпь (ABC, NNRTIs, FPV, DRV, DDI)
- Гепатотоксичность (NVP, TPV, DRV, IDV, ATV, EFV, NFV, NRTIs)
- Желтуха (NVP, ATV, IDV, TPV)
- Панкреатит (DDI, d4T, TDF, редко - LPV/r)



Нежелательные явления на фоне АРВ препаратов

- Лактоацидоз (d4T, DDI, NRTIs)
- Гипергликемия (IP)
- Липодистрофический синдром, перераспределение жировой ткани (d4T)
- Дислипидемия (IP)
- Полинейропатия (d4T, DDI, ЗТС)
- Анемия, нейтропения (ZDV, редко нейтропения – ABC, TDF)



Вирус Иммунодефицита человека – медицина, под ред.Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой, 2011;

Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1. — М.: Р.Валент,2011.

Побочные реакции, требующие замены терапии

- тяжелая степень диареи, которая продолжается несмотря на лоперамид даже после нескольких недель применения (NFV, LPV/r, FPV, SQV)

- тяжелые токсикодермии (EFV, NVP)

- нарушение функции почек (TDF, IDV)

- гепатотоксичность (повышение трансаминаз в 5 раз NVP, TPV)

- психозы (EFV, ZDV)

- тяжелая степень тошноты, которая продолжается несмотря на метоклопрамид, которая требует длительного лечения или приводит к значительной потере массы тела (ZDV, DDI)

- полинейропатия (d4T, DDI, 3TC)

-

- тяжелая анемия (ZDV)

- панкреатит (DDI, d4T)

- липодистрофия (d4T)

- лактоацидоз (d4T, DDI)

- тяжелые аллергии с вовлечением слизистых оболочек (ABC, NNRTIs)

Тактика ведения ребенка при появлении токсичности/непереносимости к АРВП

Умеренные симптомы – АРВП продолжается до установления причинно-следственных связей, после чего меняется препарат, вызвавший побочное действие.

Легкие симптомы – симптоматическое лечение, АРВП м.б. продолжена.



- До принятия решения – пересчитать дозы препаратов, убедиться в том, что они лежат в терапевтическом диапазоне.
- Если невозможно установить причинный препарат, поменять всю схему.
- При смене схемы избегать препаратов со сходными побочными явлениями.
- **Не следует уменьшать терапевтическую дозу.**

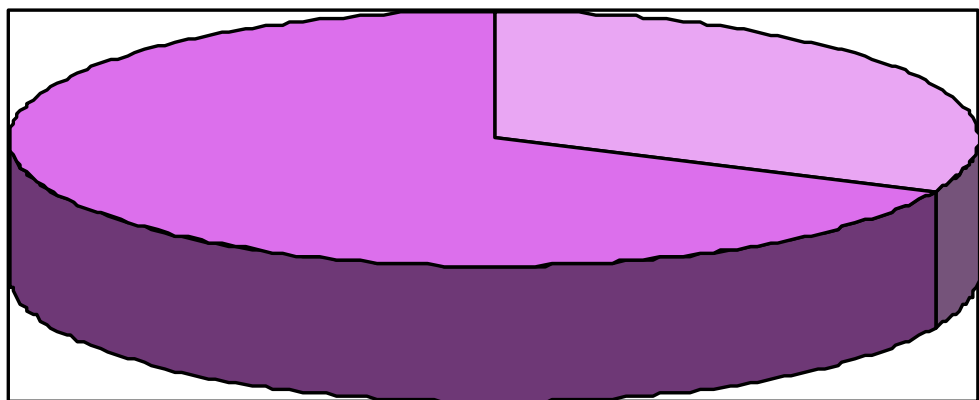
ЦПБСИЗ г.Хабаровск



- На учете состоит **22** ребенка
- 6 мальчиков 16 девочек
- возраст – от 5мес до 16 лет.
- **21** ребенок получает АРВТ
- 1 подросток – недавнее выявление, находится на стадии обследования.



Схемы АРВТ



□ AZT+3TC+LPV/r

■ AZT+3TC+RAL

Спасибо за внимание!

