VILNIAUS UNIVERSITETAS

LIETUVOS AIDS CENTRAS

Saulius Čaplinskas
Vilma Uždavinienė
Vytautas Usonis

VAIKŲ ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO INFEKCIJOS YPATUMAI

Mokomoji knyga

Vilnius
2007

UDK 616.98:578-053.2
Ca-108

Saulius Čaplinskas, Lietuvos AIDS centro direktorius, Mykolo Romerio universiteto docentas
Vilma Uždavinienė, Lietuvos AIDS centro Ambulatorinės priežiūros skyriaus vedėja
Vytautas Usonis, Vilniaus universiteto profesorius

Recenzavo:
prof. Arvydas Ambrozaitis
doc. Kęstutis Žagminas

Redagavo:
Dainius Račiūnas

Mokymo priemonė patvirtinta Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto tarybos posėdyje
2006 10 24, protokolo Nr. 3 (516).

ISBN 9986-720-28-1 © Lietuvos AIDS centras, 2007

Turinys

SANTRUMPOS 5
ĮVADAS 7
ŽIV INFEKCIJOS IR AIDS EPIDEMIJOS EIGA 8
ŽIV infekcijos ir AIDS epidemiologinė situacija pasaulyje 10
ŽIV/AIDS ir vaikai 14
ŽIV/AIDS infekcijos ir AIDS epidemiologinė situacija Lietuvoje 15
ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSAS 19
ŽIV struktūra 19
ŽIV–1 ir ŽIV–2 20
ŽIV atsparumas 20
ŽIV PLITIMO BŪDAI 21
ŽIV INFEKCIJOS PATOGENEZĖ 26
ŽIV INFEKCIJOS NATŪRALI EIGA 28
VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS KLINIKA 33
VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS KLASIFIKACIJA 36
ANTENATALINĖ ŽIV INFEKCIJOS DIAGNOSTIKA 38
ŽIV INFEKCIJOS DIAGNOZĖS NUSTATYMAS KŪDIKIAMS 39
VAIKŲ IMUNITETO YPATUMAI 41
VAIKŲ ŽIV RNR YPATUMAI 42
VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS GYDYMAS 43
Kada pradėti gydyti? 44
Vaistų vartojimo režimo svarba 45
Infekuoti ŽIV vaikai iki 12 mėnesių 45
Vyresni nei 12 mėnesių infekuoti ŽIV vaikai 47
Antiretrovirusiniai vaistai 48
Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) 49
Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI) 49
Proteazių inhibitoriai (PI) 50
Fuzijos inhibitoriai (FI) 51
ARV vaistų derinio parinkimas 51

Kada keisti antiretrovirusinį gydymą? 53
Virusologinės priežastys keisti gydymą 54
Imunologinės priežastys keisti gydymą 55
Klinikinės priežastys keisti gydymą 55
Naujo antiretrovirusinio vaistų derinio parinkimas 56
OPORTUNISTINIŲ INFEKCIJŲ PROFILAKTIKA 57
INFEKUOTŲ ŽIV VAIKŲ SKIEPIJIMAS 57
PERINATALINIO ŽIV PERDAVIMO PROFILAKTIKA 58
VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS PROBLEMAS REGLAMENTUOJANTYS NORMINIAI DOKUMENTAI 63
Užkrečiamųjų ligų, išvardytų Europos Komisijos sprendimuose Nr. 2000/96/EB ir 2003/542/EB, atvejų apibrėžimai 63
Dėl artrozės, žmogaus imunodeficito viruso, chlamydia trachomatis sukeltų ligų diagnostikos ir ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodikų patvirtinimo 66
Poekspozicinės žmogaus imunodeficito viruso profilaktikos skyrimo aprašas 72
Diagnozės kodavimas pagal tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją TLK-10 75
1995 m. vaikų AIDS atvejo apibrėžimas, taikomas AIDS priežiūrai Europoje [22] 78
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTAI IR JŲ DOZAVIMAS 85
LITERATŪROS ŠALTINIAI 93
INTERNETO TINKLALAPIŲ ADRESAI 99

SANTRUMPOS

AAP - Amerikos pediatrų akademija

AIDS - Įgytasis imunodeficito sindromas (angl. AIDS - *Acquired immunodeficiency sindrome)*

APV - Amprenaviras

ARV - Antiretrovirusinis

AZT, ZDV – Zidovudinas

CDC - Ligų Kontrolės Centras (Atlantoje, JAV) *(*angl. *CDC - Centers for Diseases Control and prevention)*

D4T - Stavudinas

ddC - Zalcitabinas

ddI - Didanozinas

DNR - Dezoksiribonukleininė rūgštis

DLV - Delavirdinas

DRV - Darunaviras

EFV - Efavirenza

EuroHIV - Europos ŽIV stebėsenos centras (angl. *European HIV monitoring center*)

FI - Fuzijos inhibitoriai

FTC – Emtricitabinas

HAART - Labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas (angl. *HAART – highly active antiretroviral therapy*)

IDV - Indinaviras

LPV - Lopinaviras

NATI - Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

NFV - Nelfinaviras

NNATI - Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

NVP – Nevirapinas

PGR - Polimerazės grandininė reakcija

PI - Proteazės inhibitoriai

PGL - Persistuojanti generalizuota limfadenopatija

PSO - Pasaulio sveikatos organizcija

PCP - Pneumocistinė pneumonija (Pneumocystis jirovecii sukelta pneumonija)

RNR - Ribonukleininė rūgštis

RTV – Ritonaviras

SQV - Sakvinaviras

UNAIDS - Jungtinių Tautų AIDS programa (angl. *United Nation AIDS programm*)

T-20 - Enfuvirtidas

TDF – Tenofoviras

TLK - Tarptautinė ligų klasifikacija

TMP/SMZ - Trimetoprimas/sulfametoksazolis

TPV - Tipranaviras

VZV - *Varicella zoster* virusas, vėjaraupių ir juostinės pūslelinės sukėlėjas

VZVIG - *Varicella zoster* imunoglobulinas

ŽIV - Žmogaus imunodeficito virusas

3TC – Lamivudinas

ĮVADAS

Vaikų žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija turi tam tikrų ypatumų. Tai kiek skirtingi, palyginti su suaugusiaisiais, užsikrėtimo būdai, vaikų priklausomybė nuo aplinkinių, specifinė sveikatos bei socialinė priežiūra. Kūdikių ir mažų vaikų imuninė sistema yra nesubrendusi ir negebanti veiksmingai reaguoti į ŽIV, todėl ligos eiga būna sunkesnė, kur kas greičiau progresuoja imuninės sistemos nepakankamumas.

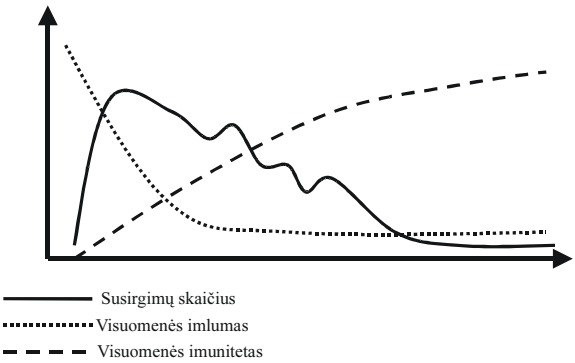
Mokymo priemonėje pateikiamos vaikų ŽIV infekcijos savybės, pediatrinė ŽIV infekcijos klasifikacija, ŽIV infekcijos diagnostikos ypatumai perinatalinio ŽIV perdavimo atvejais. Pateikiamos ŽIV infekcijos gydymo antiretrovirusiniais vaistais rekomendacijos, nagrinėjama, kada pradėti gydymą, kokius antiretrovirusinių vaistų derinius parinkti, kaip stebėti gydomus vaikus. ŽIV infekcijos gydymas yra veiksmingas tik tada, kai išgeriama kiekviena vaistų dozė. Todėl prieš pradedant gydymą labai svarbu užsitikrinti tėvų ar globėjų motyvaciją ir sutikimą griežtai laikytis nurodyto vaistų vartojimo režimo.

Mokymo priemonė skiriama bendrosios praktikos gydytojams, vaikų gydytojams, infektologams, epidemiologams ir visiems kitiems specialistams, dirbantiems su vaikais, tarp jų ir su infekuotaisiais ŽIV.

ŽIV INFEKCIJOS IR AIDS EPIDEMIJOS EIGA

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) žmogaus imunodeficito virusinę infekciją vertina kaip didžiausią pasaulinę pandemiją. Pasaulio istorijoje užkrečiamųjų ligų epidemijos nusinešdavo daugybę gyvybių, bet jos būdavo lokalios, jų metu pasitaikydavo savaiminio pasveikimo atvejų. ŽIV infekcija apėmė visus žemynus ir šalis. Nuo 1981 metų nebuvo užregistruota nė vieno savaiminio pasveikimo atvejo.

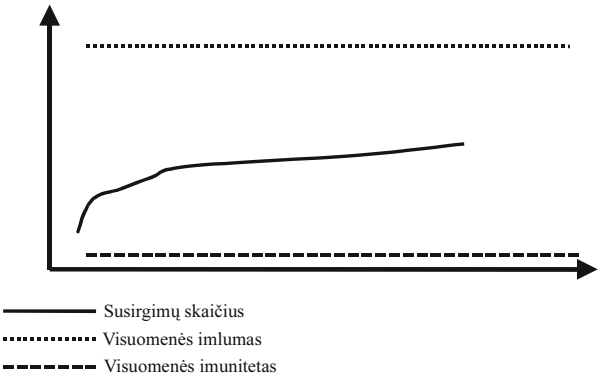
ŽIV infekcija ir AIDS epidemija skiriasi nuo kitų iki šiol žinomų epidemijų, tokių kaip cholera, maras, raupai, dizenterija, šiltinė, difterija ir kitos. ŽIV infekcija ir AIDS epidemija yra pavojingesnės ir jų epidemiologija skiriasi nuo infekcinių ligų epidemiologijos (1, 2 pav.).



1 pav. Infekcinių ligų epidemija ir ją lemiantys veiksniai

Visos epidemijos prasideda tuomet, kai visuomenėje susitelkia didelė infekcijai imlių asmenų dalis, yra infekcijos šaltinis ir susidaro prielaidos infekcijai lengvai plisti. Epidemijų eigai būdingas greitas pakilimas, per tam tikrą laiką pasiekiamas aukščiausias taškas (pikas), po to epidemija slūgsta, tačiau galimi keli vėlesni pakilimai. Epidemijos eigai daro įtaką persirgusiųjų (ar paskiepytųjų) imunitetas ir stiprėjantis visuomenės imunitetas. Kilus epidemijai didesnė ar mažesnė sergančiųjų dalis miršta, bet pasveikusieji įgyja imunitetą, tampa infekcijai nebeimlūs – taip susidaro visuomenės imunitetas. Jeigu

yra tinkamų vakcinų, skiepijimas taip pat didina visuomenės imunitetą ir slopina epidemiją. Kai visuomenės imunitetas pasiekia pakankamą lygį, epidemija slūgsta, nors neretai ir atoslūgio metu sergamumas dar gali kelis kartus padidėti.



2 pav. ŽIV epidemija ir jai darantys įtaką veiksniai

ŽIV ir AIDS epidemija skiriasi nuo įprastinės (2 pav.). ŽIV infekuoti asmenys neįgyja imuniteto, net per ilgą laiką nesusidaro visuomenės imunitetas, nes kol neišrasti vaistai, išgydantys nuo ŽIV sukeltos ligos, ji neturi pabaigos. Dėl šių priežasčių infekuotųjų ŽIV skaičius visuomenėje didėja, ypač taikant gydymą, mažinantį jų mirtingumą. ŽIV infekcijos plitimas priklauso nuo asmenų tarpusavio santykių ir elgesio, o poveikis užkrato plitimui yra vienintelė prevencijos kryptis, galinti stabdyti ŽIV infekcijos plitimą.

Švietimas ŽIV infekcijos ir AIDS tema pirmiausia orientuojamas į dvi žmonių grupes:

- į sveikus žmones, kurie turėtų žinoti, kaip apsisaugoti nuo ŽIV infekcijos;
- į užsikrėtusius ŽIV asmenis, kurie turėtų išmokti gyventi visavertį gyvenimą su savo liga ir apsaugoti aplinkinius nuo infekcijos.

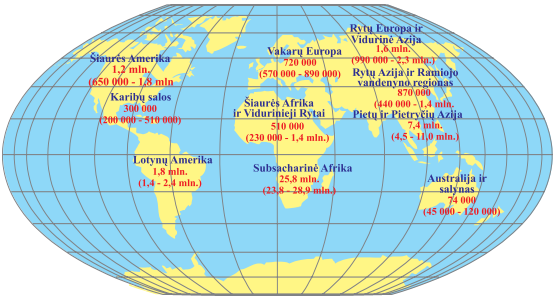
ŽIV INFEKCIJOS IR AIDS EPIDEMIOLOGINĖ SITUACIJA PASAULYJE

PSO ir Jungtinių Tautų AIDS programos (UNAIDS) duomenimis 2005 metų gruodį pasaulyje gyveno apie 40,3 mln. (nuo 36,7 iki 45,3 mln.) užsikrėtusių ŽIV ir sergančių AIDS žmonių, iš jų apie 2,3 mln. (nuo 2,1 iki 2,8 mln.) vaikų iki 15 metų. Didžiausius mastus epidemija yra pasiekusi pietinėje Afrikos dalyje, įskaitant Pietų Afrikos Respubliką (PAR).

Manoma, kad 2005 metais ŽIV naujai užsikrėtė apie 4,9 mln. (nuo 4,3 iki 6,6 mln.) žmonių, iš jų apie 4,2 mln. (nuo 3,6 iki 5,8 mln.) suaugusiųjų ir apie 700 tūkst. (nuo 360 iki 820 tūkst.) vaikų iki 15 metų.

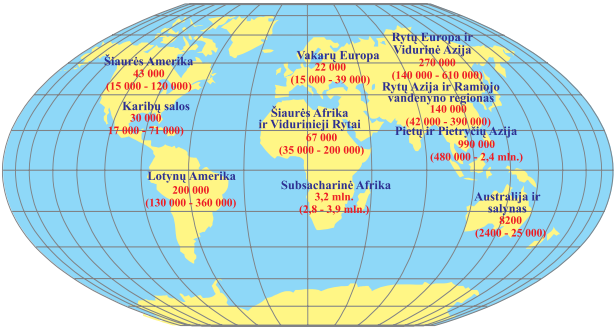
2005 metais nuo AIDS mirė apie 3,1 mln. (nuo 2,8 iki 3,6 mln.) žmonių, iš jų apie 2,6 mln. (nuo 2,3 iki 2,9 mln.) suaugusiųjų ir apie 570 tūkst. (nuo 510 iki 670 tūkst.) vaikų iki 15 metų. 2005 metais pasaulyje nuo AIDS mirė 3,1 mln. žmonių, o ŽIV kasdien užsikrėsdavo apie 14 tūkst. asmenų.

Naujų atvejų gausėjimą pirmiausia lėmė epidemijos siautėjimas Afrikoje, į pietus nuo Sacharos, ir ŽIV plitimas buvusios Sovietų Sąjungos valstybėse bei Rytų Europoje. Pastarajame regione ir Vidurinės Azijos šalyse 2005 metais buvo užregistruota apie 270 tūkst. (nuo 140 iki 610 tūkst.) naujų ŽIV infekcijos atvejų. Iš viso 2005 metais Rytų Europoje ir Vidurinėje Azijoje gyveno nuo 1,2 mln. iki 1,8 mln. žmonių užsikrėtusių ŽIV ir sergančių AIDS (3–5 pav., 1 lentelė).



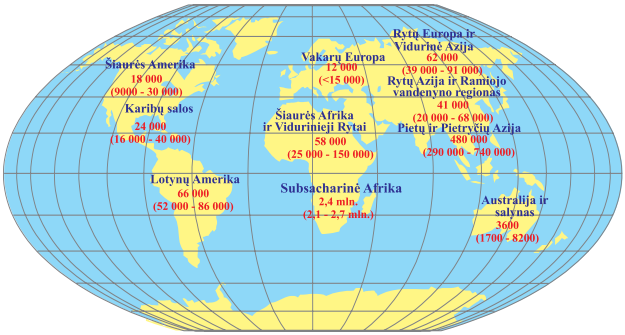
Iš viso: 40,3 (36,7 - 45,3) mln.

3 pav. ŽIV infekcijos epidemiologinė situacija pasaulyje 2005 metais UNAIDS duomenimis



Iš viso: 4,9 (4,3 - 6,6) mln.

4 pav. Nauji ŽIV infekcijos atvejai pasaulyje 2005 metais UNAIDS duomenimis



Iš viso: 3,1 (2,8 - 3,6) mln.

5 pav. Mirčių nuo AIDS skaičius pasaulyje 2005 metais UNAIDS duomenimis

ŽIV infekcijos ir AIDS atvejai 2005 metais	iš viso	40,3 mln. (36,7-45,3 mln.)
	suaugusiųjų	38 mln. (34,5-42,6 mln.)
	vaikų iki 15 m.	2,3 mln. (2,1-2,8 mln.)
Nauji ŽIV infekcijos atvejai 2005 metais	iš viso	4,9 mln. (4,3-6,6 mln.)
	suaugusiųjų	4,2 mln. (3,6-5,8 mln.)
	vaikų iki 15 m.	700 tūkst. (630-820 tūkst.)
Mirė nuo AIDS 2005 metais	iš viso	3,1 mln. (2,8-3,6 mln.)
	suaugusiųjų	2,6 mln. (2,3-2,9 mln.)
	vaikų iki 15 m.	570 tūkst. (510-670 tūkst.)

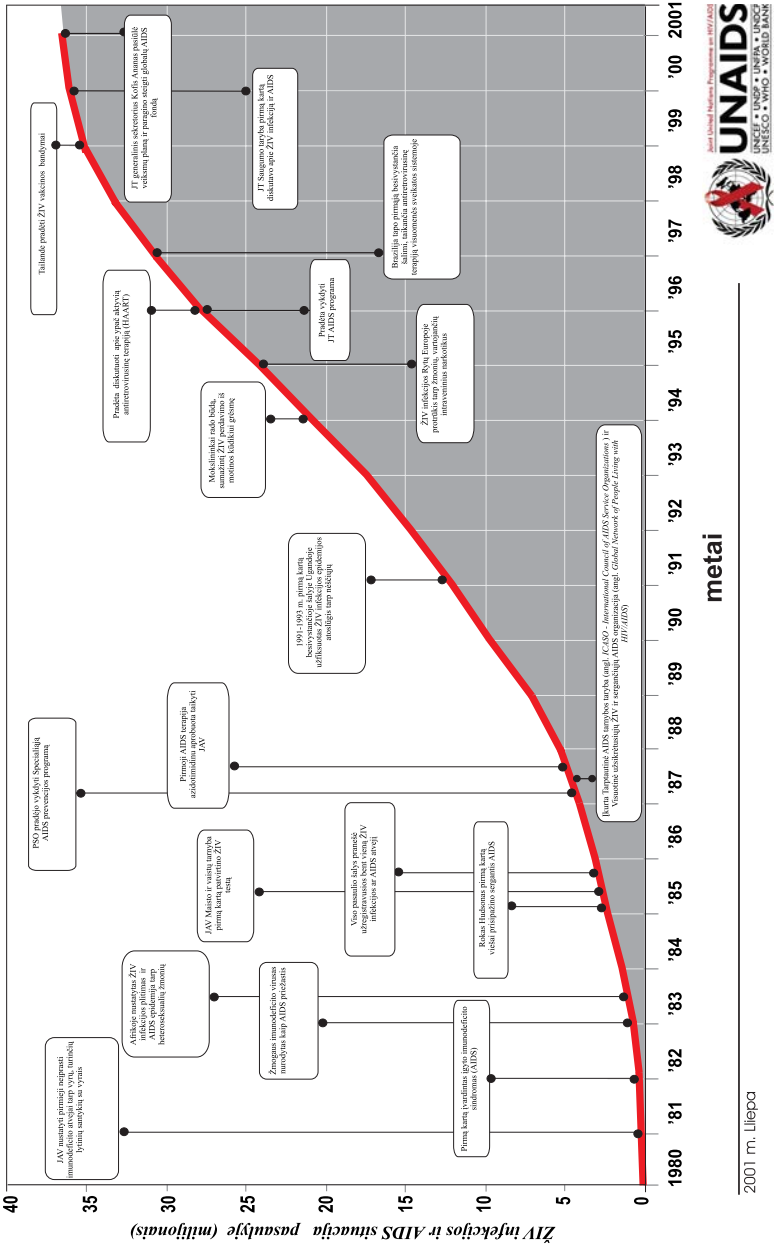
1 lentelė. ŽIV infekcijos ir AIDS epidemiologinė situacija pasaulyje 2005 m. gruodį UNAIDS duomenimis

Pastaba: tarptautinių organizacijų (pvz., UNAIDS, PSO) suvestinėse niekada nenurodomas tikslus žmonių, užsikrėtusių ŽIV ir sergančių AIDS, skaičius, bet pateikiamas skaičių intervalas „nuo – iki“; taip pat dažnai vartojamas angliškas *estimated* terminas, rodantis, kad pateikiamas tik numanomas, apytikriai apskaičiuotas asmenų, užsikrėtusių ŽIV infekcija, skaičius.

Įvairiose šalyse ŽIV epidemija plinta skirtingai. Atskiras geografines vietoves ir gyventojų grupes ji paveikia skirtingais būdais ir skirtingu laiku. Tai komplikuoja epidemijos eigos stebėseną, prevencines ŽIV infekcijos plitimo intervencijas ir epidemijos poveikio mažinimo priemones. Tad labai svarbu žinoti kiekvienos šalies epidemijos prigimtį. Šiandien pasaulyje pasiekta nemaža pažanga ŽIV infekcijos ir AIDS prevencijos, priežiūros, strategijų rengimo bei tyrimų srityse (6 pav.).

6 pav. Pagrindiniai pasaulinai pasiekimai ŽIV infekcijos ir AIDS prevencijos srityje UNAIDS duomenimis

20 metų su ŽIV/AIDS



ŽIV/AIDS ir vaikai

UNAIDS duomenimis 2005 m. ŽIV infekcija užsikrėtė 700 tūkst. (360–820 tūkst.) vaikų iki 15 metų, daugelis jų (apie 95 proc.) perinataliai – nėštumo ar gimdymo metu, taip pat maitinant krūtimi. Jei netaikomas antiretrovirusinis gydymas, apie ketvirtadalis perinataliai ŽIV užsikrėtusių vaikų išgyvena tik iki vienerių metų, kiti – vidutiniškai 5–8 metus.

ŽIV/AIDS vaikus paveikia ir netiesiogiai – beveik visose šalyse yra vaikų, netekusių tėvų dėl AIDS. Kai kuriose šalyse jie skaičiuojami dešimtimis, šimtais, tūkstančiais, o Afrikoje – milijonais (pvz., į pietus nuo Sacharos 2003 metais gyveno 15 milijonų našlaičių, praradusių vieną ar abu tėvus dėl AIDS).

Našlaitis – tai vaikas iki 18 metų, netekęs vieno iš tėvų (tėvo, motinos) ar jų abiejų. Šiuo metu vengiant stigmos nevartojamas terminas „vaikas, tapęs našlaičiu dėl AIDS“. Tyrimai rodo, kad stigma trukdo vyriausybėms ir bendruomenėms imtis veiksmingų našlaičių problemų sprendimo priemonių, gerinti vaikų emocinę būklę. Stigma ir diskriminacija pažeidžia tokių vaikų teises – trukdo siekti išsilavinimo, gauti socialines paslaugas, būti palaikomiems bendruomenės ir šeimos [1].

Visi našlaičiais tapę vaikai patiria vieno ar abiejų tėvų netekimo tragediją. Daugelis jų auga prastomis sąlygomis, nepalaikomi ir neremiami kitų šeimos narių. Vaikai našlaičiai patiria depresiją, pyktį, kaltę ir baimę dėl savo ateities. Tai gali sukelti rimtas psichines ir psichologines problemas, tokias kaip potrauminio streso sindromas, piktnaudžiavimas alkoholiu ar narkotikais, agresija ir net savižudybė. Neturtas ir socialinės problemos dar labiau sustiprina vaikų našlaičių emocinį stresą. Netekę tėvų, vaikai neretai praranda galimybę mokytis ir netenka vertybių, būtinų socialiai brandžiam, informuotam ir ekonomiškai produktyviam suaugusiam asmeniui ugdyti.

Vaikai našlaičiai, neremiami savo šeimos, dažniau tampa prievartos ir išnaudojimo aukomis: su jais blogai elgiasi jų globėjai, jie gali netekti savo nuosavybės ar palikimo, jie dažniau nepakankamai maitinami, yra mažesnio ūgio bei svorio nei vaikai, turintys tėvus. Blogiausiu

atveju jie išnaudojami – verčiami dirbti sunkų darbą, tampa benamiai, įtraukiami į komercinio sekso verslą ar tampa žmonių prekybos aukomis.

ŽIV infekcijos ir AIDS epidemiologinė situacija Lietuvoje

Pirmasis ŽIV infekcijos atvejis Lietuvoje užregistruotas 1988 metais. Vėliau, 1989–1993 metais, ŽIV infekcija labiausiai plito tarp vyrų, turinčių lytinių santykių su vyrais. Manoma, kad šie vyrai užsikrėtė dirbdami ar kurį laiką gyvendami užsienyje. Lietuvos AIDS centro epidemiologinio tyrimo duomenimis ŽIV infekcija tarp Lietuvos vyrų, turinčių lytinių santykių su vyrais, pradėjo plisti nuo 1983–1984 metų.

1994–1997 metais ŽIV infekcija labiausiai plito tarp tolimojo plaukiojimo jūreivių**.** Manoma, kad jie užsikrėtė naudodamiesi komercinio sekso darbuotojų paslaugomis (heteroseksualiniai santykiai) Afrikos, Azijos, Rusijos uostuose.

Narkotikus vartojančiam asmeniui ŽIV infekcijos diagnozė šalyje pirmą kartą nustatyta 1994 metais; manoma, kad asmuo užsikrėtė Lenkijoje. ŽIV infekcija tarp narkotikus vartojančių asmenų Lietuvoje intensyviau pradėjo plisti 1996–1997 metais (po kontaktų su Kaliningrado srities narkomanais). Buvo galima numanyti, kad artimiausiu metu galimas spartus infekcijos plitimas tarp šios grupės asmenų, o 1997–2005 metais intraveninių narkotikų vartojimas tapo vyraujančiu infekcijos perdavimo būdu Lietuvoje.

Iki 2006 metų sausio 1 dienos Lietuvoje iš viso buvo užregistruoti 1100 užsikrėtę ŽIV asmenys, iš jų 966 vyrai ir 134 moterys. Infekuotų ŽIV vyrų yra 7 kartus daugiau nei moterų. Kasmet registruojamų naujų ŽIV atvejų skaičius pateikiamas 7 paveiksle.

Nors pastaraisiais metais matyti tendencija, kad ŽIV infekcija vis dažniau užsikrečiama per lytinius santykius, vyraujantis ŽIV plitimo būdas tebėra parenteralinis, t. y. infekcija plinta tarp vartojančiųjų intraveninius narkotikus. Taip užsikrėtė 866 (79 proc.) infekuoti ŽIV asmenys. Dėl heteroseksualinių santykių ŽIV užsikrėtė 114 (10 proc.) asmenų, dėl homoseksualinių – 70 (6 proc.) asmenų, o 50 asmenų

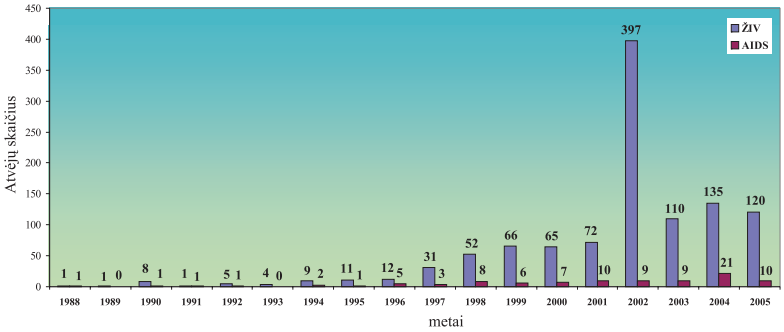
užsikrėtimo būdas nežinomas. Kol kas neužregistruotas nė vienas perinatalinio ŽIV perdavimo atvejis.

Užsikrėtusių ŽIV asmenų amžiaus vidurkis infekcijos nustatymo metu – 32 metai. Jauniausiam užsikrėtusiajam, kuriam diagnozė nustatyta 1999 metais, buvo 15 metų, vyriausiems vyrui ir moteriai – po 68 metus. 20–39 metų amžiaus grupei tenka net 78 proc. visų registruotų atvejų. Tai rodo, kad ŽIV infekcija plinta tarp jauno ir darbingo amžiaus gyventojų.

Per visą ŽIV registravimo laikotarpį pagal apskritis daugiausia – 340 infekuotų ŽIV asmenų – nustatyta Klaipėdos apskrityje, Vilniaus apskrityje nustatyti 183, Kauno – 52, Šiaulių – 51, Telšių – 44, Marijampolės – 14, Alytaus – 16, Panevėžio – 12, Tauragės ir Utenos apskrityse – po 5 infekuotus ŽIV asmenis. Alytaus pataisos namuose 2002–2004 metais ŽIV infekcija buvo diagnozuota iš viso 314 nuteistųjų, tačiau jie prie Alytaus apskrities nepriskirtini, nes išėję iš kalėjimo pasklinda po visą Lietuvą.

Daugėja užsikrėtusių ŽIV moterų – iš viso tokių užregistruota 134, daugelis jų reproduktyvaus amžiaus (pagal PSO reproduktyviu laikomas amžius nuo 15 iki 49 metų), t. y. gali pastoti ir gimdyti, todėl lieka aktuali perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmė. Pirmoji užsikrėtusi ŽIV nėščioji pagimdė 2002 metais, o iki 2006 sausio 1 dienos iš viso gimdė 17 užsikrėtusių ŽIV moterų. Visi vaikai šiuo metu yra sveiki.

Iš viso Lietuvoje nuo 1988 metų iki 2006 m. sausio 1 dienos AIDS diagnozuotas 96 asmenims – 84 vyrams ir 12 moterų. Per visą ŽIV infekcijos registravimo laikotarpį nuo AIDS mirė 41 asmuo.

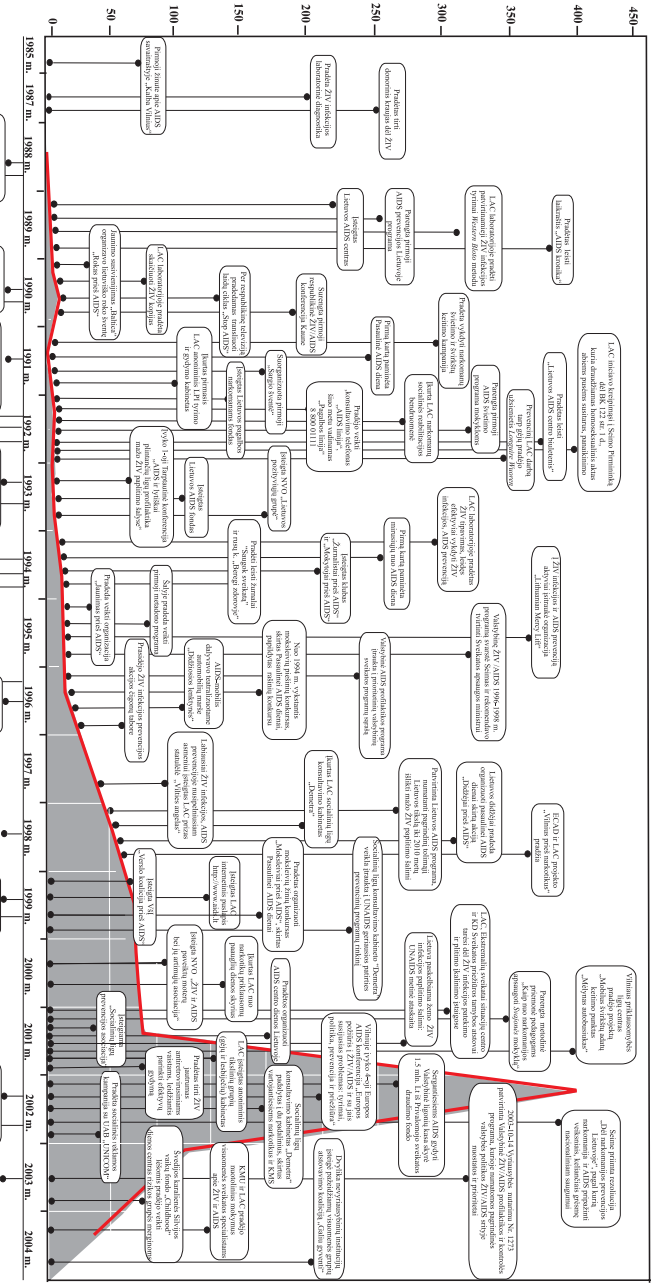


7 pav. Kasmet registruojamų naujų ŽIV infekcijos ir AIDS atvejų skaičius Lietuvoje iki 2006 sausio 1 dienos Lietuvos AIDS centro duomenimis

Europos ŽIV stebėsenos centro (*EuroHIV*) duomenimis Lietuva priskiriama prie *žemo* ŽIV infekcijos paplitimo šalių (ŽIV paplitimas rizikos grupėse mažesnis nei 5 proc.). Palyginti su kaimyninėmis šalimis, 2005 metais ŽIV infekcijos paplitimas 100 tūkst. gyventojų Lietuvoje siekė 29,41, Baltarusijoje – 71,9, Latvijoje – 144,07, Estijoje – 376, Rusijos Federacijoje (2004 m. duomenimis) – 208,16 atvejo (2 lentelė).

	1997 m.	1988 m.	1999 m.	2000 m.	2001 m.	2002 m.	2003 m.	2004 m.	2005 m.
Estija	5,29	6,05	6,98	35,49	143,69	210,43	270,92	329,21	376
Latvija	3,61	10,37	20,58	40,34	74,94	98,64	116,54	131,14	144,07
Lietuva	2,32	3,80	5,07	7,60	9,07	19,87	22,78	26,13	29,41
Baltarusija	17,49	22,97	27,42	32,77	38,68	48,08	55,55	63,75	71,9
Lenkija	12,82	14,46	15,83	17,46	18,9	20,61	22,23	23,95	25,43
Rusija	4,75	7,53	21,23	62,13	123,65	159,51	187,12	208,16	-

2 lentelė. ŽIV infekcijos paplitimas kaimyninėse šalyse Europos ŽIV stebėsenos centro (EuroHIV) duomenimis.



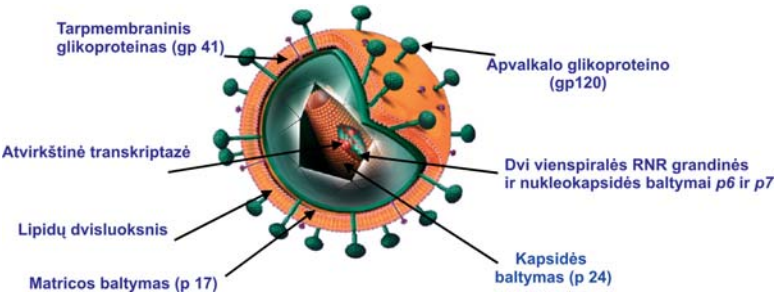
8 pav. Svarbiausieji Lietuvos pasiekimai ŽIV infekcijos ir AIDS prevencijos srityje Lietuvoje AIDS centro duomenimis

ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSAS

ŽIV STRUKTŪRA

Žmogaus imunodeficito virusas – tai RNR virusas, priklausantis retrovirusų (lot. *Retroviridae)* šeimai, lentivirusų genčiai; šiems virusams būdinga tai, kad jie sukelia lėtai progesuojančią ligą.

ŽIV yra beveik 110 nm diametro, sferinės formos. Virusą gaubia išorinis apvalkalas, sudarytas iš dviejų lipidų sluoksnių, kuriuose integruotos glikoproteinų molekulės (glikoproteinas *gp120*, išsikišantis į viruso paviršių, ir transmembraninis glikoproteinas *gp41*). Viduje yra ikosaedrinis karkasas, sudarytas ir matricos baltymų (*p17)*. Šiame karkase yra kūgio formos spiralinė struktūra sudaryta iš baltymų, vadinama *kapside*. Jos viduje yra diploidinis RNR genomas. Kapsidė ir genomas vadinami *nukleokapside* [49] (9 pav.).



9 pav. ŽIV sandara (pagal: http://www.hivnorfolk.com/hiv.asp AIDS. A global health crisis. Wellcome foundation Ltd, 1991.)

Kaip ir visų retrovirusų, ŽIV genomas yra diploidinis, t.y. sudarytas iš dviejų identiškų RNR grandinių kopijų. Virusinę RNR sudaro mažiausiai 9 skirtingi genai. Trys jų yra pagrindiniai (*gag, pol* ir *env*), bendri visiems retrovirusams. Šie genai koduoja genetinę informaciją apie struktūrinius ir reguliacinius baltymus, dalyvaujančius viruso replikacijoje.

Nukleokapsidėje yra ir fermentų, svarbių viruso replikacijai bei naujų viruso dalelių formavimui: atvirkštinė transkriptazė, integrazė ir proteazė.

ŽIV–1 IR ŽIV–2

Žinomos dvi žmogaus imunodeficito viruso rūšys – ŽIV–1 ir ŽIV–2. Kiekviena jų skirstoma į daug potipių. ŽIV–1 ir ŽIV–2 viena nuo kito skiriasi savo genomo nukleotidų seka (homologija tarp ŽIV–1 ir ŽIV–2 sudaro 30–60 proc.) [20]. Klinikiniai viruso genomo tyrimai rodo, kad abi jo rūšys kilo iš beždžionių imunodeficito viruso (BIV) [28, 36]. ŽIV–2 labiau panašu į BIV nei ŽIV–1.

ŽIV–1 paplitęs visame pasaulyje, ŽIV–2 – daugiausia Vakarų Afrikos šalyse: Bisau Gvinėjoje, Gambijoje, Dramblio Kaulo Krante, Malyje, Angoloje, Mozambike. Kai kurie žmonės gali būti užsikrėtę abiem viruso rūšimis.

Tiek ŽIV–1, tiek ŽIV–2 plitimo būdai yra tokie patys. ŽIV–2 kur kas mažiau (5–8 kartus) užkrečiamas nei ŽIV–1 ir lytiniu būdu, ir motinos perduodamas vaikui. ŽIV–2 replikacija yra mažesnė, lėčiau mažėja *CD4* ląstelių, todėl liga lėčiau progresuoja, jos prognozė geresnė [21, 36].

Žinomos trys ŽIV–1 grupės: *M* (*main*), *O* (*outlier*) ir *N* (nei *M*, nei *O*). Pirmą kartą *O* grupės virusas nustatytas Kamerūne ir aplinkinėse Vakarų ir Centrinės Afrikos valstybėse, *N* – Kamerūne. *M* pogrupio virusas išplitęs visame pasaulyje. M grupės virusų yra 11 potipių (nuo A-K), be to, literatūroje yra aprašyti ir rekombinantiniai viruso potipiai. B viruso potipis vyrauja Šiaurės ir Pietų Amerikoje bei Vakarų Europoje, ypač tarp homoseksualių asmenų, nors visame pasaulyje labiau paplitęs C potipis. Lietuvoje iki 2000 metų vyravo B potipis, po protrūkio Alytaus kolonijoje 2002 metais pradėjo vyrauti A potipis [30]. Šie viruso potipiai tarpusavyje skiriasi savo savybėmis, infektabilumu, replikacijos kinetika.

Yra žinomi bei aprašyti ir ŽIV–2 potipiai (žymimi nuo A iki E).

ŽIV ATSPARUMAS

ŽIV priklauso nepatvariesiems virusams. Ekstraląstelinis (laisvas) ŽI virusas, esantis skystoje audinių kultūroje, gali išsilaikyti iki 15 parų kambario temperatūroje (20–22^0 C) ir iki 11 parų 37^0 C temperatūroje. Išdžiūvusio kraujo liekanose virusas kambario

temperatūroje išlieka gyvybingas apie 7 dienas. Intraląstelinis (esantis ląstelėje) ŽIV išsilaiko aplinkoje tik vieną parą. Optimalus biologiniam ŽI viruso aktyvumui *pH* yra 7,0–8,0; didėjant ar mažėjant aplinkos *pH*, ŽIV aktyvumas labai sumažėja. Virusas atsparus ultravioletiniams ir rentgeno spinduliams bei šalčiui.

ŽIV greitai žūva virinamas (100^0 C temperatūroje iš karto, 56^0 C temperatūroje per 20 min.), paveiktas spiritu, chloru, rūgštimi ir šarmu, dezinfekuojamosiomis medžiagomis (0,5 proc. natrio hipochlorito ir 0,5 proc. gliutaraldehido tirpaluose žūva per 1 minutę, 1 proc. chloramino tirpale – per 5 minutes; $50–70^0$ etilo alkoholyje – per 10 minučių).

ŽIV PLITIMO BŪDAI

Infekcijos šaltinis

ŽIV infekcijos šaltinis yra šiuo virusu užsikrėtęs žmogus. Didžiausia ŽIV koncentracija aptinkama kraujyje, makšties išskyrose, spermoje, motinos piene. Seilėse, šlapime, ašarose, prakaite ŽIV koncentracija nedidelė, todėl ji nekelia užsikrėtimo pavojaus.

ŽIV užsikrečiama, kai tiesiogiai į kraują, pro gleivines ar sužeistą odą patenka užkrėstų ŽIV organizmo skysčių, kuriuose viruso koncentracija didžiausia.

ŽIV plitimo būdai

ŽIV – tipiška transmisinė infekcija. Virusas iš užkrėsto į imlaus žmogaus organizmą patenka per infekuotą kraują ar kitus biologinius skysčius. Skiriami trys ŽIV plitimo būdai:

- lytinis,
- per kraują,
- iš motinos vaikui (perinatalinis arba vertikalusis).

ŽIV plitimas per lytinius santykius

ŽIV gali plisti per visų rūšių (heteroseksualinius, homoseksualinius, oralinius) lytinius santykius, jeigu juo užsikrėtęs vienas iš partnerių.

ŽIV užsikrėtimo tikimybė per lytinius santykius didėja, jei:

1. vienas iš partnerių serga kita lytiškai plintančia liga (chlamidijoze, lytiniu *herpes*, sifiliu, gonorėja ir kt.);

2. santykiaujama menstruacijų metu;

3. vieno iš partnerių gleivinė (lytinių organų, išeinamosios angos ar burnos) yra mechaniškai pažeista;

4. santykiai prievartiniai, mechaniškai žalojantys gleivinę (iššaginimo atvejais);

5. santykiaujama pirmą kartą;

6. vienas iš partnerių serga pirmine ŽIV infekcijos ar AIDS stadija, kai viruso koncentracija organizmo biologiniuose skysčiuose būna ypač didelė.

Apipjaustytų vyrų tikimybė užsikrėsti ŽIV yra 8 kartus mažesnė nei neapipjaustytų. ŽIV perdavimo grėsmė iš vyro moteriai 20 kartų didesnė santykiaujant analiniu būdu nei vaginaliniu. Kas penktas lytinis aktas su ką tik užsikrėtusiu ŽIV asmeniu baigiasi ŽIV perdavimu. UNAIDS duomenimis, pasaulyje apie 80 proc. užsikrėtusiųjų užsikrečia ŽIV dėl nesaugių lytinių santykių (nenaudoja prezervatyvo). Nustatyta, kad heteroseksualinių santykių metu labiau pažeidžiamos moterys.

Per kraują

Kraujo perpylimas

Tikimybė užkrėsti žmogų, perpylus jam infekuoto ŽIV kraujo, siekia 90–100 procentų [35]. Lietuvoje donorų kraujas dėl ŽIV antikūnų pradėtas tirti 1987 metais. Lietuvos kraujo donorystės įstaigose iš viso nustatyta 15 ŽIV infekcijos atvejų. Iš minėtų 15 žmonių vienuolikai ŽIV buvo nustatytas, kai jie pirmą kartą kreipėsi į donorystės įstaigą ir ketino tapti mokamais donorais. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) dokumentuose pabrėžiama, kad neatlygintinos, altruizmu grindžiamos donorystės plėtra – gerokai efektyvesnis būdas sumažinti kraujo perpylimo metu perduodamų infekcijų grėsmę, negu donorų kraujo tyrimai.

Narkotikų vartojimas intraveniniu būdu

Užsikrečiama švirkščiantis narkotines medžiagas bendromis adatomis ir švirkštais. Galima užsikrėsti naudojantis ir vien savo švirkštais bei adatomis, bet įtraukiant į švirkštą narkotiko iš bendro indo arba plaunant švirkštą bendrame inde. Lietuvoje ŽIV infekcija tarp vartojančių intraveninius narkotikus asmenų pradėjo plisti 1994 metais ir dabar, Lietuvos AIDS centro duomenimis, tai sudaro apie 80 proc. visų ŽIV infekcijos atvejų. Panašiai kaip ŽIV plinta B ir C hepatito virusai.

Tatuiruotės ir kraujo ritualai

Tatuiruotėms naudojamos adatos ar peiliai, netinkamai dezinfekuojami po naudojimo, gali tapti infekcijos perdavimo veiksniu.

Organų transplantacija

Organų transplantacija, kaip ir kraujo perpylimas, yra pavojinga, nors visi organų ir audinių donorai Lietuvoje tiriami dėl ŽIV. Saugumą persodinant organus ar audinius apsunkina ŽIV infekcijai (ir kitoms virusinėms infekcijoms) būdingas inkubacinis, vadinamasis lango periodas – pirmosios trys savaitės po užsikrėtimo, kai įprastiniais tyrimo metodais dar negalima nustatyti ŽIV antikūnų.

Profesinio užsikrėtimo grėsmė

Kai kurių specialybių sveikatos priežiūros darbuotojai (ypač chirurgai, slaugytojos), atlikdami savo profesines pareigas, turi sąlytį su užsikrėtusio ŽIV asmens krauju ar kitais organizmo skysčiais (cerebrospinaliniu, sinovijos, pleuros, perikardo, peritoneumo, amniono, taip pat su sperma, makšties išskyromis) ir rizikuoja dėl darbo traumos užsikrėsti ŽIV. Tikimybė užsikrėsti kyla tada, kai adata ar kitu aštriu daiktu pažeidžiamas odos vientisumas, įvyksta kontaktas per gleivines ar pažeistą odą. Tikimybė užsikrėsti per kraują plintančiais virusais dėl vieno įsidūrimo injekcine adata pateikiama 3 lentelėje. Sveikatos priežiūros darbuotojai privalo naudotis universaliomis apsaugos priemonėmis prižiūrėdami visus pacientus, nepaisant to, ar šie užsikrėtę ŽIV, ar ne. Po ekspozicijos gali būti taikoma profilaktika antiretrovirusiniais vaistais užsikrėtimo ŽIV grėsmei sumažinti. Priede

pateikiama poekspozicinės ŽIV perdavimo profilaktikos skyrimo tvarka Lietuvoje.

Ligos sukėlėjas ir sąlyčio pobūdis		Tikimybė procentais
ŽIV	per odą	0,3
	per gleivines	0,09
HBV	HBsAg + ir HBeAg +	37 - 62
	HBsAg + ir HBeAg -	23 - 37
HCV		1,8

3 lentelė. Tikimybė užsikrėsti per kraują plintančiais virusais dėl vieno įsidūrimo injekcine adata [6, 56]

Iš motinos vaikui

Vienas ŽIV plitimo būdų yra perinatalinis, kai užsikrėtusi ŽIV nėščioji gali užkrėsti savo vaiką nėštumo metu, gimdydama ar po gimimo, maitindama krūtimi. Netaikant jokių perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos priemonių, tikimybė, kad užsikrėtusi ŽIV motina perduos virusą vaikui nėštumo, gimdymo ar žindymo metu, sudaro 16–40 procentų. Perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos priemonės perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmę sumažina iki 2 proc. lygio [7, 8, 13].

Perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos priemonės:

• antiretrovirusinių vaistų vartojimas nėštumo metu,

• tinkamai parinkta gimdymo taktika (rekomenduojama planinė cezario pjūvio operacija 38-ąją nėštumo savaitę),

• rekomendacija nežindyti kūdikio krūtimi,

• prevencinis naujagimio gydymas.

ŽIV infekcijos pirmine profilaktika tarp nėščiųjų tenka rūpintis bendrosios praktikos gydytojams ir akušeriams–ginekologams, prižiūrintiems moteris ambulatoriškai. Visoms pacientėms būtina suteikti pakankamai žinių apie ŽIV infekcijos plitimo būdus, saugią lytinę elgseną, prezervatyvų naudojimą, įvairius šeimos planavimo metodus, lytiškai plintančių ligų profilaktiką ir gydymą. Visoms nėščiosioms rekomenduojama siūlyti atlikti tyrimą dėl ŽIV infekcijos du kartus – iki 12-osios nėštumo savaitės ir 29–40-jąją nėštumo savaitę. Ankstyvas ŽIV infekcijos diagnozės nustatymas leidžia laiku pradėti taikyti perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos priemones ir tokiu būdu sumažinti ŽIV perdavimo grėsmę.

ŽIV neplinta:

• Lašeliais per orą (kosint, čiaudint).

• Bučiuojantis.

• Buitiniu būdu ir socialinio bendravimo metu.

• Per prakaitą ar ašaras.

• Naudojantis bendru tualetu, vonia, sauna, baseinu, indais, suolais, sporto įrenginiais.

• Liečiant vienam kitą, žaidžiant, gyvenant šalia infekuoto asmens.

• Valgant užsikrėtusio ŽIV asmens paruoštą maistą.

• Per vabzdžių įkandimus. Kraujasiurbiai vabzdžiai (uodai ir erkės) viruso neplatina.

ŽIV INFEKCIJOS PATOGENEZĖ

ŽIV užsikrėtusio žmogaus organizme kiekvieną dieną pasigamina keli milijardai naujų viruso kopijų (kasdien pasigamina 10^{10} viruso dalelių). Kad ŽIV galėtų įsiskverbti į ląstelę, jam reikia ląstelių–taikinių, kurių paviršiuje yra *CD4* receptorių. *CD4* receptorius yra glikoproteinas, būdingas 60 proc. limfocitų, T ląstelių prekursoriams kaulų čiulpuose ir užkrūčio liaukoje, monocitams, makrofgams, eozinofilams, dentritinėms ir centrinės nervų sistemos mikroglijos ląstelėms.

Patekęs į naujai užsikrėtusio žmogaus kraują, ŽIV infekuoja užkrūčio liaukos epitelines ląsteles – prasideda šios liaukos ir visos infekuotojo imuninės sistemos ląstelinės (T) grandies involiucija. Vyksta įvairių limfmazgių, ypač žarnyno, plaučių, limfoproliferaciniai procesai. Vėliau limfocitų skaičius limfmazgiuose mažėja, vyksta blužnies, Peyer'io plokštelių atrofija. Mažėja *CD4* ląstelių skaičius, daugėja *CD8* ląstelių, kinta *CD4/CD8* santykis. Sutrinka imuninės funkcijos: a) pakinta *CD4* ląstelių ir *B* ląstelių sąveika sintetinant imunoglobulinus; b) po antigeninio stimulo atsiranda imuninės proliferacijos defektų; c) sumažėja interleukinų (ypač – *IL–2*) receptorių ekspresija; d) po antigeninio stimulo sumažėja interleukinų (ypač *IL–2*) ir gama interferonų gamyba. Sutrikus imuninės sistemos veiklai, aktyvėja plataus spektro oportunistinė infekcija, vyksta navikiniai procesai. Smegenyse prasideda atrofijos, sklerozės bei nekrozės procesai.

ŽIV replikacijos procesas

ŽIV-1 viruso replikacija – daugiapakopis procesas. Viruso patekimas į ląstelę, turinčią *CD4* receptorių, vyksta keliais etapais:

1. Prisijungiama prie *CD4* receptoriaus.

2. Susijungiama su koreceptoriais.

3. Virusas susilieja su ląstelės membrana (įvyksta fuzija).

CD4 receptoriai sąveikauja su ŽIV apvalkale esančių proteinų kompleksais, kurių kiekvieną sudaro du glikoproteinai: *gp120*, esantis

viruso išorėje, ir jungiamasis *gp41,* esantis viruso apvalkale. ŽIV priartėjus prie ląstelės, *gp120* susijungia su *CD4* receptoriumi. Šis procesas vadinamas prisitvirtinimu (angl. „*attachment*“). Prisitvirtinus prie receptoriaus, pakinta *gp120* glikoproteino struktūra ir įvyksta sąveika su chemokinų koreceptoriais. Pagrindiniai chemokinų receptoriai, kuriais ŽIV pasinaudoja kaip koreceptoriais, yra *CCR5* ir *CXCR4*, tačiau esama ir daugelio kitų. *Gp120* konformaciniai pokyčiai indukuoja *gp41*, kurio hidrofobinė *NH2* dalis įsiterpia į ląstelės–taikinio membraną. Po to vėl vyksta *gp41* konformaciniai pokyčiai, *gp41* susiveja ir pritraukia ląstelę prie viruso, palengvindamas viruso ir ląstelės membranos susiliejimą (fuziją).

Viruso nukleokapsidė pereina į *CD4* ląstelės vidų, atsiveria ir išleisdžia dvi viruso RNR grandines bei tris svarbius replikacijos fermentus: integrazę, proteazę ir atvirkštinę transkriptazę. Atvirkštinė transkriptazė skatina atvirkštinę viruso RNR transkripciją. Jai būdingos dvi katalitinės sritys: viruso *H* nukleazės aktyvioji pusė ir polimerazės aktyvioji pusė. Čia vienos grandinės viruso RNR transkribuojama į dvigubą RNR/DNR spiralę. Viruso *H* nukleazė nutraukia RNR grandinę, o polimerazė papildo likusiąją DNR grandinę ir suformuoja dvigubą DNR spiralę. Tada suaktyvėja integrazė: DNR pereina į ląstelės branduolį ir integruojama į šeimininko ląstelės genomą. Nuo tada šeimininko ląstelės genomas dabar įgyja genetinę ŽIV informaciją. Ląstelės aktyvacija sukelia proviruso DNR transkripciją ir transportinės RNR gamybą. Viruso transportinė RNR migruoja į ląstelės citoplazmą, kur sintezuojami statybiniai naujų virusų baltymai. Fermentas proteazė suskaldo ilgesnius baltymus į trumpesnius – šerdinius. Dvi viruso RNR grandinės, replikaciniai fermentai ir šerdiniai viruso baltymai subrandina (angl. „*maturation*“) naują viruso dalelę. Toks subrendęs virusas palieka šeimininko ląstelę ir jau gali užkrėsti kitas ląsteles. ŽIV replikuojasi milijardus kartų per dieną ir ardo šeimininko imunines ląsteles, todėl liga progresuoja.

Veikiant įvairiems stimuliuojamiesiems veiksniams (pavyzdžiui, kitų bakterinių ar virusinių antigenų poveikis, stresas, hipoksija), prasideda naujų virusų sintezės ir brandos procesai. Šiuo metu intensyviai tyrinėjamos ir kitos viruso struktūros bei infekuoto asmens genetiniai

bei imuninės sistemos ypatumai, lemiantys ŽIV infekcijos raidos pobūdį bei intensyvumą. Jau sukurti įvairių grupių vaistai, trikdantys svarbiausias viruso replikacijos stadijas: nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, proteazės ir fuzijos inhibitoriai. Intensyviai tiriami vaistai, veikiantys kitas replikacijos stadijas: prisijungimo inhibitoriai (*Pro-542, BMS-488,043, TNX 355*), koreceptorių antagonistai (*Maraviroc, Vicviviroc, Pro140, KD-247, KRH-3955, KRH-3140* ir t.t.), naujosios kartos fuzijos inhibitoriai (*T651, TRI-1144, TRI-999*), integrazės inhibitoriai (*MK-0518*), viruso brendimo inhibitoriai [34].

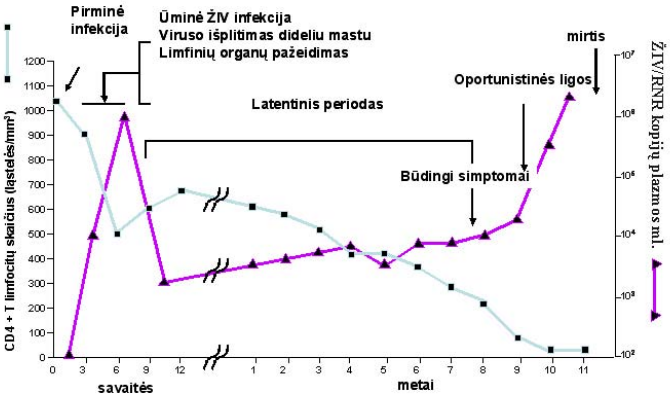
ŽIV INFEKCIJOS NATŪRALI EIGA

ŽIV infekcija skirstoma į šias stadijas (10 pav.):

1. Užsikrėtimas virusu.
2. Pirminė ŽIV infekcija (ūmus retrovirusinis sindromas).
3. Serokonversija.
4. Besimptominė lėtinė infekcija su persistuojančia generalizuota limfadenopatija ar be jos.
5. Simptominė ŽIV infekcija.
6. AIDS – įgytasis imunodeficito sindromas (AIDS indikaciniai susirgimai).

Užsikrėtimas virusu

ŽIV užsikrečiama trimis būdais: per kraują, per lytinius santykius ir perinataliniu būdu (motina perduoda virusą vaikui nėštumo, gimdymo ar žindymo krūtimi metu).



10 pav. Natūrali ŽIV infekcijos eiga
(pagal: Fauci A, Pantaleo D, Stanley S, Weismann D. Annals of Internal Medicine 1996; 124: 6754.

Pirminė ŽIV infekcija

Pirmą kartą pirminė ŽIV infekcija aprašyta 1984 metais: ji pasireiškė pacientui, kuriam buvo perpilta donorinio kraujo žmogaus, netrukus mirusio nuo AIDS [25]. Šiuo metu vartojami sinonimai „ūmi ŽIV infekcija“, „ūmus serokonversijos sindromas“, „ūmus retrovirusinis sindromas“ [17, 33]. Pirminė ŽIV infekcija nebūdinga vaikams, užsikrėtusiems virusu perinataliniu būdu.

Ūmus retrovirusinis sindromas, būdingas 50–90 proc. ŽIV užsikrėtusių asmenų, pasireiškia vidutiniškai po 2–4 savaičių nuo ŽIV patekimo į organizmą ir tęsiasi apie 1–2 savaites [40]. Patekęs į žmogaus organizmą, ŽIV pirmiausia užkrečia *T* limfocitus, turinčius *CD4* receptorius (*CD4* ląsteles). Virusas juose sparčiai dauginasi: ŽIV RNR koncentracija plazmoje būna 10^5–10^8 kopijų mililitre. Sumažėja *CD4* ląstelių kiekis, nes veikiamos ŽIV jos suyra [52]. Klinikinius simptomus lemia žmogaus organizmo imuninė atsakomoji reakcija į ŽIV [40, 46]. Dažniausi simptomai: karščiavimas, limfadenopatija, faringitas, makulopapulinis bėrimas, mialgija arba artralgija, viduriavimas, galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas,

hepatosplenomegalija, pienligė. Retais atvejais pažeidžiama nervų sistema – pasireiškia meningoencefalitas, periferinė neuropatija, Gijeno-Barė sindromas, radikulopatija, pažinimo funkcijos sutrikimas ir psichozė. Simptomai dažniausia praeina savaime. Klinikinį pasveikimą ir ŽIV RNR sumažėjimą lemia ląstelinė ir humoralinė imuninė atsakomoji reakcija. Tačiau nors viremija sumažėja, virusas nežūva [3, 55].

Reikia diferencijuoti pirminę ŽIV infekciją ir infekcinę mononukleozę, ūmią citomegalijos viruso infekciją, toksoplazmozę, raudonukę, antrinį sifilį, vaistų sukeliamą šalutinį poveikį, pirminę paprastosios pūslelinės infekciją ir virusinį hepatitą.

Laboratoriniai tyrimai. Atsiradus pirmiesiems klinikiniams simptomams ŽIV antikūnų tyrimo rezultatai paprastai būna neigiami. Laikotarpis, kai dar neįmanoma aptikti antikūnų, vadinamas serologiniu „lango“ periodu ir tęsiasi maždaug 21 dieną. Jo metu diagnozę padeda nustatyti ŽIV antigeno tyrimas (*p24* antigenas), kiekybinis ŽIV RNR tyrimas arba kokybinis ŽIV provirusinės DNR tyrimas (šie tyrimai atliekami Lietuvos AIDS centre) [18].

Laboratoriniais tyrimais iš pradžių nustatoma limfopenija, vėliau limfocitozė ir dėl irimo sumažėjęs *CD4* ląstelių kiekis, taip pat padidėjęs *CD8* ląstelių kiekis. *CD4* ląstelių sumažėja laikinai, vėliau vėl padaugėja, bet paprastai jos nepasiekia ankstesnio kiekio. Sumažėjus *CD4* ir pagausėjus *CD8* ląstelių, pakinta ir jų santykis – jis pasidaro mažesnis už 1. Kai kuriems pacientams gali būti trombocitopenija, anemija, padidėti kepenų fermentų aktyvumas [37].

Serokonversija

Serokonversija, pasižyminti teigiama serologija, kai tiriant įprastiniais imunofermentiniais tyrimo metodais serume aptinkama antikūnų, įvyksta vidutiškai po 3 savaičių nuo užsikrėtimo. Retais atvejais serokonversija užtrunka ilgiau, tačiau beveik visi pacientai serokonvertuoja per 6 mėnesius. Ilgiausia serokonversija, nustatyta medicinos darbuotojams po profesinės ekspozicijos, truko 9 ir 11 mėnesių.

Besimptominė ŽIV infekcija

Šiuo periodu pacientams nebūna klinikinių simptomų, o fizinės apžiūros metu nenustatoma jokių pokyčių, išskyrus persistuojančią generalizuotą limfadenopatiją (PGL) – mažiausia dviejų sričių limfmazgių, išskyrus ingvinalinius, padidėjimas ilgiau nei 3 mėnesius. Besimptominis ŽIV infekcijos periodas gali tęstis nuo vienerių iki kelerių metų, bet vidutiniškai jis trunka nuo 5 iki 8 metų. Kai kuriems individams besimptominė ŽIV infekcija gali tęstis net iki 20 metų. Šios stadijos trukmė priklauso nuo individo imuninio reagavimo. Sveikųjų *CD4* ląstelių norma yra vidutiniškai 500–1400/mm^3. Šiuo laikotarpiu *CD4* ląstelių skaičius periferiniame kraujyje laipsniškai (skirtingiems individams nevienodai) mažėja, tačiau šis mažėjimas priklauso nuo virusinio krūvio: kuo šis didesnis, tuo greičiau mažėja *CD4* ląstelių. Vidutiniškai *CD4* ląstelių kiekis sumažėja po 30/mm^3–90/mm^3 per metus.

Simptominė ŽIV infekcija

Sumažėjus *CD4* ląstelių skaičiui, padidėja imunosupresijos ar paties viruso sukeliamų simptomų raidos tikimybė. Simptominė ŽIV infekcija nustatoma, kai diagnozuojamos šios ligos: baciliarinė angiomatozė; burnos kandidozė; makšties ir vulvos kandidozė; plaukuotoji burnos leukoplakija; periferinė neuropatija; gimdos kaklelio displazija ar *carcinoma in situ*; konstituciniai simptomai, tokie kaip karščiavimas >38,5^{0}C arba viduriavimas, trunkantis ilgiau nei 1 mėnesį; besikartojanti juostinė pūslelinė; mažojo dubens uždegimas, ypač komplikuotas kiaušintakių - kiaušidžių abscesu; idiopatinė trombocitopeninė purpura, listeriozė ir kt.

AIDS – įgytasis imunodeficito sindromas

Daugumoje Europos šalių ir Lietuvoje užsikrėtusiam ŽIV asmeniui diagnozuojamas AIDS, jei nustatoma bent viena AIDS indikacinė liga (pagal 1993 m. Europos AIDS apibrėžimą), visai nepaisant *CD4* ląstelių skaičiaus [23].

JAV vadovaujamasi Ligų kontrolės centro (CDC) 1993 m. ŽIV infekcijos klasifikacija ir AIDS apibėžimu, pagal kurį AIDS diagnozė nustatoma, jei diagnozuojama bent viena AIDS indikacinė liga arba jei aptinkama mažiau kaip 200/mm^3 *CD4* ląstelių [14] .

Laikotarpis nuo didelės imunosupresijos (*CD4* ląstelių <200/mm^3) iki susirgimo AIDS indikacine liga vidutiniškai trunka 12–18 mėnesių, jei pacientui netaikomas antiretrovirusinis gydymas. Apie 10 proc. asmenų AIDS indikacine liga suserga, kai *CD4* ląstelių > 200/mm^3.

AIDS indikacinės ligos (taikoma suaugusiesiems ir vyresniems kaip 13 metų paaugliams) [14, 23]**:**

- bronchų, trachėjos ar plaučių kandidozė,
- stemplės kandidozė,
- invazinis gimdos kaklelio vėžys,
- diseminuota ar ekstrapulmoninė kokcidiomikozė,
- ekstrapulmoninė kriptosporidiozė,
- lėtinė žarnyno kriptosporidiozė, kai viduriavimas trunka ilgiau kaip 1 mėnesį,
- citomegaloviruso (CMV) sukelta liga (ne kepenų, blužnies ar limfmazgių),
- CMV retinitas,
- ŽIV sukelta encefalopatija,
- *Herpes simplex* viruso (HSV) infekcija: lėtinės opos, negyjančios ilgiau kaip 1 mėnesį, arba bronchitas, pneumonitas, ezofagitas,
- diseminuota ar ekstrapulmoninė histoplazmozė,
- lėtinė žarnyno izosporiozė, kai viduriavimas trunka ilgiau kaip 1 mėnesį,
- Kapoši sarkoma,
- burkito ar panašaus tipo limfoma,
- imunoblastinė ar panašaus tipo limfoma,
- pirminė smegenų limfoma,
- diseminuota ar ekstrapulmoninė mikobakteriozė, sukelta *Mycobacterium avium complex* ar *M. kansasii,*
- plaučių tuberkuliozė, sukelta *Mycobacterium tuberculosis*,
- ekstrapulmoninė tuberkuliozė, sukelta *M. tuberculosis*,
- diseminuota ar ekstrapulmoninė kitų ir neidenfikuotų rūšių mikobakteriozė,
- *Pneumocystis jirovecii* pneumonija,
- besikartojantis plaučių uždegimas,
- progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija,
- besikartojanti *salmonella* septicemija,
- smegenų toksoplazmozė,
- ŽIV išsekimo sindromas.

VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS KLINIKA

Vaikų ŽIV infekcija skiriasi nuo suaugusiųjų ne tik perdavimo būdu, viruso dinamika, imuninės sistemos nebrandumu ir klinikiniais reiškiniais. Vaikui augant keičiasi farmakokinetiniai parametrai, nes pamažu bręsta organų sistemos, dalyvaujančios vaistų metabolizme.

Daugiau nei 95 proc. atvejų vaikai užsikrečia perinataliniu (vertikaliuoju) infekcijos perdavimo būdu.Vaikai labai retai užsikrečia ŽIV per kraują ar lytinius santykius.

Jei netaikomas antiretrovirusinis gydymas, perinataliniu būdu perduoto ŽIV klinikinė eiga būna kur kas sunkesnė, gerokai greičiau progresuoja imuniteto nepakankamumas, nes kūdikių ir mažų vaikų imuninė sistema yra nesubrendusi ir negebanti veiksmingai reaguoti į ŽIV. Jau pirmaisiais gyvenimo metais 10–25 proc. vaikų suserga AIDS ir miršta, 75–90 proc. vaikų ligos eiga lėtesnė: iki AIDS būdingų klinikinių simptomų atsiradimo vidutiniškai praeina 8 metai. Ligos progresavimą lėtina antiretrovirusinio gydymo veiksmingumas.

Perinataliniu būdu infekuotų ŽIV ir negydytų naujagimių besimptomis ligos laikotarpis vidutiniškai trunka nuo 12 iki 18 mėnesių, nors jis gali būti ir gerokai ilgesnis, net iki kelerių metų, tačiau negydant apie penktadalis ŽIV užsikrėtusių vaikų miršta iki 4 metų.

Perinataliniu būdu užsikrėtusiems vaikams nebūdinga pirminė ŽIV infekcija (ūmus retrovirusinis sindromas), pasireiškiantis paaugliams ar suaugusiems, užsikrėtusiems per kraują ar lytinius santykius.

Vaikams ir paaugliams ŽIV infekcija gali reikštis įvairiomis klinikinėmis formomis, kurių sunkiausia – AIDS (įgytasis imunodeficito sindromas). Vaikų ŽIV klinikinė simptomatika prasideda nepaaiškinamu karščiavimu, generalizuota limfadenopatija, kepenų ir blužnies padidėjimu, sutrinka kūdikio augimas, kartojasi burnos ir išplitusi kandidozė, viduriavimas, dažnos kitos infekcijos. Vaikų ŽIV infekcija klasifikuojama pagal JAV Ligų kontrolės centro (CDC) ir Amerikos pediatrų akademijos (AAP) 1994 metais suformuluotus ir vėliau patikslintus klinikinius bei laboratorinius kriterijus (4–6 lentelės).

Infekuotiems ŽIV vaikams, kuriems netaikomas efektyvus gydymas, dažniausiai pasireiškia lėtinio intersticinio pulmonito, encefalopatijos ir mielopatijos, išsekimo ir diarėjos, hematologiniai, kepenų, širdies, inkstų pažeidimo sindromai, oportunistinės infekcijos įgyja sisteminį pobūdį, auga piktybiniai navikai.

Lėtinis intersticinis pulmonitas dažniausiai diagnozuojamas kūdikiams. Jis prasideda besimptomiais plaučių infiltratais, kurie progresuoja iki sunkių plaučių pažeidimų, komplikuojasi pneumonija, širdies veiklos nepakankamumo reiškiniais.

Pažeidžiama daugiau nei pusės infekuotų ŽIV vaikų centrinė nervų sistema. Sulėtėja smegenų augimas, dažnai pasitaiko generalizuotas silpnumas su piramidiniais požymiais, pseudobulbarinis paralyžius, ataksija, traukuliai. Encefalopatija progresuoja, sutrinka psichomotorinė raida. CNS pažeidimai itin sunkūs negydomiems naujagimiams ir kūdikiams, infekuotiems ŽIV, kadangi nesubrendusios CNS struktūros itin jautrios ŽIV poveikiui.

Išsekimo sindromu ir diarėja infekuoti ŽIV vaikai taip pat dažnai serga, kadangi tokios paplitusios bakterijos, kaip *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile* įgyja neįprastai sunkias invazines, recidyvuojančias, sistemines formas. Protozoinė flora (C*ryptosporidium, Issospora belli, Giardia lamblia, Microsporidia*) infekuotiesiems ŽIV sukelia ilgai besitęsiantį viduriavimą. Įvairių infekcinių agentų, įskaitant ŽIV, tarpusavio sąveika sukelia plonosios žarnos funkcinius (malabsorbcija) ir morfologinius (gaurelių atrofija, kriptų hiperplazija) pakitimus. Ilgalaikis viduriavimas išsekina ligonius.

Oportunistinės infekuotų ŽIV vaikų infekcijos įgyja neįprastas klinikines formas. *Candida* infekcija gali išplisti, ji sunkiai gydoma, trunka ilgą laiką, gali įgyti sisteminį pobūdį, pažeisti stemplę ir kitus organus. Kita dažniausia infekuotų ŽIV vaikų infekcija – *Herpes* šeimos virusų sukeliamos ligos (HSV, CMV, VZV sisteminės formos). Daug kitų gausiai paplitusių latentinių mikroorganizmų infekuotiems ŽIV vaikams gali sukelti sunkias netipines ligas.

Hematologinis sindromas dažniausiai prasideda kaklo limfmazgių

padidėjimu. Nors šis sindromas labai nespecifinis ir dažnai jį lemia ne ŽIV, o kitos priežastys, tarp infekuotųjų ŽIV išplitusi limfadenopatija kartu su blužnies padidėjimu vertinami kaip ligos manifestavimo požymiai. Dažnai pasitaiko anemija, leukopenija, trombocitopenija. *CD4/CD8* limfocitų kiekis ir santykis yra objektyvūs ŽIV infekcijos aktyvumo rodikliai. ŽIV gali pažeisti ir hemopoezės sistemą, kamieninių ląstelių brendimą.

Hepatito sindromas dažniausiai vertinamas pagal transaminazių ir šarminės fosfatazės aktyvumą. Hiperbilirubinemija nedažna, tačiau kūdikiams gali būti obstrukcinio tipo gelta. Kepenų pažeidimą gali sukelti ir ŽIV kartu su kita bakterine ar virusine flora, ir nuo ŽIV vartojamų medikamentų šalutinis poveikis. ŽIV infekuoti vaikai dažniau serga virusiniu B ir C hepatitu, kuris gali turėti įtakos kepenų pažeidimo sindromams.

Inkstų sindromai dažniausiai manifestuoja greitai progresuojančia glomerulopatija. Manoma, kad glomerulopatijos patogenezei didelę įtaką daro imuniniai kompleksai, padidėjusi interleukino-6 sintezė.

Širdies patologiniai sindromai, tokie kaip kairiojo skilvelio išsiplėtimas, sutrikusi kontrakcija ir hipertrofija, dažnai atsiranda jau ankstyvosiomis ŽIV infekcijos stadijomis, nors tuo metu dar nepasireiškia klinikine simptomatika. Širdies funkciją neigiamai veikia progresuojantis intersticinis pulmonitas, sukeliantis dešiniojo skilvelio hipertrofiją, progresuojančios EBV, CMV virusinės infekcijos.

Kapoši sarkoma, dažniausias navikas tarp infekuotų ŽIV suaugusiųjų, vaikams pasitaiko palyginti retai. Vaikams dažnesni limforetikuliniai navikai, pasireiškiantys kaip Hodžkino ar ne Hodžkino limfoma – jų tikimybė didesnė tarp asmenų, kurių *CD4* ląstelių skaičius ilgą laiką būna mažesnis už 50. Kiti navikai retesni.

Pradėjus taikyti veiksmingą antiretrovirusinį gydymą simptomine liga susergama gerokai rečiau.

VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS KLASIFIKACIJA

Vaikų ŽIV infekcija klasifikuojama pagal CDC 1994 metų žmogaus imunodeficito viruso pediatrinę klasifikaciją [11], taikomą jaunesniems nei 13 metų vaikams. Vyresniems nei 13 metų vaikams taikoma ŽIV infekcijos suaugusiųjų ir paauglių klasifikacija [14, 23]. Pediatrinė ŽIV klasifikacija remiasi dviem kriterijais: *CD4* ląstelių skaičiumi ir procentu (1, 2 ir 3 imunologinės kategorijos) bei klinikiniais simptomais (N, A, B ir C klinikinės kategorijos) (4 ir 5 lentelės).

Imunologinė kategorija	**Vaiko amžius**					
	iki 12 mėnesių		**1 - 5 metai**		**6 - 12 metų**	
	***CD4*/mm³**	**proc.**	***CD4*/mm³**	**proc.**	***CD4*/mm³**	**proc.**
1 kategorija:nėra supresijos požymių	≥1500	≥ 25	≥1000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2 kategorija: vidutinės supresijos požymiai	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3 kategorija:sunki supresija	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	<15

4 lentelė. 1994 m. atnaujinta žmogaus imunodeficito viruso pediatrinė klasifikacijos sistema: imunologinės kategorijos [11].

N kategorija: besimptominiai
Priskiriami vaikai, kuriems nėra jokių simptomų arba kuriems nustatoma tik viena A kategorijos būklė.
A kategorija: silpni simptomai
Vaikai, kuriems nustatoma 2 ir daugiau iš toliau išvardintų būklių, bet nenustatoma nė vienos B ir C kategorijų būklės: limfadenopatija, hepatomegalija, splenomegalija, dermatitas, parotitas, besikartojančios ar persistuojančios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, sinusitas ar vidurinės ausies uždegimas.
B kategorija: vidutinio stiprumo simptomai
Vaikai, kuriems nustatomos klinikinės būklės, nepriklausančios A ir C kategorijoms, tačiau galibūti sukeltos ŽIV infekcijos. Pateikiami B klinikinės kategorijos pavyzdžiai: anemija (8<gm/dl), neutropenija (<1000/mm3) ar trombocitopenija (<100000/mm3), trunkanti ilgiau nei 30 dienų, bakterinis meningitas, pneumonija ar sepsis (vienas epizodas), orofaringinė kandidozė, trunkanti ilgiau nei 2 mėnesius vyresniems nei 6 mėnesių vaikams, kardiomiopatija, citomegaloviruso (CMV) infekcija jaunesniam nei 1 mėnesio kūdikiui, viduriavimas, besikartojantis arba lėtinis, hepatitas, *Herpes simplex* viruso (HSV) sukeltas stomatitas, besikartojantis (daugiau kaip 2 epizodai per metus), HSV bronchitas, pneumonitas ar ezofagitas jaunesniam nei 1 mėnesio kūdikiui, *Herpes zoster* infekcija, ne mažiau kaip 2 epizodų arba pažeidžianti daugiau nei vieną dermatomą, lejomiosarkoma, limfocitinė intersticinė pneumonija, nefropatija, nokardiozė, ilgalaikis karščiavimas, trunkantis ilgiau nei 1 mėnesį , toksoplazmozė jaunesniam nei 1 mėnesio kūdikiui, komplikuoti vėjaraupiai
C kategorija: sunkūs simptomai
Sunkios bakterinės infekcijos, daugybinės ar besikartojančios (mažiausia dviejų infekcijų, patvirtintų kultūra, derinys per 2 metus): septicemija, pneumonija, meningitas, kaulų ar sąnarių infekcija, vidaus organų ar kūnų ertmių abscesai (išskyrus vidurinės ausies uždegimą, paviršinius odos ir gleivinių abscesus bei infekcijas dėl kateterių), kandidozė - stemplės, trachėjos, bronchų ar plaučių,išplitusi koksidiomikozė (ne plaučių, kaklo ar hiliarinių limfmazgių), ekstrapulmoninė kriptokokozė, kriptosporidiozė ar izosporiozė su viduriavimu, trunkančiu ilgiau nei 1 mėnesį , citomegaloviruso (CMV) sukelta liga, pažeidžianti bet kurį organą, išskyrus kepenis, blužnį ar limfmazgius) vyresniam nei 1 mėnesio kūdikiui, ŽIV sukelta encefalopatija, *Herpes simplex* viruso (HSV) sukelta infekcija, pasireiškianti opomis odoje ar gleivinėse, trunkanti ilgiau nei 1 mėnesį , arba bronchitas, pneumonitas, ezofagitas vyresniam nei 1 mėnesio kūdikiui, išplitusi histoplazmozė (ne plaučių, kaklo ar hiliarinių limfmazgių), Kaposi sarkoma, pirminė smegenų limfoma, Burkito, imunoblastinė, didelių B ląstelių arba nežinomo fenotipo limfoma, išplitusi arba ekstrapulmoninė *Mycobacterium tuberculosis,* išplitusi bet kuri mikobakterinė liga, sukelta ne *Mycobacterium tuberculosis,* bet kitų rūšių mikobakterijų (ne plaučių, kaklo ar hiliarinių limfmazgių), išplitusi *Mycobacterium avium complex* ar *Mycobacterium kansasii* sukelta liga (ne plaučių, odos, kaklo ar hiliariniių limfmazgių, bet kitų organų), *Pneumocystis carinii* (dabar vadinama *Pneumocystis jirovecii*) pneumonija, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, besikartojanti *Salmonella* septicemija (netifoidinė), smegenų toksoplazmozė vyresniam nei 1 mėnesio kūdikiui, ŽIV išsekimo sindromas

5 lentelė. 1994 m. atnaujinta žmogaus imunodeficito viruso pediatrinė klasifikacijos sistema: klinikinės kategorijos [11].

Klinikinė kategorija Imunologinė kategorija	**N nėra klinikių požymių ar simptomų**	**A silpni klinikiniai požymiai ar simptomai**	**B vidutiniai klinikiniai požymiai ar simptomai**	**C sunkūs klinikiniai požymiai ar simptomai**
1. Nėra supresijos požymių	N1	A1	B1	C1
2. Vidutinės supresijos požymiai	N2	A2	B2	C2
3. Sunki supresija	N3	A3	B3	C3

6 lentelė. Pediatrinė ŽIV klasifikacija [11].

Vaikų ŽIV infekcijos klasifikacija parodo, kokia ligos stadija diagnozuota vaikui ir turi prognostinę reikšmę (6 lentelė). Jei ŽIV užsikrėtusiam vaikui nustatoma tam tikra kategorija ir jo būklė pagerėja, jis nepereina į lengvesnę kategoriją (pvz., jei vaikui nustatoma A2 klasifikacinė kategorija, jis niekada nepereis į A1, ar N1, N2, N3). Tačiau būklei blogėjant, jis gali būti pereiti į sunkesnę kategoriją (pvz., A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3).

ANTENATALINĖ ŽIV INFEKCIJOS DIAGNOSTIKA

Ankstyvoji užsikrėtusios ŽIV moters diagnostika yra svarbi tiek moters sveikatai, tiek vaiko, kurį ji pagimdo, priežiūrai. Šalyje patvirtintuose nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių priežiūros nuostatuose numatyta visoms nėščiosioms rekomenduojama atlikti tyrimą dėl ŽIV infekcijos du kartus – iki 12 nėštumo savaitės ir 29–40 nėštumo savaitę. Savanoriškas tyrimas dėl ŽIV turėtų tapti nėščiosios priežiūros Lietuvoje standartu. Ankstyvoji ŽIV infekcijos diagnostika antenataliniu periodu leidžia:

a) skirti ŽIV užsikrėtusiai motinai antiretrovirusinį gydymą ir profilaktinį oportunistinių infekcijų gydymą,

b) užtikrinti antiretrovirusinę chemoprofilaktiką nėštumo ir gimdymo metu motinai bei naujagimiui iš karto po gimimo, siekiant sumažinti ŽIV perdavimo riziką,

c) užsikrėtusias moteris konsultuoti dėl ŽIV perdavimo grėsmės žindant krūtimi ir siūlyti saugesnio maitinimo būdo alternatyvą,

d) anksti nustatyti, ar vaikas, kurį pagimdė užsikrėtusi ŽIV motina, užsikrėtė ŽIV ir, jei reikia, pradėti jį gydyti.

ŽIV INFEKCIJOS DIAGNOZĖS NUSTATYMAS KŪDIKIAMS

Užsikrėtusios ŽIV motinos pagimdyti naujagimiai turi būti tiriami dėl ŽIV kuo anksčiau po gimimo (geriausia per pirmąsias 48 valandas). Naujagimių ir kūdikių ŽIV infekcijai nustatyti netaikomi serologiniai antikūnų tyrimai, nes motinos antikūnai pereina placentą ir gali būti aptinkami gana ilgai. Teigiami serologinių naujagimių ir kūdikių tyrimų rezultatai nerodo, kad jie yra užsikrėtę [13].

Naujagimiai ir kūdikiai, patiriantys ŽIV perinatalinio perdavimo grėsmę, tiriami virusologiniais metodais. Jais galima diagnozuoti ŽIV infekciją nuo vieno iki šešių mėnesių kūdikiui.

Naujagimių ir kūdikių ŽIV infekcijai nustatyti gali būti taikomi šie tyrimai:

1. ŽIV DNR nustatymas PGR metodu laikomas geriausiu. Nustatoma ŽIV provirusinė DNR periferiniuose mononuklearuose. ŽIV DNR PGR metodas yra patikimas diagnozuoti ŽIV infekciją neonataliniu periodu: per pirmąsias 48 valandas po gimimo šis tyrimas buvo teigiamas 38 proc. ŽIV infekuotų naujagimių, po 2 savaičių – net 93 proc. Vieno mėnesio kūdikių ŽIV DNR PGR tyrimo patikimumas siekia 96 proc., o specifiškumas – 99 proc. [19];

2. ŽIV RNR nustatymas PGR metodu plazmoje yra toks pat patikimas metodas nustatyti ankstyvą ŽIV infekciją naujagimiams, kuriuos pagimdė užsikrėtusi ŽIV motina. Keletas studijų parodė, kad pirmosiomis gyvenimo dienomis jis patikimas 25–40 proc., o 2–3 gyvenimo mėnesį patikimumas padidėja iki 99 proc. [45]. Šių testų specifiškumas panašus, tačiau jei nustatoma ŽIV RNR <10 000 kop./ml, tokį tyrimą reikėtų vertinti atsargiai ir pakartoti.

3. ŽIV išskyrimas ląstelių kultūroje - patikimumas panašus kaip ir ŽIV DNR tyrimo [43]. Tačiau tai brangesnis bei gerokai ilgiau trunkantis tyrimas.

Lietuvos AIDS centro laboratorijoje naujagimių ir kūdikių ŽIV infekcijai nustatyti taikomas ŽIV RNR tyrimas. Teigiamas vieno iš šių tyrimo rezultatas rodo galimą ŽIV infekciją ir turi būti patvirtintas pakartotinai tiriant antrąjį kraujo mėginį, kai tik gaunamas pirmojo

tyrimo rezultatas. Kūdikio, kurį pagimdė užsikrėtusi ŽIV motina, būklę turi įvertinti vaikų ŽIV infekcijos specialistas.

Pirmąjį tyrimą rekomenduojama atlikti per pirmąsias 48 valandas po gimimo, po to 1–2 ir 3–6 gyvenimo mėnesį. Tyrimams negalima imti umbilikalinės venos kraujo. Jei per pirmąsias 48 valandas naujagimiui nustatomas teigiamas virusologinio tyrimo rezultatas, jis rodo ankstyvąją (intrauterinę) infekciją. Jei pirmasis virusologinis naujagimio tyrimas neigiamas, o vėlesni tyrimai teigiami, vadinasi, naujagimis užsikrėtė gimdymo metu - vėlyvoji (*intrapartum*) ŽIV infekcija [5]. Kai kurie mokslininkai mano, kad užsikrėtusiems ankstyvąja infekcija kūdikiams liga progresuoja greičiau, todėl jiems turi būti taikomas agresyvesnis gydymas [5, 41].

Jeigu pirmasis virusologinis tyrimas neigiamas, kūdikis turi būti kartotinai tiriamas 1–2 gyvenimo mėnesį. Nors visi kūdikiai, kuriuos pagimdo užsikrėtusios ŽIV motinos, pirmąsias 6 savaites po gimimo gauna antiretrovirusinę zidovudino chemoprofilaktiką, tai nesumažina virusologinių tyrimų patikimumo. [16, 38]

Jei pirmieji du virusologiniai tyrimai neigiami, trečią kartą kūdikis tiriamas 3–6 mėnesį.

ŽIV infekcija diagnozuojama gavus du teigiamus bet kokio amžiaus kūdikių skirtingų kraujo mėginių virusologinių tyrimų rezultatus. ŽIV infekcija eksliuduojama, jei gaunami neigiami dviejų ar daugiau virusologinių tyrimų, atliktų 1 mėnesio kūdikiui, ir vieno tyrimo, atlikto 4 mėnesių kūdikiui (jei jis nežindomas krūtimi), rezultatai [38].

Serologiniai tyrimai

Ankstyvai vaikų ŽIV infekcijos diagnostikai ŽIV antikūnų tyrimai neatliekami, nes motinos antikūnai pereina placentą ir išlieka iki 12–18 mėnesių. ŽIV infekcijos diagnozė atmetama, jei gaunami du ir daugiau neigiami ŽIV antikūnų tyrimų, atliktų vyresniam nei 6 mėnesių amžiaus kūdikiui vieno mėnesio intervalu, rezultatai ir jei nėra klinikinių simptomų. Galutinai ŽIV infekcijos diagnozė patvirtinama arba atmetama 18 mėnesių vaikui: patvirtinama – jei aptinkama ŽIV antikūnų, atmetama – jei gaunamas neigiamas ŽIV antikūnų tyrimo rezultatas (nėra hipoglobulinemijos) ir neigiami virusologinių tyrimų rezultatai [13].

VAIKŲ IMUNITETO YPATUMAI

CD4 ląstelių skaičius skiriasi sulig vaiko amžiumi. Sveikų, neužsikrėtusių ŽIV kūdikių absoliutus *CD4* ląstelių skaičius ir procentinė vertė gerokai didesni nei suaugusiųjų, jie po truputį mažėja ir susilygina su suaugusiųjų dydžiais šeštaisiais gyvenimo metais [24, 54]. Todėl pediatrinėje ŽIV infekcijos klasifikacijoje imunologinės kategorijos priklauso nuo vaiko amžiaus (4 lentelė). Nors absoliutus *CD4* ląstelių skaičius, rodantis imunosupresijos lygį, kinta sulig amžiumi, tačiau jų procentinė vertė, atitinkanti tam tikrą imunologinę kategoriją, yra vienoda ir nepriklausoma nuo amžiaus. Todėl *CD4* ląstelių procentinės vertės kitimas yra geresnis vaiko ligos progresavimo požymis nei absoliutus *CD4* ląstelių skaičius. Progresuojant ŽIV infekcijai, vaikams, kaip ir suaugusiesiems, mažėja *CD4* ląstelių skaičius: kuo jis mažesnis, tuo ligos prognozė blogesnė. Ląstelių imuniteto tyrimas (absoliutus *CD4* ląstelių skaičius ir procentas) yra svarbiausias prižiūrint užsikrėtusį ŽIV kūdikį ar vaiką. Jis atliekamas iškart po to, kai gaunamas teigiamas virusologinio ŽIV tyrimo rezultatas, ir turi būti kartojamas kas 3 mėnesius [58]. Dažniau tiriama, jei pablogėja būklė ar norima patvirtinti pakitusius tyrimų rezultatus.

Remiantis *CD4* ląstelių skaičiumi ar procentu kartu su kitais rodikliais (ŽIV RNR), sprendžiama, kada pradėti antiretrovirusinį gydymą. Tačiau reikia prisiminti, kad *CD4* ląstelių kiekiui būdingi dideli svyravimai. Net lengva interkurentinė infekcija ar vakcinacija gali laikinai sumažinti *CD4* ląstelių skaičių ir procentą, todėl tyrimą rekomenduojama atlikti, kai pacientas yra kliniškai stabilus. Nerekomenduojama kaip nors keisti gydymą remiantis vienu tyrimu, pokyčiai turi būti patvirtinti pakartotinai tiriant mažiausiai po vienos savaitės.

VAIKŲ ŽIV RNR YPATUMAI

Viruso kiekis periferiniame kraujyje nustatomas kiekybiniais ŽIV RNR tyrimo metodais. Užsikrėtusių ŽIV suaugusiųjų ir paauglių ŽIV RNR tyrimas atliekamas, kai reikia nuspręsti, kada pradėti ar keisti gydymą [12]. Juo galima vadovautis ir gydant vyresnius nei 3 metų vaikus, užkrėstus ŽIV perinataliniu būdu.

Užsikrėtusių perinataliniu būdu vaikų ŽIV RNR dydis ir jo kitimo dinamika skiriasi nuo suaugusiųjų. Vaikams būdingas didelis ŽIV RNR kopijų skaičius. Iš karto po gimimo ŽIV RNR lygis būna žemas (vidutiniškai <10 000 kop./ml), vėliau jis sparčiai didėja ir suėjus dviems mėnesiams vidutiniškai siekia iki >100 000 kop./ml (net iki 10 mln. kop./ml), o po to po truputį mažėja: vidutinis 1 metų vaikų ŽIV RNR lygis būna 185 000 kop./ml [53]. Vėliau, pirmuosius kelerius metus po gimimo, ŽIV RNR kopijų lygis laipsniškai mažėja net negydant, tačiau išlieka aukštesnis nei suaugusiųjų. Pirmaisiais 12–24 mėnesiais ŽIV RNR vidutiniškai sumažėja po 0,6 log. („log.” – dešimtainis logaritmas) per metus, vėliau, iki 4–5 metų, – maždaug po 0,3 log. per metus [53, 44]. Tai rodo, kad nesubrendusi, besivystanti mažų vaikų imuninė sistema nesugeba slopinti viruso replikacijos. Vyresnių nei 3 metų vaikų ŽIV RNR lygis ir kitimas panašus į suaugusiųjų.

Didelis ŽIV RNR lygis susijęs su greitesniu ligos progresavimu ir padidėjusiu mirtingumu, ypač jei *CD4* ląstelių yra mažiau kaip 15 proc., tačiau ši sąsaja nėra tokia lemiama kaip suaugusiesiems. ŽIV RNR tyrimas turi būti atliekamas kas 3–4 mėnesius. Dažniau tiriama, jei pablogėja būklė ar norima patvirtinti pakitusius tyrimų rezultatus.

Biologinis ŽIV RNR kitimas (variacijos) vienam kliniškai stabiliam žmogui gali skirtis iki 3 kartų (arba 0,5 log.) tiriant skirtingu dienos metu [12, 50]. Kūdikių ir mažų vaikų biologinės variacijos dar didesnės. Į tai turi būti atsižvelgiama interpretuojant vaikų ŽIV RNR kopijų pokyčius. ŽIV RNR pokyčiai yra biologiškai ir kliniškai reikšmingi:

– vaikams iki 2 metų, kai ŽIV RNR kinta 5 kartus (arba 0,7 log.),

– vyresniems kaip 2 metų vaikams, kai ŽIV RNR kinta 3 kartus

(arba 0,5 log.) tiriant pakartotinai.

Siekiant sumažinti šias variacijas, rekomenduojama atlikti ŽIV RNR tyrimą du kartus ir tolesniems vertinimams naudoti jų reikšmių vidurkį. Jokie gydymo pakeitimai neturi būti daromi remiantis vienu ŽIV RNR tyrimo rezultatu, kol jis, t. y. ŽIV RNR pokyčiai nebus patvirtinti kitu mėginiu mažiausiai po savaitės.

VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS GYDYMAS

ŽIV sukelta liga gydoma antiretrovirusiniais (ARV) vaistais, slopinančiais viruso dauginimąsi. Dabar standartu tapo antiretrovirusinis gydymas mažiausiai trijų ARV vaistų deriniais, gerokai sumažinančiais viruso replikaciją. Toks gydymas vadinamas labai aktyviu antiretrovirusiniu gydymu (HAART), slopinančiu viruso dauginimąsi, išsaugančiu imuninę funkciją ir atitolinančiu ligos progresavimą. Palyginti su gydymu vienu vaistu, vaistų deriniai lėtina ligos progresavimą, atitolina mirtingumą, užtikrina geresnį ilgalaikį imunologinį ir virusologinį efektą, sulėtina virusinių mutacijų raidą.

ŽIV infekcijos gydymas vienu vaistu nerekomenduojamas, išskyrus gydymą zidovudinu (ZDV arba AZT), kurio naujagimiui skiriama pirmąsias 6 savaites, kol nežinoma ar jis užsikrėtęs, ar ne. Patvirtinus ŽIV infekciją, ZDV keičiamas antiretrovirusinių vaistų deriniu arba gydymas juo nutraukiamas gydytojo sprendimu.

Rekomendacijose paprastai pateikiami bendrieji užsikrėtusių ŽIV vaikų gydymo principai, tačiau kiekvienu atveju reikia spręsti individualiai ir lanksčiai. ŽIV ligos gydymas, ypač vaikų, yra itin nauja ir tolydžio kintanti medicinos sritis: nuolat įregistruojami nauji ARV vaistai, pasirodo vis naujų mokslinių tyrimų duomenų. Rekomendacijos rengiamos remiantis prospektyvinių, randomizuotų, kontrolinių klinikinių tyrimų rezultatais, tačiau daugelio ARV vaistų veiksmingumas tirtas tik suaugusiesiems. Vaikų atveju atliekami 1-2 fazių klinikiniai tyrimai, kurių metu gaunami ARV vaistų farmakokinetiniai ir vartojimo saugos duomenys.

Skiriant ARV gydymą labai svarbu laikytis griežto vaistų vartojimo režimo ir atsižvelgti į ARV vaistų šalutinį poveikį [51, 39].

Kada pradėti gydyti ?

Tarp pediatrų, gydančių užsikrėtusius ŽIV vaikus, kyla daug prieštaravimų, ar pradėti gydyti anksti, kol nėra klinikinių simptomų, ar laukti, kol jų atsiras. Ankstyvas agresyvus antiretrovirusinis gydymas šiuo laikotarpiu teoriškai gali išsaugoti imuninę funkciją, sumažinti viruso diseminaciją, padėti nusistovėti žemesniam viremijos lygiui ir išvengti ligos progresavimo. Antra vertus, atidėti gydymą iki atsiras klinikinių ar imunologinių simptomų, reiškia tai, kad sumažėtų atsparių vaistams viruso potipių raidos tikimybė, būtų mažiau vaistų sukeliamų šalutinių reakcijų.

Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos laikui bėgant tampa konservatyvesnės: gydymas rekomenduojamas visiems turintiems AIDS diagnozę arba asimptominiams pacientams, jei jų *CD4* ląstelių skaičius mažesnis nei 200/mm^3 [12]. Jei *CD4* ląstelių skaičius yra 200–350/mm^3 , svarstoma dėl gydymo ARV vaistais galimybės kiekvienu atveju individualiai. Vyresniems nei 13 metų vaikams taikomos suaugusiųjų gydymo rekomendacijos.

Kadangi ŽIV liga vaikams progresuoja greičiau, o pagal laboratorinius parametrus sunkiau spręsti apie ligos progresavimo tikimybę, rekomenduojamas vaikų gydymas yra agresyvesnis nei suaugusiems. Prieš priimant sprendimą, kada pradėti gydymą, atsižvelgiama į keletą veiksnių:

– ŽIV ligos sunkumą ir AIDS progresavimo grėsmę, *CD4* ląstelių skaičių ir ŽIV RNR lygį,

– vaikui tinkamą vaisto formą ir farmakokinetinę informaciją apie vaisto dozavimą pagal skirtingas vaikų amžiaus grupes,

– antiretrovirusinio režimo veiksmingumą (dozavimo dažnį, vaisto vartojimo ypatumus, reikalavimą vartoti vaistą su maistu ar tam tikru skysčių kiekiu), trumpalaikius ir ilgalaikius šalutinius vaistų vartojimo reiškinius,

– pradinio vaistų derinio įtaką tolesniam gydymui,

– sirgimą kitomis ligomis (tokiomis kaip tuberkuliozė, virusinis B ir C hepatitas, lėtinės inkstų ir kepenų ligos), galinčiomis turėti įtakos

vaistų parinkimui,

– galimą ARV vaistų sąveiką su kitais vaiko vartojamais medikamentais,

– vaiko globėjų ir jo paties gebėjimą griežtai laikytis vaistų vartojimo režimo.

Vaistų vartojimo režimo svarba

ŽIV ligos gydymas veiksmingas tik tada, kai išgeriama kiekviena ARV vaistų dozė. Net mažiausias gydymo režimo nesilaikymas sudaro sąlygas vystytis atspariems viruso potipiams ir lemia gydymo nesėkmę. Todėl prieš pradedant gydymą labai svarbu užsitikrinti tėvų ar globėjų motyvaciją ir sutikimą griežtai laikytis nurodyto vaistų vartojimo režimo. Tėvams turi būti išaiškinta, kad gydymo sėkmę iš esmės lemia tai, kaip griežtai laikomasi vaistų vartojimo režimo. Kartais geriau nepradėti gydyti arba pradėti vėliau, jei nebus užtikrintas griežtas vaistų vartojimo režimas [51]. Be to, gydomam vaiku būtini tolesnė priežiūra ir stebėjimas: dažnas lankymasis pas gydytoją siekiant įvertinti virusologinį atsaką į gydymą, vaistų toleravimą ir vaistų vartojimo režimo laikymąsi. Todėl tėvų (globėjų) dalyvavimas sprendžiant, pradėti ar nepradėti gydyti, yra lemiamas.

Infekuoti ŽIV vaikai iki 12 mėnesių

ŽIV progresavimo rizika yra atvirkščiai proporcinga vaiko amžiui, tai yra jaunesni vaikai patiria didesnę ŽIV ligos progresavimo grėsmę. Pagal ankstesnius duomenis apie 20–25 proc. infekuotų ŽIV vaikų susirgdavo AIDS arba mirdavo pirmaisiais gyvenimo metais; vėlesni nei 1999 metų duomenys rodo, kad šis skaičius sumažėjo iki 15 proc. [29].

Nors yra žinoma, kad liga greičiausiai progresuoja pirmaisiais gyvenimo metais, galimybė diferencijuoti vaikus pagal lėtą ar greitą ligos progresavimo tikimybę remiantis laboratoriniais rodikliais yra ribota. ŽIV RNR lygis kūdikių plazmoje yra didesnis nei vyresnių vaikų ar suaugusiųjų plazmoje, tačiau nustatytas ŽIV RNR lygio slenkstis, nuo kurio ligos progresavimo grėsmė tampa didelė. Net kai *CD4* ląstelių skaičius būna normalus, gali pasireikšti oportunistinė

infekcija [32].

ŽIV diagnozės nustatymas pirmaisiais kelias gyvenimo mėnesiais leidžia pradėti ARV gydymą ar suintensyvinti jau skiriamą perinatalinio ŽIV perdavimo chemoprofilaktiką. Tačiau duomenų apie agresyvaus kūdikių gydymo efektyvumą maža. Klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad kūdikiams, gydytiems ARV vaistų deriniais, liga mažiau progresuoja į AIDS ir jų mažiau miršta palyginti su negydytais kūdikiais [2].

Tačiau rekomendacijų skirti ARV gydymą visiems kūdikiams nėra, nes iki šiol stinga galutinių klinikinių tyrimų duomenų apie tokio gydymo terapinę naudą. Be to, nepakanka duomenų apie vaistų dozavimą 3–6 mėnesių kūdikiams. Naujagimių kepenų ir inkstų funkcijos nėra galutinai susiformavusios, pirmaisiais gyvenimo mėnesiais jos sparčiai kinta ir tai gali lemti didelius ARV vaistų koncentracijos plazmoje pokyčius, pvz., norint pasiekti terapinę koncentraciją kūdikiams reikia skirti didesnes nelfinaviro ir ritonaviro dozes. Jei vaistų koncentracija yra subterapinė, virusui sudaromos sąlygos įgyti atsparumą vaistams. Tai gali įvykti, jei vaistų dozė nepakankama, jie prastai absorbuojami, nesilaikoma gydymosi režimo. Be to, reikia nepamiršti ir ARV vaistų toksiškumo, galinčio sukelti lipodistrofiją, dislipidemiją, gliukozės tolerancijos sutrikimą, mitochondrijų disfunkciją [39]. Prieš pradedant gydyti svarbu įvertinti visus šiuos veiksnius, nes skyrus ARV gydymą, jį gali tekti tęsti visą gyvenimą.

Infekuoti ŽIV vaikai, turintys imunologinių ir klinikinių simptomų. Vaikų ŽIV ligos gydymo ekspertai ARV gydymą rekomenduoja visiems infekuotiems ŽIV vaikams, turintiems klinikinių simptomų (A, B ir C kategorijos) ir imuninės supresijos požymių (2 ir 3 imuninės kategorijos), nepaisant amžiaus ir viremijos lygio. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad gydymas stabdo klinikinę bei imunologinę ligos progresiją ir mažina mirtingumą.

Infekuoti ŽIV vaikai be imunologinių (1 imunologinė kategorija) ir klinikinių simptomų. Esama prieštaringų nuomonių, ar gydyti kūdikius, neturinčius klinikinių simptomų ir esančius normalios imunologinės būklės, todėl tokiais atvejais rekomenduojama svarstyti apie gydymo ARV galimybę (7 lentelė).

Klinikinė kategorija		CD4 ląstelių rocentas	ŽIV RNR plazmoje[1]	Rekomendacijos
Simptomatiniai (klinikinė A, B, C kategorija)	arba	<25 proc. (imunologinė 2 ar 3 kategorija)	bet koks skaičius	gydyti
Asimptominiai (klinikinė N kategorija)	ir	≥ 25 proc. (imunologinė 1 kategorija)	bet koks skaičius	svarstyti gydymo galimybę [2]

[1] – Infekuotų ŽIV kūdikių ŽIV RNR lygis yra didesnis nei vyresnių vaikų ir suaugusiųjų; iki 12 mėnesių kūdikių ŽIV RNR yra didelis ir tų, kuriems ŽIV liga progresuoja greitai, ir tų, kuriems ji progresuoja lėtai.
[2] – kadangi ŽIV infekcija progresuoja greičiau kūdikiams nei vyresniems vaikams ar suaugusiesiems, kai kurie ekspertai siūlo gydyti visus ŽIV užsikrėtusius kūdikius iki 6 ar iki 12 mėnesių, nepaisant klinikinių, imunologinių ar virusologinių parametrų.

7 lentelė. ŽIV užsikrėtusių vaikų iki vienerių metų antiretrovirusinio gydymo pradžios indikacijos

Vyresni nei 12 mėnesių infekuoti ŽIV vaikai

Kadangi ŽIV ligos progresavimas vyresniems nei 1 metų vaikams sulėtėja, kai kurių vaikų gydymą galima atidėti. Prieš skiriant gydymą reikia įvertinti klinikinius simptomus, imuninę būklę, ŽIV RNR kopijų skaičių. Vaikų, priklausančių C klinikinei kategorijai ir pasižyminčių sunkia imunosupresija (3 imunologinė kategorija), ligos progresavimo tikimybė ir mirties grėsmė didesnė nei priskiriamų A ir B klinikinei bei 2 imunologinei kategorijai [27]. Apie vaikus, kuriems nustatomi lengvi ar vidutiniai (A ir B klinikinės kategorijos) klinikiniai simptomai, papildomos informacijos suteikia ŽIV RNR tyrimas: jei vyresnių nei vienerių metų vaikų ŽIV RNR >100 000 kop./ml, jų ligos progresavimo ir mirties tikimybė kur kas didesnė [32]. Todėl vyresnius nei 1 metų vaikus, kuriems nustatyta AIDS diagnozė (C klinikinė kategorija) ir (arba) sunkus imuniteto nepakankamumas (3 imunologinė kategorija), ekspertai siūlo gydyti, o vaikų, pasižyminčių vidutinio sunkumo klinikinių simptomais (B klinikinė kategorija), imuniteto nepakankamumu (2 imuninė kategorija) ir (arba) patvirtintu ŽIV RNR >100 000 kop./ml lygiu, gydymo klausimą svarstyti (8 lentelė).

Klinikinė kategorija		CD4 ląstelių procentas		ŽIV RNR plazmoje	Rekomendacijos
AIDS (klinikinė C kategorija)	arba	<15 proc. (imunologinė 3 kategorija)		bet koks skaičius	gydyti
Silpni - vidutiniai simptomai (klinikinė A, B kategorija)	arba	15 - 25 proc.[1] imunologinė 2 kategorija	arba	≥ 100 000 kop./ml	svarstyti gydymo galimybę
Asimptominiai (klinikinė N kategorija)	ir	> 25 proc.		<100 000 kop./ml	negydyti, tačiau stebėti klinikinius, imuninius, virusinius rodiklius

[1] *Dauguma ekspertų siūlo pradėti gydymą, jei CD4 yra nuo 15 iki 20 proc., ir atidėti gydymą, jei CD4 yra nuo 21 iki 25 procentų.*

8 lentelė. Užsikrėtusių ŽIV vyresnių nei vienerių metų vaikų antiretrovirusinio gydymo pradžios indikacijos

Ekspertai siūlo neskirti gydymo vyresniems nei 1 metų vaikams, kurių imuninė sistema normali, ligos progresavimo tikimybė maža (pvz., ŽIV RNR<100 000 kop./ml) ir esama kitų veiksnių, dėl kurių gydymą reikėtų atidėti (pvz., vaistų vartojimo režimo nesilaikymas, vaistų vartojimo sauga ir pan.) Tokiais atvejais reikia reguliariai stebėti virusologinę, imunologinę ir klinikinę būklę. Veiksniai, lemiantys sprendimą skirti gydymą:

– padidėjęs viruso kiekis (ŽIV RNR >100 000 kop./ml),

– spartus *CD4* ląstelių skaičiaus ar procento mažėjimas iki sunkios imunosupresijos (3 imuninės kategorijos),

– klinikinių simptomų atsiradimas,

– tėvų (globėjų) ir vaiko gebėjimas laikytis gydymosi režimo.

Antiretrovirusiniai vaistai

Iki 2006 metų pabaigos užregistruota daugiau nei 25 antiretrovirusiniai vaistai nuo ŽIV infekcijos suaugusiems ir paaugliams; iš jų 13 įregistruoti kaip vaistai nuo ŽIV infekcijos vaikams. ARV vaistai priklauso keturioms ARV vaistų grupėms: I – nukleozidiniai ir nukleotidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (*NATI*), II – nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (*NNATI*), III – proteazių inhibitoriai (*PI*), IV – fuzijos inhibitoriai (*FI*) (9 lentelė).

I. Nukleozidiniai ir nukleotidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)	**II. Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)**	**III. Proteazių inhibitoriai (PI)**	**IV. Fuzijos inhibitoriai (FI)**
zidovudinas (*AZT, ZDV*), *Retrovir** didanozinas (*ddI*), *Videx** zalcitabinas (*ddC*), *Hivid** stavudinas (*d4T*), *Zerit** lamivudinas (*3TC*), *Epivir** abakaviras (*ABC*), *Ziagen** tenofoviras (*TDF*), *Viread* emtricitabinas (*FTC*), *Emtriva** Sudėtiniai preparatai: zidovudinas/lamivudinas, *Combivir* zidovudinas/lamivudinas/abakaviras, *Trizivir* abakaviras/lamivudinas, *Kivexa* tenofoviras/emtricitabinas, *Truvada*	delavirdinas (DLV), *Reskriptor* nevirapinas (NVP), *Viramune** *Efavirenz* (EFV), *Sustiva, Stocrin**	sakvinaviras (*SQV*), *Invirase* sakvinaviras (*SQV*), *Fortovase* ritonaviras (*RTV*), *Norvir** indinaviras (*IDV*), *Crixivan* nelfinaviras (*NFV*), *Viracept** amprenaviras (*APV*), *Agenerase** lopinaviras/ritovaviras, *Kaletra** atazanaviras (*ATV*), *Reyataz* fosamprenaviras, *Lexiva* tipranaviras, *Aptivus* darunaviras, *Prezista*	enfuvirtidas, *Fuzeon*

* - *vaistai, įregistruoti vaikams gydyti.*

9 lentelė. Antiretrovirusinių vaistų grupės

Nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (*NATI*)

Tai pirmoji ARV vaistų, patvirtintų ŽIV ligai gydyti, grupė. *ZDV*, *ddI, d4T, ABC* ir *FTC* yra registruotos skystosios vaistų formos. ARV gydymo pagrindą sudaro 2 *NATI* derinys su 1 *NNATI* arba *1PI*. Geriausiai ištirti deriniai vaikams *ZDV/3TC*, *ZDV/ddI, ZDV/FTC, ddI/3TC, ddI/FTC* laikomi pirmojo pasirinkimo deriniais. Nors deriniai su *ABC* veiksmingesni, tačiau galimos pavojingos gyvybei hiperjautrumo *ABC* reakcijos, todėl jį geriau naudoti antrojo pasirinkimo deriniams sudaryti [26]. Antrojo pasirinkimo deriniai – ABC/*ZDV, ABC/3TC, ABC/FTC, ABC/3TC, d4T/3TC, d4T/FTC* (10 lentelė).

Nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (*NNATI*)

Šiai grupei priklauso trys vaistai: nevirapinas (*NVP*), *Efavirenz* (*EFV*), delavirdinas (*DLV*). Šios grupės vaistai vartojami derinant su *2NATI*, niekada netaikoma monoterapija (išskyrus atvejus, kai viena nevirapino dozė skiriama perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikai). *NNATI* greitai sumažina viremiją, tačiau jei nepakankamai slopinama

viruso replikacija, netrukus susidaro rezistentiškumas ir kryžminis rezistentiškumas kitiems šios grupės vaistams.

Nevirapinas, įregistruotas skirti vyresniems nei 2 mėnesių vaikams, yra skystoji vaisto forma. Suaugusiems *NVP* ir 2 *NATI* efektyvumas prilyginamas triterapijos su proteazių inhibitoriumi indinaviru efektyvumui, tačiau panašios vaikų gydymo studijos neatliktos [47]. Retais atvejais nevirapinas sukelia sunkias hiperjautrumo reakcijas (Stiveno-Džonsono sindromas) bei sunkų (fatalinį) hepatitą [57]. Todėl jis rekomenduojamas kaip alternatyvus (antrojo pasirinkimo) vaistas ARV gydymo negavusiems vaikams.

Efavirenz, įregistruotas skirti tik vyresniems nei 3 metų vaikams, gaminamos tik kapsulės ir tabletės. Jaunesnių vaikų vaisto farmakokinetikos studijos neatliktos. *Efavirenz* su 2 *NATI* arba su 1 *NATI* ir *PI* (nelfinaviru) yra vienas iš pirmojo pasirinkimo derinių vyresniems nei 3 metų vaikams gydyti. Skystoji vaisto forma tiriama.

Delavirdino nebeskiriama nei vaikams, nei suaugusiesiems.

Proteazių inhibitoriai *(PI)*

Proteazių inbibitorių nelfinaviro, ritonaviro, amprenaviro ir lopinaviro/ritonaviro registruotos vaistų formos priimtinos vaikams (milteliai arba skystoji forma). Indinaviras, sakvinaviras, atanazaviras, tipranaviras ir fosamprenaviras yra kapsulių arba tablečių formos.

Lopinaviras/ritonaviras yra pirmojo pasirinkimo PI sudarant derinius su 2 *NATI*, kuriais rekomenduojama pradėti ARV gydymą. Nelfinaviras (miltelių formos) yra antrojo pasirinimo PI. Tam tikromis situacijomis gali būti naudojamas amprenaviras (vyresniems kaip 4 metų vaikams), indinaviras arba ritonaviras (10 lentelė).

Indinaviras ir amprenaviras kartu su 2 *NATI* yra antrojo pasirinkimo vaistai. Amprenaviro neskiriama vaikams iki 4 metų dėl didelio propileno glikolio ir vitamino E kiekio (toksiškumo). Indinaviras gaminamas tik kapsulinės vaisto formos, jis nėra patvirtintas vaikams gydyti dėl jo skyrimo patirties stokos. Gali būti skiriamas kaip antrojo pasirinkimo vaistas tiems, kurie gali praryti kapsules [47, 57].

Sakvinaviras, atazanaviras, fosamprenaviras, tipranaviras kol kas

nėra registruoti vartoti vaikams.

Fuzijos inhibitoriai (*FI*)

Tai nauja ARV vaistų, neleidžiančių susilieti virusui ir ląstelės membranai, klasė. Vienas šios grupės vaistas enfuvirtidas (*T-20*) yra registruotas kaip vartojamas suaugusiųjų ir vyresnių nei 6 metų vaikų. Vaisto forma tik injekcinė, jo leidžiama į poodį. Skiriamas jau gydytiems ARV vaistais pacientams – derinanamas su kitais ARV.

ARV VAISTŲ DERINIO PARINKIMAS

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis pradiniam gydymui gali būti taikomi kelių rūšių deriniai [12]:

2 *NATI+PI,*

2 *NATI+NNATI,*

3 *NATI.*

Kiekvienas derinys turi teigiamų ir neigiamų savybių. Vaistų vaikų ŽIV ligai gydyti parinkimas priklauso nuo vaikui priimtinos vaisto formos, skonio, veiksmingumo, nepageidaujamų reakcijų dažnio ir sunkumo, vaistų laikymo sąlygų, reikalavimo vartoti vaistus valgant ar nevalgius, su tam tikru skysčio kiekiu.

10 lentelėje pateikiami rekomenduojami ir nerekomenduojami ARV vaistų deriniai.

ARV deriniai su proteazių inhibitoriais	
Pirmojo pasirinkimo	du *NATI*[1]+ lopinaviras/ritonaviras
Alternatyva	du *NATI*[1]+ nelfinaviras (vyresniems kaip 2 metų vaikams)
Tam tikromis situacijomis	du *NATI*[1]+ amprenaviras (vyresniems kaip 4 metų vaikams) arba indinaviras arba pilna ritonaviro dozė
ARV deriniai su nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais	
Pirmojo pasirinkimo	vyresniems kaip 3 metų vaikams: du *NATI*[1]+ *Efavirenz*[2] (su nelfinaviru ar be jo) jaunesniems kaip 3 metų vaikams: du *NATI*[1]+ nevirapinas[2]
Antro pasirinkimo	du *NATI*[1]+ nevirapinas[2] (vyresniems nei 3 metų vaikams)
ARV deriniai su nukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais	
Pirmojo pasirinkimo	nerekomenduojama
Antrojo pasirinkimo	zidovudinas+lamivudinas+abakaviras
Tam tikromis situacijomis	du *NATI*[1]
Nerekomenduojami vaistai ar jų deriniai	
	monoterapija tam tikri dviejų *NATI*[1] deriniai du *NATI* + sakvinaviras
Nepakanka duomenų rekomenduoti	
	du *NATI* + delavirdinas du *PI* su maža ritonaviro doze, išskyrus lopinavirą/ritonavirą *NATI + NNATI+ PI* deriniai su tenofoviru deriniai su enfuvirtidu deriniai su atazanaviru deriniai su fosamprenaviru deriniai su tipranaviru derinai su darunaviru

[1] – Rekomenduojami 2 NATI deriniai vaikams:

***pirmojo pasirinkimo** – zidovudinas ir (arba lamivudinas, arba didanozinas, arba emtricitabinas);*

didanozinas ir (lamivudinas arba emtricitabinas);

antrojo pasirinkimo *– abakaviras ir (arba zidovudinas, arba lamivudinas, arba emtricitabinas, arba stavudinas);*

stavudinas ir (lamivudinas arba emtricitabinas).

Tam tikromis situacijomis vartojami stavudino ir didanozino derinys.

Nepakanka duomenų apie derinius su tenofoviru.

Nerekomenduojami zalcitabinas; didanozinas ir stavudinas; zidovudinas ir stavudinas; emtricitabinas ir lamivudinas.

[2] – Efavirenz gaminamas tik tabletės ir kapsulės formos; tiriama skystoji vaisto forma vaikams iki 3 metų, nemokantiems ryti kapsulių, gydyti. Todėl skystosios formos nevirapinas geriau tinka vaikams iki 3 metų.

10 lentelė. Vaikų ŽIV infekcijos pradiniam gydymui rekomenduojami ARV vaistų deriniai [58]

KADA KEISTI ANTIRETROVIRUSINĮ GYDYMĄ?

Pacientai, gydomi antiretrovirusiniais vaistais, turi būti atidžiai stebimi ir prižiūrimi, stebimas imunologinis, virusologinis ir klinikinis gydymo efektas, galimas vaistų toksiškumas ir netoleravimas, taip pat vaistų vartojimo režimo laikymasis.

Yra trys priežastys, dėl kurių reikia keisti antiretrovirusinį gydymą:

1) nesėkmingas esamasis gydymas – nėra virusologinio, imunologinio ar klinikinio efekto,

2) esamojo vaistų derinio toksiškumas ir netoleravimas,

3) gaunama duomenų, kad naujas vaistas ar vaistų derinys geresnis už esamąjį.

Jei gaunamas suboptimalus gydymo efektas, gydytojas pirmiausia turėtų įvertinti, kaip pacientas laikosi vaistų vartojimo režimo ir apie tai pasikalbėti su jo tėvais ar globėjais. Tai bus naudinga prieš pradedant gydyti nauju vaistų deriniu. Net maži nukrypimai nuo vaistų vartojimo tvarkaraščio gali lemti gydymo nesėkmę. Kartais gali prireikti ir hospitalizacijos nesėkmingo gydymo priežastims įvertinti.

Intensyvus šeimos švietimas, mokymas kaip vartoti paskirtus vaistus ir diskusija apie griežto vaistų vartojimo režimo svarbą turi įvykti prieš pradedant gydymą. Pradėjus gydyti, pirmaisiais mėnesiais pacientą reikia intensyviai stebėti, jam reikia dažnai lankytis pas gydytoją. Tai padeda mokyti šeimą, vertinti vaistų toleravimą ir virusologinį efektą, stebėti, kaip laikomasi vaistų vartojimo režimo.

Virusologinės priežastys keisti gydymą

Skiriant antiretrovirusinį gydymą užsikrėtusiems ŽIV asmenims, siekiama nuslopinti viruso dauginimąsi, t.y. pasiekti virusologinį efektą. Idealu, kai ARV gydymas maksimaliai supresuoja viruso replikaciją žemiau jo aptikimo ribos, tačiau tai ne visada pavyksta gydant infekuotus ŽIV vaikus. Perinataliai užsikrėtusių vaikų ŽIV RNR lygis aukštas, ir klinikinis efektas gali reikšti ŽIV RNR sumažėjimą (nors ji nesumažėja žemiau nustatymo ribos). Tačiau visiškai nenuslopinus viruso jis gali mutuoti bei tapti atsparus vaistams. Be to, gydymo keitimas riboja tolesnio vaistų skyrimo galimybes.

Suaugusiųjų ŽIV ligos gydymo rekomendacijos nurodo keisti gydymą atsižvelgiant į ŽIV RNR tyrimų rezultatus [12].

Paaugliams taikomos suaugusių gydymo keitimo rekomendacijos (po 4 savaičių ŽIV RNR turi sumažėti 3 kartus (arba 0,5 log.) po 8 savaičių – 10 kartų (arba 1,0 log.), o po 4–6 mėnesių nuo gydymo pradžios ŽIV RNR turi būti žemiau testo aptikimo ribos [12].

Kadangi vaikams būdingas aukštesnė viremija, reikia daugiau laiko (8–12 savaičių) virusologiniam efektui pasiekti, ypač jei pradinis ŽIV RNR>100000 kop./ml. Virusologinį efektą reikia vertinti po 4 savaičių gydymo. Kai pasiekiama maksimalaus virusologinio efekto, ŽIV RNR turi būti matuojama mažiausia kas tris mėnesius. Norint keisti gydymą būtina atlikti 2 ŽIV RNR kiekio matavimus (ne mažiau kaip savaitės intervalu). Jei nuolat nustatoma persistuojanti viremija, rekomenduojama atlikti atsparumo vaistams tyrimą.

Situacijos, kuriomis reikia keisti gydymą:

– kai po 8–12 savaičių nepasiekiama minimalaus virusologinio efekto: jei vaikams, vartojantiems 2 *NATI* ir 1 *PI*, ŽIV RNR nesumažėja 10 kartų (arba 1 log.) nuo pradinio lygio, o gydytiems mažiau veiksmingu deriniu (pvz., 2 *NATI*) ŽIV RNR nesumažėja

daugiau kaip 5 kartų (arba 0,7 log.) nuo pradinio lygio.

– po 4–6 mėnesių gydymo ŽIV RNR nesupresuojama iki nenustatomos ribos. Tačiau jei per šį laiką pasiekiama 1,5–2 log. sumažėjimo, nereikia skubėti keisti gydymo, net jei ŽIV RNR nepasiekia nenustatomos ribos.

– ŽIV RNR pakartotinai nustatoma vaikams, kurių ankstesnio gydymo efektas geras (ŽIV RNR žemiau aptikimo ribos). Pakartotinai nustatoma ŽIV RNR gali reikšti tai, kad radosi atsparių vaistams viruso potipių.

– didelis ŽIV RNR pagausėjimas vaikams, kurių ankstesni ŽIV RNR rodikliai geri (nors ŽIV RNR nustatoma): jei vyresniems nei 2 metų vaikams ŽIV RNR padidėja 3 kartus (arba 0,5 log.), o jaunesniems nei 2 metų – 5 kartus (arba 0,7 log.).

Imunologinės priežastys keisti gydymą

CD4 ląstelių skaičius ir jų procentas yra nepriklausomas ligos progresijos ir mirtingumo rodiklis. Prieš keičiant gydymą dėl *CD4* ląstelių kiekio sumažėjimo būtina atlikti mažiausiai vieną pakartotinį tyrimą savaitės intervalu, patvirtinantį šį sumažėjimą. Imunologinės priežastys keisti gydymą:

– pasikeitus imunologinei kategorijai (minimalūs *CD4* ląstelių procento pokyčiai nevertinami, pzv., nuo 26 iki 24 proc.) (4 lentelė);

– vaikams *CD4* ląstelių aptinkama mažiau nei 15 proc. (3 imunologinė kategorija), *CD4* ląstelių sumažėja 5 proc. ir daugiau (pvz., nuo 15 iki 10 proc.);

– jei greitai ir gerokai sumažėja absoliutaus *CD4* ląstelių skaičius (daugiau nei 30 proc. trumpiau nei per 6 mėnesius).

Antiretrovirusinis gydymas paprastai padidina *CD4* ląstelių skaičių. Jei vaikui nustatoma 3 imunologinė kategorija ir ARV gydymas nepadidina *CD4* ląstelių skaičiaus, reikėtų peržiūrėti gydymo galimybes ir svarstyti, ar nevertėtų keisti vaistų derinio.

Klinikinės priežastys keisti gydymą

Tam tikrų klinikinių reiškinių ar simptomų atsiradimas antiretrovirusinio gydymo fone yra ŽIV ligos progresavimo ir prastos prognozės požymis:

1) Progresuojantis nervinės raidos blogėjimas (pakartotinai

patvirtintas dokumentais, persistuojantis ar progresuojantis pagal du ar daugiau iš išvardytų požymių: pablogėjęs galvos smegenų augimas, pažintinės funkcijos sumažėjimas, patvirtintas psichometriniais testais, ar klinikinė motorinė disfunkcija). Tokiais atvejais reikia skirti naują vaistų derinį, įtraukiant antiretrovirusinius vaistus, gerai prasiskverbiančius į CNS (zidovudinas ir nevirapinas, kurių cerebrospinalinio skysčio ir plazmos santykis >0,5).

2) Sulėtėjęs augimas (persistuojantis svorio augimo greičio sumažėjimas tinkamai maitinantis).

Ligos progresavimas reiškia perėjimą iš vienos ŽIV ligos klinikinės kategorijos į kitą (5 lentelė). Tačiau pacientų, kurių imunologiniai ir virusologiniai rodikliai stabilūs, perėjimas iš vienos klinikinės kategorijos į kitą (pvz., iš klinikinės A kategorijos į B kategoriją) nėra indikacija keisti gydymą. Jei vaikas yra sunkios imunosupresijos būklės, naujos oportunistinės infekcijos požymiai reiškia imunosupresiją, bet ne gydymo nesėkmę. Pacientų, kurių ligos progresija nesusijusi su neurologiniu pablogėjimu ar blogesniu augimu, gydymas turi būti keičiamas pagal imunologinius ir virusologinius rodiklius.

Naujo antiretrovirusinio vaistų derinio parinkimas

Yra keletas principų, kuriais vadovaujamasi parenkant vaistų derinį vaikui, jau gydytam antiretrovirusiniais vaistais.

Jei gydymą tenka keisti dėl vaistų toksiškumo ar netoleravimo, kai įmanoma, reikia parinkti vaistus, kurių toksiškumas ir šalutinis poveikis skirtingi. Tokiu atveju leidžiama pakeisti vieną vaistą arba sumažinti jo dozę iki apatinės terapinės dozės ribos. Antiretrovirusinis efektyvumas turi būti patvirtintas ŽIV RNR stebėjimo duomenimis.

Kai gydymą tenka keisti dėl nepakankamo jo efektyvumo, reikia įvertinti, ar laikomasi gydymo režimo.

Jei pacientas laikosi gydymosi režimo, reikia įtarti rezistentiškumo vaistams apraiškas. Tada optimalu pakeisti visus tris ar bent du antiretrovirusinius vaistus. Parenkant naujus vaistus, reikia atsižvelgti į galimą kryžminį rezistentiškumą kitiems tos pačios klasės vaistams.

Skiriant naują gydymo režimą būtina peržiūrėti visus paciento vartojamus vaistus dėl galimos jų tarpusavio sąveikos.

Keičiant gydymą dėl ligos progresavimo reikia atsižvelgti į paciento gyvenimo kokybę.

OPORTUNISTINIŲ INFEKCIJŲ PROFILAKTIKA

Pneumocistinės pneumonijos (toliau – PCP) profilaktikai kūdikiui, kurį pagimdė užsikrėtusi ŽIV motina, nuo 4–6 gyvenimo savaitės skiriamas profilaktinis gydymas trimetoprimu/sulfametoksazoliu (*TMP/SMZ*). Gydymas nutraukiamas, kai tik nustatoma, kad kūdikis neužsikrėtęs ŽIV. Užsikrėtusiems ŽIV kūdikiams arba tiems, kurių galutinė diagnozė nenustatyta, profilaktinis gydymas skiriamas iki vienerių metų. Skirti ar neskirti gydymą vyresniems, sprendžiama pagal *CD4* ląstelių skaičių: PCP profilaktika skiriama 1–5 metų vaikams, jei *CD4* ląstelių <500/mm^3 (*CD4* <15 proc.), 6–12 metų – jei *CD4*<200/mm^3 (*CD4*<15 proc.). Pneumocistine pneumonija sirgusiems vaikams PCP profilaktika skiriama visam gyvenimui. Ar saugu ją nutraukti, nėra pakankamai ištirta [10].

INFEKUOTŲ ŽIV VAIKŲ SKIEPIJIMAS [10]

Infekuoti ŽIV vaikai patiria didesnę grėsmę susirgti infekcinėmis ligomis ir turi būti skiepijami. Vakcinų veiksmingumas tokiems vaikams gali būti sumažėjęs, todėl kartais gali prireikti pasyvios imunizacijos žmogaus ar specifiniais imunoglobulinais (pzv., vėjaraupių imunoglobulinu).

Užkrėsti ŽIV vaikai skiepijami įprastine tvarka: B hepatito vakcina (HB) kokliušo, difterijos, stabligės (DTP), inaktyvuota poliomielito vakcina (IPV) ir B tipo *Haemophilus influenzae* vakcina (Hib).

Nerekomenduojama užkrėstus ŽIV vaikus skiepyti gyvąja poliomielito vakcina (OPV).

Šalyse, kuriose labai paplitusi tuberkuliozė ir tikimybė ja susirgti didelė, PSO rekomenduoja visus naujagimius skiepyti nuo tuberkuliozės BCG vakcina (nepaisant to, kad vakcina gyva).

Tymų, epideminio parotito, raudonukės (MMR) vakcinų neskiriama tik tuo atveju, kai vaikui nustatoma sunki imunosupresija (3 imunologinė kategorija).

Infekuotų ŽIV moterų pagimdytus kūdikius nuo 2 mėnesio rekomenduojama skiepyti konjuguota pneumokokine vakcina.

Polivalentine (23 polisacharidų) nekonjuguota pneumokokine polisacharidine vakcina rekomenduojama skiepyti vyresnius nei 2 metų vaikus, anksčiau neskiepytus konjuguota vakcina; antrąja doze skiepijama po 3–5 metų.

Užsikrėtusius ŽIV 12–15 mėnesių vaikus, neturinčius klinikinių simptomų ir imunosupresijos požymių (1 imunologinė kategorija), rekomenduojama skiepyti gyvąja susilpninta vėjaraupių vakcina. Kitiems vaikams šios vakcinos neskiriama dėl galimos sisteminės vakcininės VZV infekcijos. Jei nesirgęs vėjaraupiais ir neturintis šio viruso antikūnų vaikas patiria sąlytį su sergančiu vėjaraupiais asmeniu, jam per 96 val. reikia skirti *Varicella-Zoster* imunoglobulino (VZIG).

Kai yra indikacijų, infekuotus ŽIV vaikus būtina skiepyti pasiutligės vakcina.

Šiuos vaikus kasmet rekomenduojama skiepyti inaktyvinta (negyvąja) gripo vakcina. Pagal epidemiologines indikacijas rekomenduojama skiepyti virusinio A hepatito, erkinio encefalito vakcinomis.

PERINATALINIO ŽIV PERDAVIMO PROFILAKTIKA

Vienas iš ŽIV plitimo kelių yra perinatalinis, t.y. nėščioji gali užkrėsti savo vaiką nėštumo metu, gimdydama ir po gimimo žindydama krūtimi. Perinatalinio ŽIV perdavimo tikimybė netaikant jokio gydymo siekia 16–25 proc. (remiantis klinikinių studijų, atliktų Šiaurės Amerikoje ir Europoje, rezultatais), Tailande – iki 24 proc. Afrikoje – nuo 25 iki 40 proc. [7, 8, 13]. Perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos priemonės perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmę sumažina iki 2 procentų.

ŽIV perinatalinio užsikrėtimo laikas ir tikimybė yra skirtinga [4]:

Nėštumo metu: *in utero* dažniausia užsikrečiama vėlyvuoju nėštumo periodu (20–25 proc.);

Gimdymo metu: ŽIV infekuota motina virusą gali perduoti vaikui

gimdymo metu dėl naujagimio odos ar gleivinių sąlyčio su motinos krauju ir gimdos kaklelio išskyromis (60–70 proc.);

Po gimimo: naujagimius ir kūdikius galima užkrėsti žindant krūtimi, nors taip užkrečiama retai (10–15 proc.).

Yra keletas rizikos veiksnių (klinikinių, akušerinių ir kitų), didinančių perinatalinio ŽIV perdavimo tikimybę [42, 58].

Klinikiniai veiksniai: sunkus imuniteto pažeidimas, motinos AIDS diagnozė, didelis ŽIV RNR kopijų skaičius, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas nėštumo metu, priešlaikinis gimdymas, antiretrovirusinio gydymo netaikymas, žindymas krūtimi, vitamino A stoka, daugiavaisis nėštumas. Pvz., jei motinai *CD4* ląstelių nustatoma mažiau nei 400/mm^3, perinatalinio perdavimo grėsmė padidėja tris kartus palyginti su *CD4* ląstelių>700/mm^3 .

Akušeriniai veiksniai: praėjus daugiau nei 4 valandoms po vaisiaus vandenų nutekėjimo, ŽIV perinatalinio perdavimo grėsmė padidėja 2 kartus. Taip pat ji didėja, jeigu motina nėštumo metu serga lytiškai plintančiomis ligomis, jeigu jai atliekamos tam tikros akušerinės procedūros, nustatomas chorioamnionitas.

Kiti veiksniai: nepakankama prenatalinė priežiūra (ne visos moterys sutinka tirtis dėl ŽIV, nes medicinos darbuotojai nepaaiškina apie tokio tyrimo reikalingumą, kai kurios moterys nėštumo metu nesikreipia į medikus).

Pagal bendrąsias rekomendacijas, jei užsikrėtusi ŽIV moteris nori tapti motina, tai patariama daryti, kai susidaro geriausios sąlygos: ŽIV RNR yra žemiau aptikimo ribos, *CD4* ląstelių skaičius didelis, nesergama kita infekcija, nevartojama vaistų, draudžiamų vartoti nėštumo metu.

Antiretrovirusinis nėsčiųjų gydymas

ŽIV užsikrėtusios nėščiosios gydymu siekiama dviejų tikslų:

• gydyti moterį nepaisant jos nėštumo (kai yra indikacijos skirti ARV gydymą dėl pačios motinos sveikatos),

• išvengti užsikrėtusios ŽIV motinos perinatalinio ŽIV perdavimo vaikui.

Užsikrėtusioms ŽIV nėščiosioms turi būti skiriamas ARV gydymas, nes jo poveikis svarbus dviem skirtingiems žmonėms: infekuotai motinai ir dažniausiai neinfekuotam naujagimiui.

Gydymo schemos parinkimas ir gydymo pradžios laikas priklauso nuo moters klinikinės būklės (simptomų), imunologinės būklės (*CD4* ląstelių skaičiaus), virusologinės būklės (ŽIV RNR) ir nuo to, ar moteris buvo gydoma anksčiau, ar nustatytas viruso atsparumas vaistams. Užsikrėtusios ŽIV nėščios moters antiretrovirusinio ŽIV ligos gydymo rekomendacijos yra tokios pačios kaip ir nenėščios moters gydymo.

1994 m. Pediatrinės AIDS klinikinių tyrimų grupės protokolas Nr. 076 (PACTG 076) įrodė, kad ilgalaikis gydymas zidovudinu (ZDV) nuo 14 nėštumo savaitės nežindančioje populiacijoje sumažina 2/3 ŽIV perinatalinio perdavimo atvejų tikimybę, t.y. nuo 25 iki 7,6 proc. [15]. Pagal minėtąjį protokolą parengtos pirmosios perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos rekomendacijos, grindžiamos trijų etapų ZDV skyrimo schema [9]:

– **nėštumo metu:** nuo 14–28 nėštumo savaitės iki gimdymo po 100 mg 5 kartus per dieną; arba po 300 mg 2 kartus per dieną;

– **gimdymo metu:** pirmąją gimdymo valandą 2 mg/kg ZDV infuzija į veną, toliau 1 mg/kg/h iki nukerpama virkštelė;

– **naujagimis:** pradedamas gydyti 8–12 val. po gimimo 2 mg/kg ZDV sirupu kas 6 val., gydymas tęsiamas pirmąsias 6 gyvenimo savaites.

Nuo 1998 metų nėščiąsias pradėta gydyti antiretrovirusinių vaistų deriniais. Šiuo metu nėščiosioms taip pat dažniausiai skiriamas gydymas ARV vaistų deriniais, tačiau į juos visada stengiamasi įtraukti zidovudiną. Nėščioms moterims neskiriamas *Efavirenza,* turintis teratogeninių savybių, nerekomenduojamas stavudino ir didanozino

derinys dėl didesnės laktatinės acidozės grėsmės, indinaviras – dėl naujagimio hiperbilirubinemijos rizikos.

Kai kada pastoja moterys, jau gydomos ARV vaistais. Daugelis ekspertų siūlo tęsti gydymą ir pirmąjį nėštumo trimestrą.

Jei pastoja ARV vaistais negydoma moteris, tačiau yra indikacijų skirti gydymą dėl jos pačios sveikatos (nustatomi AIDS ligos požymiai; *CD4* ląstelių kiekis <200/mm^3; *CD4* ląstelių nuo 200 iki 250/mm^3 ir ŽIV RNR >50 000 kop./ml), nuo 12–14 nėštumo savaitės skiriamas gydymas ARV deriniais.

Jei nėra indikacijų skirti ARV gydymą nėščiajai dėl jos pačios sveikatos arba jei jai nustatomas ŽIV RNR<1000 kopijų/ml lygis, skiriamas trijų etapų gydymas zidovudinu (pagal ACTG protokolą Nr. 076) perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmei sumažinti; gydyti pradedama 28 nėštumo savaitę.

Jei nėra indikacijų skirti ARV gydymą nėščiajai dėl jos pačios sveikatos arba jei jai nustatomas ŽIV RNR >1000 kopijų/ml lygis, skiriamas gydymas ARV vaistų deriniais.

Gimdymas

Gimdymo metu vaisius gali užsikrėsti ŽIV sąrėmių metu, vykstant kraujo transfuzijai per placentą arba tiesiogiai kontaktuodamas su motinos lytinių takų išskyromis ir krauju. Todėl ŽIV užsikrėtusioms moterims rekomenduojama siūlyti planinę cezario pjūvio operaciją 38 nėštumo savaitę, kol nenubėgę vaisiaus vandenys ir neprasidėjęs gimdymas. Planinė cezario pjūvio operaciją perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmę sumažina dvigubai [48]. 3–4 valandas prieš cezario pjūvio operaciją moteriai pradedama *ZDV* infuziją į veną (pagal PACTG 076). Prieš atliekant cezario pjūvio operaciją visoms infekuotoms ŽIV nėščiosioms taikoma antibiotikoprofilaktika.

Jei moteris nori gimdyti natūraliais takais ir yra įsitikinusi sėkminga gimdymo baigtimi, o viremijos prieš gimdymą neaptinkama, moteriai skiriamas optimalus ARV gydymas, jai gali būti leidžiama gimdyti natūraliais gimdymo takais [59]. Pasirinkus gimdymą natūraliais takais, bevandenį laikotarpį reikia stengtis tęsti ne ilgiau kaip 4 val., nes jam

užtrukus 2 kartus padidėja perinatalinio ŽIV perdavimo grėsmė. Pagal PACTG 076 į veną leidžiama *ZDV*. Viso gimdymo metu rekomenduojama vengti invazinių vaisiaus tyrimo metodų (tiesioginės kardiotografijos, kraujo ėmimo iš pirmeigės dalies). Jei tai būtina, gimdymą galima baigti invaziniu būdu – tam tinkamesnės akušerinės replės. Virkštelė perspaudžiama kuo greičiau ir naujagimis nedelsiant maudomas.

Daugiavaisis nėštumas infekuotoms ŽIV gimdyvėms visada baigiamas planine cezario pjūvio operacija.

Naujagimis

Klinikiniai tyrimai rodo, kad tikimybė užkrėsti ŽIV kūdikį žindant krūtimi siekia apie 15 proc., todėl rekomenduojama naujagimio krūtimi nežindyti [15, 60, 61].

Pagal PACTG 076 naujagimiui 8–12 valandą po gimimo pradedamas profilaktinis gydymas ZDV sirupas po 2mg/kg kas 6 val., tęsiamas 4– 6 savaites [15].

Vaikai, pagimdyti užsikrėtusios ŽIV motinos, turi motinos antikūnų. Kol bus tiksliai nustatyta, ar vaikas užsikrėtė ŽIV, jo būklė pagal tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją TLK – 10 koduojama:

R75 Laboratoriniai žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) radiniai

Negalutiniai ŽIV mėginio radiniai naujagimiams

Išskyrus:

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos besimptominę būklę (Z21)

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukeltą ligą (B20-B24)

VAIKŲ ŽIV INFEKCIJOS PROBLEMAS REGLAMENTUOJANTYS NORMINIAI DOKUMENTAI

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro
2004 m. gegužės 10 d. įsakymu Nr. V-344

UŽKREČIAMŲJŲ LIGŲ, IŠVARDYTŲ EUROPOS KOMISIJOS SPRENDIMUOSE NR. 2000/96/EB IR 2003/542/EB, ATVEJŲ APIBRĖŽIMAI

(Žin., 2004, Nr. 82-2958).

I. Bendrosios nuostatos

1. Informacija, pateikiama šiame dokumente, skirta tik tam, kad apie ligų atvejus Europos Bendrijos tinklui būtų pranešama vienodai ir būtų galima palyginti duomenis.

2. Jeigu nėra nurodoma kitaip, pranešama tik apie simptominius ligų atvejus, tačiau, jei besimptomės infekcijos yra svarbios visuomenės sveikatos arba medicininiu požiūriu, apie šiuos atvejus taip pat privalu pranešti.

3. Klinikiniame apibūdinime pateikiamas tik bendras ligos vaizdas, todėl šis apibūdinimas nebūtinai apima visus požymius ir simptomus, kuriuos reikia įvertinti, nustatant klinikinę diagnozę.

4. Laboratorinės diagnozės kriterijus atitinkanti diagnozė gali būti nustatyta skirtingais tyrimo metodais, tačiau jei nurodomas koks nors konkretus laboratorinio tyrimo metodas, jį siūloma ir naudoti. Daugeliui ligų pateikiami keli laboratoriniai diagnozės kriterijai. Jei nenurodyta kitaip, atvejui patvirtinti pakanka vieno iš nurodytų kriterijų.

5. Apibrėžimuose, klasifikuojant ligos atvejo nustatymą, naudojama trijų pakopų sistema: galimas atvejis, tikėtinas atvejis, patvirtintas atvejis. Klasifikavimas į skirtingus lygius gali skirtis priklausomai nuo kiekvienos ligos epidemiologinių ypatumų.

6. Šiuose apibrėžimuose vartojamos sąvokos:

6.1. galimas atvejis – atvejis, kai yra pagrindiniai klinikiniai

simptomai, tačiau tai nėra patvirtintas ar tikėtinas atvejis;

6.2. tikėtinas atvejis – atvejis, kai yra tipiška klinika, arba epidemiologiškai su patvirtintuoju susijęs atvejis;

6.3. patvirtintas atvejis – atvejis, patvirtintas laboratoriniais tyrimais;

6.4. epidemiologiškai susijęs atvejis – toks atvejis, kai sergantysis turėjo sąlytį su asmeniu, kuriam infekcija yra patvirtinta, arba kai asmenį veikė tie patys kaip patvirtintu ligos atveju aplinkos veiksniai (pvz., gyveno tame pačiame viešbutyje, valgė tą patį maistą ir t.t.);

6.5. n – netaikytina.

II. Ligų atvejų apibrėžimai

7. Įgytas imunodeficito sindromas (AIDS) ir ŽIV infekcija

7.1. AIDS

7.1.1. Klinikinis AIDS apibūdinimas. Klinikinis vaizdas atitinka bent vieną iš 28 klinikinės būklės atvejų, įtrauktų į AIDS priežiūros Europoje atvejo apibrėžimą, būdingų asmenims, infekuotiems žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV).

7.1.2 . AIDS diagnozės kriterijai:

7.1.2.1. nustatant AIDS suaugusiesiems ir paaugliams taikomas 1993 m. AIDS atvejo apibrėžimas, kuris taikomas AIDS priežiūrai Europoje;

7.1.2.2. nustatant AIDS vaikams, jaunesniems nei 13 metų, taikomas 1995 m. pataisytas AIDS atvejo apibrėžimas, kuris taikomas vaikų AIDS priežiūrai Europoje.

7.1.3. AIDS atvejo nustatymo klasifikavimas:

7.1.3.1. galimas: n;

7.1.3.2. tikėtinas: n;

7.1.3.3. patvirtintas: atvejis, atitinkantis Europos AIDS atvejo apibrėžimą.

7.2. ŽIV infekcija

7.2.1. Klinikinis ŽIV infekcijos apibūdinimas. Diagnozė yra grindžiama laboratoriniais ŽIV infekcijos kriterijais arba AIDS diagnoze.

7.2.2. Laboratoriniai ŽIV infekcijos diagnozės kriterijai:

7.2.2.1. suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, vyresniems nei 18 mėnesių, teigiamas ŽIV antikūnų patikrinimo rezultatas, patvirtintas skirtingais ŽIV antikūnų testais:

7.2.2.1.1. ŽIV nukleininės rūgšties (DNR arba RNR) nustatymu;

7.2.2.1.2. ŽIV nustatymu, atliekant ŽIV p24 antigeno testą, įskaitant neutralizacijos metodą;

7.2.2.1.3. ŽIV išskyrimu (virusų kultūra);

7.2.2.2. vaikams, jaunesniems nei 18 mėnesių, teigiami dviejų atskirų tyrimų (išskyrus kraują iš virkštelės) rezultatai, gauti vienu ar keliais iš šių ŽIV nustatymo metodų:

7.2.2.2.1. ŽIV nukleininės rūgšties (DNR arba RNR) nustatymu;

7.2.2.2.2. ŽIV p24 antigeno aptikimu, naudojant ir neutralizacijos metodą, jei vaikas yra vyresnis nei 1 mėn.;

7.2.2.2.3. ŽIV išskyrimas (virusų kultūra).

7.2.3. ŽIV atvejo nustatymo klasifikavimas:

7.2.3.1. galimas: n;

7.2.3.2. tikėtinas: n;

7.2.3.3. patvirtintas: atvejis, patvirtintas ŽIV laboratoriniais tyrimais arba atitinkantis Europos AIDS atvejo apibrėžimą.

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro
2004 m. gegužės 3 d. įsakymu Nr. V-313

DĖL ARTROZĖS, ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO, *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* SUKELTŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS IR AMBULATORINIO GYDYMO, KOMPENSUOJAMO IŠ PRIVALOMOJO SVEIKATOS DRAUDIMO FONDO BIUDŽETO LĖŠŲ, METODIKŲ PATVIRTINIMO

(Žin., 2004, Nr. 89-3299).

1. Žmogaus imunodeficito viruso (toliau – ŽIV) liga – patologinis procesas, sukeliantis laipsnišką imuniteto nykimą, kuris sąlygoja oportunistinių infekcijų, piktybinių ir kitų ligų išsivystymą (10 TLK koduojamas šifrais B20-24).

2. ŽIV liga diagnozuojama remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis: nustačius ŽIV antikūnų kraujyje imunofermentinės analizės (IFA) būdu ir patvirtinus kombinuotu (IFA ir imunobloto) būdu iš kito kraujo ėminio arba ŽIV išskyrimu kultūroje.

3. ŽIV ligos stadijos:

3.1. Inkubacijos periodas;

3.2. Ūminės ŽIV infekcijos sindromas (B23.0);

3.3. Lėtinė besimptomė infekcija-nuolatinė išplitusi limfadenopatija (B23.1);

3.4. Simptominė ŽIV liga (B23.2, B23.8, B24);

3.5. Įgytas imuniteto nepakankamumo sindromas (toliau – AIDS) (B20-B24, išskyrus B23.0 ir B23.1).

4. Simptominė ŽIV liga (B23.2, B23.8, B24) nustatoma, diagnozavus vieną iš išvardintų patologijų:

4.1. Bacilinę angiomatozę;

4.2. Kandidozę:

4.2.1. burnos, makšties, recidyvuojančią;

4.3. Gimdos kaklelio dizplaziją; gimdos kaklelio karcinomą *in situ*;

4.4. Konstitucinius simptomus (viduriavimas ³2 k./d. arba karščiavimas ³ 38,5°C), trunkančius ³30 dienų;

4.5. Plaukuotąją leukoplakiją, liežuvio;

4.6. *Herpes zoster*, ³2 epizodus, apimančius >1 dermatomą;

4.7. Idiopatinę trombocitopeninę purpurą;

4.8. Listeriozę;

4.9. Uždegiminę mažojo dubens ligą;

4.10. Periferinę neuropatiją.

5. AIDS (B20-B24, išskyrus B23.0 ir B23.1) nustatomas, kai ŽIV užsikrėtusiam asmeniui diagnozuojama viena iš AIDS žyminčių ligų:

5.1. Oportunistinės infekcijos:

5.1.1. Citomegalijos viruso (toliau – CMV) liga (išskyrus kepenų, blužnies, limfinių mazgų pažeidimą); CMV retinitas (B20.2);

5.1.2. Kandidozė, stemplės, trachėjos, bronchų ir plaučių (B20.4);

5.1.3. Kokcidiozė (B20.5);

5.1.4. Kriptokokozė, ekstrapulmoninė (B20.5);

5.1.5. Kriptosporidiozė, kai viduriavimas trunka >1 mėn. (B20.8);

5.1.6. *Herpes simplex*, lėtinis išopėjimas (-ai), trunkantis (-ys) >1 mėn., ar ezofagitas, bronchitas ar pneumonitas (B20.3);

5.1.7. Histoplasmozė, ekstrapulmoninė, išplitusi (B20.5);

5.1.8. Izosporozė, kai viduriavimas trunka >1 mėn. (B20.8);

5.1.9. *Mycobacterium avium* komplekso ar *Mycobacterium kansasii* infekcija, ekstrapulmoninė ar išplitusi (B20.0);

5.1.10. *Mycobacterium tuberculosis* infekcija, plaučių, ekstrapulmoninė, išplitusi (B20.0);

5.1.11. *Pneumocystis carinii* pneumonija (B20.6);

5.1.12. Pneumonija, bakterinė recidyvuojanti (³2 epizodai per 12 mėn.) (B20.1);

5.1.13. *Salmonella* septicemija (ne tifoidas), recidyvuojanti (B20.1);

5.1.14. Toksoplazmozė, vidaus organų (B20.8).

5.2. Kitos ligos:

5.2.1. Gimdos kaklelio karcinoma, invazinė (B21.8);

5.2.2. ŽIV sukelta encefalopatija (demencija) (B22.0);

5.2.3. Kaposi sarkoma (B21.0);

5.2.4. Limfoma, Burkitt, imunoblastinė, pirminė centrinės nervų sistemos (toliau – CNS) (B21.1-3, B21.7-9);

5.2.5. Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (B23.8);

5.2.6. ŽIV sukeltas išsekimo sindromas: >10 % svorio netekimas bei viduriavimas (³2 kartus per dieną >30 dienų) arba karščiavimas be kitos paaiškintos priežasties >30 dienų (B22.2).

6. ŽIV užsikrėtę asmenys stebimi visą gyvenimą vadovaujantis ligonių priežiūros schema (žr. priedą).

7. Antiretrovirusinė terapija (toliau – ART) skiriama:

7.1. diagnozavus AIDS, esant bet kokiam CD4 limfocitų skaičiui;

kai CD4 limfocitų skaičius 200–250/mm^3 ir ŽIV ribonukleorūgščių (toliau – RNR) >50000 kop./ml;

kai CD4 limfocitų skaičius <200/mm^3, esant bet kokiam ŽIV RNR kopijų skaičiui;

ŽIV užsikrėtusiai moteriai nėštumo ir gimdymo metu.

8. ART sudarančios vaistų grupės (1 lentelė):

8.1. nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (toliau – NATI);

8.2. nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (toliau – NNATI);

8.3. proteazių inhibitoriai (toliau – PI).

NATI	NNATI	PI
AZT(ZDV)	*efavirenz*	*indinavir*
ddI	*nevirapine*	*amprenavir*
d4T		*nelfinavir*
3TC		*ritonavir*
abacavir		*lopinavir/ritonavir* (komb. prep.)
AZT+3TC (komb. prep.)		
AZT+3TC+abacavir (komb. prep.)		

1 lentelė. ART skiriami vaistai

9. Pradiniam gydymui rekomenduojami ART deriniai:

2 *NATI* ir 1 *NNATI*;

2 *NATI* ir 1 *PI*;

2 *NATI* ir 2 *PI* (kurių vienas – ritonaviras, skiriamas stiprinančiomis dozėmis);

3 *NATI (AZT+3TC+abacavir)*, kai viruso kopijų skaičius <100 000/ml.

10. ŽIV užsikrėtusių nėščiųjų gydymas:

10.1. nėščiajai, kuriai netaikyta ART nepriklausomai nuo ŽIV RNR kopijų skaičiaus, skiriama trijų etapų *AZT* chemoprofilaktika (*ante-partum*, *intra-partum* ir naujagimiui) ŽIV perdavimo vaisiui rizikai sumažinti. Vaistas skiriamas *per os* nuo trečiojo trimestro pradžios, į veną gimdymo metu ir naujagimiui *per os* pirmąsias 6 sav. Cezario pjūvio operacija planuojama 38-ą amenorėjos savaitę.

AZT derinys su kitais 1-oje lentelėje nurodytais vaistais skiriamas nėščiosioms, kurioms gydymas reikalingas dėl klinikinės, imunologinės ar virusologinės būklės (vadovaujantis bendraisiais kriterijais) arba kurių ŽIV RNR>1000 kop./ml esant bet kokiems klinikiniams bei imunologiniams rodikliams. Neskiriamas *Efavirenzas*, turintis teratogeninių savybių. Nerekomenduojamas *d4T+ddI* derinys dėl padėjusios laktacidozės rizikos bei *Indinaviras* dėl naujagimio hiperbilirubinemijos rizikos.

Nėščiosios gydymą 1-ajame nėštumo trimestre galima atidėti vėlesniam periodui, po 10-12 nėštumo savaitės.

10.2. Nėščiajai, iki tol efektyviai gydytai atitinkamu ART deriniu, kai nėštumas nustatomas po pirmojo trimestro, jis skiriamas ir toliau, išskyrus *Efavirenzu*, taip pat nerekomenduojamas *d4T+ddI* derinys bei *Indinaviras*. AZT, jei tinka, turėtų būti vienu iš šio derinio komponentų.

Nėščiajai, kuriai taikoma ART, kai nėštumas nustatytas pirmojo trimestro metu, gydymo tikslingumas šiuo periodu vertinamas atsižvelgiant į jo naudą konkrečiu atveju bei galimą šalutinį poveikį, rekomenduojant tęsti anksčiau pradėtą gydymą. Jei ART sustabdoma

iki pirmojo trimestro pabaigos, visų ART vaistų skyrimas nutraukiamas, o vėliau pradedamas vienu metu, norint išvengti atsparumo vystymosi.

Nepriklausomai nuo *ante-partum* skirto ART derinio, gimdyvėms kurioms netaikyta ART, AZT skiriamas įvairaus gimdymo metu ir naujagimiui *per os* pirmąsias 6 savaites.

10.3. Ūminės ŽIV infekcijos sindromas, išryškėjęs nėštumo metu: ŽIV perdavimo vaisiui rizika maksimali. Jei nėštumas tęsiamas, tikslinga ART triterapija, kurią skiria gydytojų konsiliumas.

11. Gydymas laikomas efektyviu, kai po 4–6 gydymo savaičių ŽIV RNR skaičius sumažėja 1.5 $\log_{10}$, o po 6 mėnesių iki <200 kop./ml ir nekinta.

12. Gydymo (virusologinė) nesėkmė konstatuojama tuomet, kai 2 kartus nustatytas ŽIV RNR skaičius yra >200 kop./ml po 6 mėn. trukusio antiretrovirusinio gydymo.

13. Esant gydymo (virusologinei) nesėkmei, kai ŽIV RNR <500-1000 kop./ml, ART derinį galima papildyti ketvirtu medikamentu – *Abakaviru*. Kai ŽIV RNR >500-1000 kop./ml, vienas ART derinys keičiamas kitu iš galimų 2 lentelėje nurodytų derinių. Esant antrai bei tolesnėms gydymo nesėkmėms, atliekamas viruso atsparumo genotipo testas, kuriuo vadovaujantis gydytojų konsiliumas skiria naują ART derinį iš 1 lentelėje nurodytų vaistų, atsižvelgdamas į vaistų suderinamumą.

14. Išryškėjus ART šalutiniam poveikiui, vartotas ART derinys keičiamas vadovaujantis tokiais kriterijais:

14.1. jei galima nustatyti, kuris iš derinio medikamentų sukėlė šalutinį poveikį, jį pakeisti kitu tos pačios grupės medikamentu (jei galima pagal gydymo anamnezę ir toksiškumo pobūdį);

14.2. priešingu atveju nutraukti viso derinio skyrimą; po pertraukos vėl pradėti gydymą tuo pačiu ar kitu deriniu, nemažinant dozių;

14.3. atlikti ŽIV RNR kontrolinį tyrimą po 4–8 sav. po pakeitimo.

15. Pasireiškus ŽIV ekspozicijai profesinėje veikloje, poekspozicinei ŽIV profilaktikai skiriami centralizuotai pirkti vaistai, vadovaujantis bendrąja Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro nustatyta poekspozicinės ŽIV profilaktikos skyrimo tvarka.

Priedas

Užsikrėtusių ŽIV pacientų priežiūros schema

Tyrimas	Pirmasis ištyrimas	Negydomas pacientas	Gydomas pacientas
Plazmos ŽIV RNR	+ (kontrolinis tyrimas, jei įtariama ūminė ŽIV infekcija)	1 kartą per metus, kai CD4>350/mm^3; 3 kartus per metus, kai CD4<350/mm^3	Po 1 ir 3 mėn. po gydymo pradžios, vėliau 4 kartus per metus
CD4 limfocitų kiekis	+	2 kartus per metus, kai CD4>350/mm^3; 3 kartus per metus, kai CD4<350/mm^3	4 kartus per metus
Viruso atsparumo genotipo testas	-	-	Esant antrai ir tolesnėms gydymo nesėkmėms
Periferinio kraujo tyrimas	+	Iki 4 kartų per metus	4 kartus per metus
Šlapimo tyrimas	+	Esant klinikinių indikacijų	4 kartus per metus
Kepenų funkcijos tyrimai:ASAT, ALAT, ŠF, LDH, bendras bilirubino	+	Esant klinikinių indikacijų	4 kartus per metus
Inkstų funkcijos tyrimai: šlapalo, kreatinino kraujyje	+	Esant klinikinių indikacijų	4 kartus per metus
Kasos funkcijos tyrimai:amilazė arba lipazė	+	Esant klinikinių indikacijų	4 kartus per metus
Lipidai:Cholesterolio, HDL-cholesterolio, trigliceridų	+	Esant klinikinių indikacijų	4 kartus per metus
Gliukozės kraujyje	+	Esant klinikinių indikacijų	4 kartus per metus
KFK, laktato	+	-	Esant klinikinių indikacijų
Serologija:HBsAg, antiHBcor	+	Esant klinikinių indikacijų	Esant klinikinių indikacijų
Anti-HCVa	+	Esant indikacijų	Esant indikacijų
Sifilio (RPR, TPHA), Toksoplazmozės (IgG), CMV (IgG)	Esant indikacijų + +	Esant indikacijų Esant indikacijų Esant indikacijų	Esant indikacijų Esant indikacijų Esant indikacijų
Krūtinės ląstos rentgenograma	Esant klinikinių indikacijų	Esant klinikinių indikacijų	Esant klinikinių indikacijų
Tuberkulino 10 U IDR	+	-	-
Akių dugno tyrimas	Jei CD4<100/mm^3	2 kartus per metus, jei CD4<100/mm^3	2 kartus per metus, jei CD4<100/mm^3
Ginekologinis ištyrimas(+citologinis tyrimas)	+	Kartą per metus	1-2 kartus per metus

ALAT – alanininė aminotransferazė; ASAT – asparagininė aminotransferazė; ŠF – šarminė fosfatazė; LDH – laktadehidrogenazė; CMV – citomegalovirusas; KFK – kreatininfosfokinazė; Anti-HBc – hepatito B core antigeno antikūnai; HBs Ag – hepatito B serumo antigenas; Anti-HCV – hepatito C viruso antikūnai; IDR – intraderminė reakcija; TPHA – Treponema pallidum hemagliutinacijos antikūnai; RPR – rapid plasma reagin;

[a]Jei anti-HCV tyrimo rezultatas neigiamas, bet kepenų funkcijos tyrimų rezultatai rodo pažeidimą, atlikti HCV-RNR grandininę polimerazių reakciją HCV RNR nustatyti.

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro
2004 m. gruodžio 1 d. įsakymu Nr. V-853

POEKSPOZICINĖS ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO PROFILAKTIKOS SKYRIMO APRAŠAS

(Žin. 2004, Nr.179-6634)

1. Poekspozicinė žmogaus imunodeficito viruso (toliau – ŽIV) profilaktika (toliau – PŽP) – tai prevencinis gydymas, kai užsikrėtusio ar įtariamo užsikrėtusio asmens audiniai, kraujas, skysčiai su matoma kraujo priemaiša ar kiti jo organizmo skysčiai (cerebrospinalinis, sinovijos, pleuros, perikardo, peritoneumo, amniono, sperma, makšties išskyros), ar koncentruotas virusas patenka ant kito asmens pažeistos odos, gleivinės arba į organizmą.

2. PŽP vaistai, kompensuojami iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skiriami ekspozicijai įvykus darbo metu, atliekant profesines pareigas ir/arba smurtą ar prievartą patyrusiems asmenims, jei atvejis užregistruotas Lietuvos Respublikos įstatymų numatyta tvarka. Kitais atvejais asmenys už PŽP vaistus moka patys.

3. Pirmoji pagalba: žaizda ar pažeista oda plaunama muilu ir vandeniu, gleivinės skalaujamos tekančiu vandeniu.

4. Įvykus ekspozicijai darbe ir kitais atvejais, kai į sveikatos priežiūros įstaigą kreipiasi ekspoziciją patyręs asmuo, ekspozicijos šaltiniui (jei jis žinomas) ir turėjusiam kontaktą asmeniui atliekamas ŽIV antikūnų tyrimas. Jei ekspozicijos šaltiniui nustatomi simptomai, būdingi ūmiai ŽIV infekcijai, jam papildomai atliekamas ŽIV antigeno tyrimas. Esant ŽIV užsikrėtimo rizikai, pildomas siuntimas (forma Nr. 028/a), kuriame nurodomi ekspozicijos laikas ir data, aprašoma procedūra, kurios metu įvyko ekspozicija, ekspozijos charakteristika, audinio, skysčio kiekis ir tipas, turimi duomenys apie ekspozicijos šaltinį, ir ekspoziciją patyręs asmuo siunčiamas į vieną iš šio aprašo 1 priede išvardytų sveikatos priežiūros įstaigų.

6. Šio aprašo 1 priede išvardytų sveikatos priežiūros įstaigų specialistai kiekvienu konkrečiu atveju įvertina galimą ŽIV užsikrėtimo riziką pagal ekspozicijos ir šaltinio charakteristikas,

pateiktas šio aprašo 2 priede, bei esant indikacijoms skiria PŽP dviem arba trimis antiretrovirusiniais vaistais vadovaudamiesi žmogaus imunodeficito viruso ligos diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodika, patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 3 d. įsakymu Nr. V-313 „Dėl artrozės, žmogaus imunodeficito viruso, *chlamydia trachomatis* sukeltų ligų diagnostikos bei ambulatorinio gydymo, kompensuojamo iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, metodikų patvirtinimo“ (Žin., 2004, Nr. 89-3299).

7. PŽP vaistais turi būti pradėta kuo greičiau po ekspozicijos ir ne vėliau kaip po 72 valandų po jos. PŽP skiriama keturias savaites. Gavus atsakymą, kad šaltinis ŽIV neužsikrėtęs, PŽP vaistais nutraukiama.

8. Paskyrus PŽP vaistais ir gavus papildomų duomenų apie ekspozicijos šaltinį (pvz., viruso atsparumą paskirtam vaistų deriniui), galima vaistų derinio modifikacija, bet ne vėliau kaip po 72 valandų įvykus ekspozicijai.

9. Asmeniui, kuriam skiriama PŽP, atliekamas bendras kraujo tyrimas, ALT (alanino aminotransferazės), AST (aspartato aminotransferazės), kreatinino, gliukozės, amilazės tyrimai. Vaistų toksiškumo įvertinimo tyrimai kartojami po 2 savaičių.

10. Asmeniui, kuris turėjo kontaktą su 1 punkte išvardyta biologine medžiaga, ŽIV antikūnų tyrimas kartojamas dar po 6 savaičių, 3 ir 6 mėnesių ir atsiradus panašiems klinikiniams simptomams, būdingiems ūmiai ŽIV infekcijai. Tyrimai atliekami nemokamai Lietuvos AIDS centre.

11. Šio aprašo 1 priede nurodytos įstaigos turi būti aprūpintos ne mažiau kaip trimis centralizuotai perkamais antiretrovirusiniais vaistais, skirtais PŽP. Nepanaudoti vaistai, likus 3 mėnesiams iki vaistų galiojimo termino pabaigos, perduodami Lietuvos AIDS centrui. Šio aprašo 1 priede išvardytos įstaigos atsakingos už tai, kad vaistai būtų užsakyti laiku, o Valstybinė ligonių kasa įsipareigoja aprūpinti jais ne vėliau kaip per 30 dienų nuo paraiškos gavimo.

1 priedas

Gydymo įstaigų, turinčių antiretrovirusinių vaistų PŽP, sąrašas

1. VŠĮ Respublikinė tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinė ligoninė.
2. Lietuvos AIDS centras.
3. VŠĮ Kauno 2-oji klinikinė ligoninė.
4. VŠĮ Klaipėdos miesto ligoninė.
5. VŠĮ Šiaulių ligoninė.
6. VŠĮ Panevėžio infekcinė ligoninė.

2 priedas

Poekspozicinės ŽIV profilaktikos teikimo pagrindiniai principai

Ekspozicijos charakteristika / **Šaltinio charakteristika**		**Žinomai užsikrėtę s ŽIV infekcija**		**Nežinoma ar užsikrėtę s ŽIV infekcija[3]**
		Maža tikimybė[1]	**Didelė tikimybė[2]**	
Patekimas ant nepažeistos odos		Paprastai neskiriama	Paprastai neskiriama	Paprastai neskiriama
Patekimas ant gleivinės ar pažeistos odos (žaizda, nubrozdinimas, dermatitas, kt.)	Mažai kraujo ar skysčio (lašai)	Siūlomi 2 vaistai	Siūlomi 3 vaistai	Paprastai neskiriamaarba siūlomi 2 vaistai
	Daug kraujo ar skysčio	Siūlomi 3 vaistai	Siūlomi 3 vaistai	Paprastai neskiriama arba siūlomi 2 vaistai
Patekimas pažeidžiant odos vientisumą (perkutaninis pažeidimas)	Paviršinis pažeidimas; Sužeidimas netuščiavidure adata.	Siūlomi 2 vaistai	Siūlomi 3 vaistai	Paprastai neskiriama arba siūlomi 2 vaistai
	Gilus, platus pažeidimas;ant instrumento matomas kraujas; Sužeidimas tuščiavidureadata, kuri ištraukta iš pacientoarterijos ar venos.	Siūlomi 3 vaistai	Siūlomi 3 vaistai	Paprastai neskiriama arba siūlomi 2 vaistai
Lytiniai santykiai		Siūlomi 2 vaistai	Siūlomi3 vaistai	Paprastai neskiriama arba siūlomi 2 vaistai

[1] *ŽIV infekcija užsikrėtęs asmuo neturi klinikinių šios infekcijos požymių arba ŽIV RNR <1500 kopijų/mm³ ;*

[2] *Simptominė ŽIV infekcija, AIDS, ūmus retrovirusinis sindromas arba ŽIV RNR >1500 kopijų/mm³ ;*

[3] *ekspozijos šaltiniui atlikti ŽIV tyrimą nėra galimybės (pvz. miręs).*

Diagnozės kodavimas pagal tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją TLK-10

Vaikai, kuriuos pagimdė ŽIV užsikrėtusi motina, turi motinos antikūnus. Kol bus tiksliai nustatyta ar vaikas užsikrėtė ŽIV, tokia jo būklė koduojama:

R75 Laboratoriniai žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) radiniai

Negalutiniai ŽIV mėginio radiniai naujagimiams

Išskyrus:

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV)

Infekcijos besimptominę būklę (Z21)

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukeltą ligą (B20-B24)

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) liga (B20-B24)

B20 žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ligos sąlygotos infekcinės ir parazitinės ligos išskyrus: ūminį ŽIV infekcijos sindromą (B23.0)

B20.0 ŽIV liga pasireiškianti mikrobakterijų infekcija
ŽIV liga pasireiškianti tuberkulioze

B20.1 ŽIV liga pasireiškianti kitų bakterijų sukeltomis infekcijomis

B20.2 ŽIV liga pasireiškianti citomegalovirusine infekcija

B20.3 ŽIV liga pasireiškianti kitomis virusinėmis infekcijomis

B20.4 ŽIV liga pasireiškianti kandidoze

B20.5 ŽIV liga pasireiškianti kitomis mikozėmis

B20.6 ŽIV liga pasireiškianti Pneumocystis carinii sukeltu plaučių uždegimu (pneumonija)

B20.7 ŽIV liga pasireiškianti dauginėmis infekcijomis

B20.8 ŽIV liga pasireiškianti infekcinėmis ir parazitinėmis ligomis

B20.9 Nepatikslintos infekcinės ir parazitinės ligos išsivysčiusios esant ŽIV ligai
Infekcija dėl ŽIV sukeltos ligos, neklasifikuojama kitaip

B21 Dėl žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ligos atsiradę navikai

B21.0 Kapoši sarkoma dėl ŽIV ligos

B21.1 Berkito limfoma dėl ŽIV ligos

B21.2 Kitos ne Hodžkino limfomos dėl ŽIV ligos

B21.3 Kiti limfinio, hemopoezinio ir gimininingų audinių piktybiniai navikai dėl ŽIV ligos

B21.7 Dauginiai piktybiniai navikai dėl ŽIV ligos

B21.8 Kiti piktybiniai navikai dėl ŽIV ligos

B21.9 Nepatikslinti piktybiniai navikai dėl ŽIV ligos

B22 Kitos patikslintos ligos, pasireiškusios dėl žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ligos

B22.0 Encefalopatija dėl ŽIV ligos

ŽIV demencija (silpnaprotystė)

B22.1 Limfinis intersticinis pneumonitas dėl ŽIV ligos

B22.2 Išsekimo sindromas dėl ŽIV ligos

Sutrikęs augimas dėl ŽIV sukeltos ligos

Išsekimas

B22.7 Dauginės ligos dėl ŽIV ligos, klasifikuojamos kitur

Pastaba:

Naudojant šį poskyrį, turi būti atsižvelgiama į sergamumo ir mirtingumo kodavimo taisykles ir nurodymus 2 tome

B23 Kitos būklės, pasireiškusios dėl žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ligos

B23.0 Ūminis ŽIV infekcijos sindromas

B23.1 Nuolatinė generalizuota limfadenopatija dėl ŽIV ligos

B23.2 Hemotologiniai ir imunologiniai sutrikimai dėl ŽIV ligos, neklasifikuojami kitaip

B23.8 Kitos patikslintos būklės dėl ŽIV ligos

B24 Nepatikslinta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) liga

Įgytas imunodeficito sindromas (AIDS), neklasifikuojamas kitaip su AIDS susijęs kompleksas, neklasifikuojamas kitaip

Z20 Sąlytis su sergančiais užkrečiamosiomis ligomis ir jų poveikis

Z20.6 Sąlytis su sergančiaisiais žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) ir jo poveikis

Išskyrus:

Besimptomį užkrėstumą žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV)(Z21)

Z21 Besimptomis užkrėstumas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV)

Teigiama ŽIV reakcija, neklasifikuojama kitaip

Išskyrus:

Sąlytį su sergančiuoju žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) ir jo poveikį (Z20.6)

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukeltą ligą (B20-B24)

Laboratoriškai patvirtintą žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV)(R75)

1995 m. vaikų AIDS atvejo apibrėžimas, taikomas AIDS priežiūrai Europoje [22]

Epidemiologinės priežiūros tikslais taikomas standartizuotas vaikų AIDS atvejo apibrėžimas. Vaikų AIDS – tai susirgimas, pasireiškiantis viena ar daugiau indikacinių ligų, atitinkančių laboratorinius ŽIV infekcijos kriterijus.

I. Be laboratorinio ŽIV infekcijos patvirtinimo.

Jei neatliekami laboratoriniai tyrimai ŽIV infekcijai nustatyti arba jei gaunami neaiškūs jų rezultatai (1 priedas) ir nėra kitų paciento imunodeficito priežasčių, išvardytų IA poskyryje, AIDS diagnozė nustatoma diagnozavus bent vieną ligą iš išvardytųjų I B poskyryje, diagnozuojamą patvirtinamaisiais metodais (2 priedas).

A. Kitos imunodeficito priežastys:

1. Ilgalaikis sisteminis didelių kortikosteroidų dozių, kitų imunosupresinių arba citotoksinių vaistų vartojimas ilgiau nei 3 mėnesius prieš indikacinės ligos diagnozavimą;

2. Bet kokia indikacinė liga, diagnozuota per 3 mėnesius po šių indikacinių ligų diagnozavimo: Hodžkino limfomos, ne Hodžkino limfomos (išskyrus pirminę smegenų limfomą), limfoleukozės, daugybinės mielomos, kitų limforetikulinio ar histiocitinio audinio piktybinių ligų ar angioimunoblastinės limfadenopatijos;

3. Genetinis (įgimtas) imunodeficito sindromas arba įgytas imunodeficitas, nebūdingas ŽIV infekcijai, pasireiškiantis hipogamaglobulinemija;

4. Didelės apšvitos dozės.

B. Indikacinės ligos, diagnozuotos patvirtinamaisiais metodais:

1. stemplės, trachėjos, bronchų ar plaučių kandidozė;

2. ekstrapulmoninė kriptokokozė;

3. kriptosporidiozė, kai viduriavimas trunka ilgiau nei 1 mėnesį;

4. citomegaloviruso (CMV) sukelta liga, pažeidžianti bet kurį organą, išskyrus kepenis, blužnį ar limfmazgius vyresniam nei 1

mėnesio vaikui;

5. *Herpes simplex* viruso infekcija, pasireiškianti opomis odoje ir gleivinėse, trunkanti ilgiau nei 1 mėnesį, arba bronchitas, pneumonitas, ezofagitas vyresniam nei 1 mėnesio amžiaus vaikui;

6. Kapoši sarkoma;

7. pirminė smegenų limfoma;

8. limfocitinė intersticinė pneumonija arba plaučių limfoidinė hiperplazija;

9. Išplitusi mikobakteriozė, sukelta *Mycobacterium avium complex* ar *Mycobacterium kansasii* (ne tik plaučiuose, kaklo ar hiliariniuose limfmazgiuose) infekcija;

10. *Pneumocystis carinii* (dabar vadinama *Pneumocystis jirovecii*) pneumonija;

11. progresuojanti daugiažidininė encefalopatija;

12. smegenų toksoplazmozė vyresniam nei 1 mėnesio vaikui.

II. Jei yra ŽIV infekcijos diagnozės laboratorinis patvirtinimas,

AIDS diagnozę reiškia bet kokia liga iš išvardytųjų IB, IIA ir IIB punktuose.

A. Indikacinės ligos, diagnozuojamos patvirtinamaisiais metodais:

1. sunkios bakterinės infekcijos, daugybinės ar besikartojančios (mažiausia dviejų infekcijų, patvirtintų pasėliu, derinys per 2 metus): septicemija, pneumonija, meningitas, kaulų ir sąnarių infekcija arba vidaus organų ar ertmių abscesai (išskyrus vidurinės ausies uždegimą, paviršinius odos ar gleivinių abscesus ir su kateteriais susijusias infekcijas);

2. išplitusi kokcidiomikozė (kituose organuose nei plaučiai ar kaklo ir hiliariniai limfmazgiai);

3. ŽIV sukelta encefalopatija;

4. išplitusi histoplazmozė (kituose organuose nei plaučiai ar kaklo ir hiliariniai limfmazgiai);

5. izosporidiozė, kai viduriavimas trunka ilgiau kaip mėnesį;

6. Burkito limfoma arba imunoblastinė limfoma, arba B didelių ląstelių limfoma, arba nežinomo fenotipo limfoma;

7. išplitusi bet kuri mikobakterinė liga, sukelta kitų rūšių mikobakterijų nei *M. tuberculosis* (kituose organuose nei plaučiai ar kaklo ir hiliariniai limfmazgiai);

8. išplitusi ar ekstrapulmoninė *Mycobacterium tuberculosis*;

9. besikartojanti *Salmonella* (netifoidinė) septicemija;

10. ŽIV išsekimo sindromas.

B. Indikacinės ligos, diagnozuojamos tikėtinaisiais diagnostikos metodais:

Pastaba: labai svarbu diagnozuoti AIDS indikacines ligas patvirtinamaisiais diagnostikos metodais, ypač jei šių ligų gydymas gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas. Nesant galimybės taikyti patvirtinamuosius diagnostikos metodus, diagnozė gali būti nustatyta atsižvelgiant į ligai būdingus klinikinius ir laboratorinius pokyčius.

1. stemplės kandidozė;

2. citomegaloviruso (CMV) sukeltas retinitas ir regėjimo netekimas;

3. Kapoši sarkoma;

4. limfocitinė intersticinė pneumonija arba plaučių limfoidinė hiperplazija;

5. išplitusi mikobakterijų sukelta liga (rūgščiai atsparių lazdelių, kurių rūšis neidentifikuota pasėliu) pažeidžianti ne plaučius, odą ar kaklo ir pažasties limfmazgius, o bent vieną kitą organą;

6. *Pneumocystis carinii* pneumonija;

7. smegenų toksoplazmozė, vyresniam nei 1 mėnesio vaikui.

III. Jei nėra laboratorinio ŽIV infekcijos patvirtinimo.

Jei laboratorinių ŽIV infekcijos tyrimų rezultatai neigiami, AIDS

diagnozė epidemologiniais tikslais nustatoma:

A.- kai atmetamos kitos galimos imuniteto nepakankamumo priežastys, išvardintos IA poskyryje

ir

B. - kai vaikui nustatoma **arba**:

1. Pneumocystis carinii pneumonija, diganozuota patvirtinamaisiais diagnostikos metodais (2 priedas)

arba

bet kuri kita AIDS indikacinė liga iš išvardytųjų IB poskyryje, diagnozuota patvirtinamaisiais diagnostikos metodais (2 priedas) **ir** pagal *CD4* ląstelių skaičių nustatomas ląstelinio imuniteto nepakankamumas (4 lentelė).

1 priedas

ŽIV infekcijos diagnozės patvirtinimas vaikams

A. Užsikrėtęs ŽIV vaikas.

1. Jaunesnis nei 18 mėnesių vaikas, turintis ŽIV antikūnų arba pagimdytas užsikrėtusios ŽIV motinos

ir

- kuriam dviejų atskirų tyrimų (išskyrus virkštelės kraujo) rezultatai, gauti vienu ar keliais ŽIV nustatymo metodais, teigiami:

1. ŽIV išskirtas ląstelių kultūroje;

2. polimerazės grandinine reakcija identifikuota ŽIV RNR;

3. aptiktas ŽIV p24 antigenas;

arba

- atitinka įgytojo imunodeficito sindromo (AIDS) diagnozės kriterijus pagal AIDS atvejo apibrėžimą.

2. Vyresnis nei 18 mėnesių vaikas, pagimdytas užsikrėtusios ŽIV motinos arba bet kuris vaikas, užkrėstas per kraują, jo produktus arba kitais ŽIV perdavimo būdais (pvz. lytiniu), kuriam:

- imunofermentinės analizės (IFA) metodu pakartotinai nustatoma ŽIV antikūnų ir tai patvirtinama imunobloto tyrimu,

arba

- atitinka nors vieną 1 punkto kriterijų.

B. Po perinatalinės ekspozicijos, kai užsikrėtimas ŽIV neaiškus (arba galimas užsikrėtimas ŽIV perinataliniu būdu)

Vaikas, kuris neatitinka aukščiau išvardintų kriterijų ir

- kuriam imunofermentinės analizės (IFA) metodu nustatoma ŽIV antikūnų ir tai patvirtinama imunobloto tyrimu, jaunesnis nei 18 mėnesių,

arba

- netirtas dėl ŽIV antikūnų, tačiau pagimdytas užsikrėtusios ŽIV motinos.

C. Po perinatalinės ekspozicijos – seroverteris (neužsikrėtęs ŽIV vaikas)

Vaikas, kurį pagimdė ŽIV užsikrėtusi moteris ir kuriam:

- iki 6-18 mėnesių pakartotinai nustatytas neigiamas ŽIV antikūnų tyrimo rezultatas (2 ar daugiau tyrimų rezultatai atlikti IFA metodu) arba vienas neigiamas vyresnio nei 18 mėnesių vaiko ŽIV antikūnų tyrimo rezultatas ,

ir

- nėra kitų laboratorinių infekcijos požymių (nenustatyti 2 teigiami virusologiniai testai),

ir

nediagnozuota AIDS indikacinė liga.

2 priedas

AIDS indikacinių ligų patvirtinamieji diagnostiniai metodai vaikams

Ligos	Diagnostikos metodai
kriptosporidiozė izosporidiozė Kaposi sarcoma limfoma limfocitinė intersticinė pneumonija *Pneumocystis carinii* pneumonija progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija smegenų toksoplazmozė	mikroskopija (histologija arba citologija)
kandidozė	makroskopiniai pakitimai, aptinkami endoskopijos ar autopsijos metu arba bandinių, gautų iš pažeisto audinio, ar gleivinių nuograndų mikroskopija (histologija ar citologija), tačiau ne pasėlis.
koksidiomikozė kriptokokozė citomegaloviruso infekcija *Herpes simplex* viruso infekcija histoplazmozė	mikroskopija (histologija arba citologija), pasėlis arba antigeno nustatymas bandiniuose iš pažeisto audinio arba audinio skystyje
tuberkuliozė kita mikobakteriozė salmoneliozė kita bakterinė infekcija	pasėlis
ŽIV sukelta encefalopatija (demencija)	mažiausiai vienas iš toliau pateiktų simptomų, progresuojantis per paskutinį 2 mėnesių laikotarpį, kai nesergama kitomis ligomis, galinčiomis paaiškinti šiuos simptomus: - raidos sulėtėjimas arba intelekto blogėjimas, patvirtintas standartiniais raidos ar neuropsichologiniais testais. - pablogėję smegenų augimas ar įgyta mikrocefalija, nustatyta galvos apimties tyrimu, ar smegenų atrofija, nustatyta kompiuterinės tomografijos arba magnetinio branduolinio rezonanso metodais (vaikams iki 2 metų reikia atlikti serijinių vaizdų tyrimą), - įgytas simetrinis motorinis deficitas, pasireiškiantis dviem ar daugiau simptomais: pareze, patologiniais refleksais, ataksija ar eisenos sutrikimais.
ŽIV išsekimo sindromas	mažiausiai vienas iš toliau pateiktų rodiklių, kai nesergama kitomis ligomis, išskyrus ŽIV infekciją, galinčiomis paaiškinti šiuos pakitimus: - nuolatinis svorio mažėjimas >10 proc., palyginti su pradiniu; - žemėjanti ūgio-svorio kreivė, kertanti mažiausiai dvi procentiles pagal nacionalines vyresnių nei 1 metų vaikų ūgio-svorio kreives; - svorio sumažėjimas <5 procentile pagal nacionalines ūgio-svorio kreives ir du matavimus, atliktus daugiau nei 30 dienų intervalu **ir** (arba) - lėtinis viduriavimas (tuštinimasis mažiausiai 2 kartus per dieną ilgiau nei 30 dienų); arba - nuolatinis arba intermituojantis karščiavimas, trunkantis ilgiau nei 30 dienų.

Rekomendacijos AIDS indikacinių ligų galimai arba tikėtinai diagnozei nustatyti

Ligos	Diagnostikos metodai
stemplės kandidozė	- skausmas už krūtinkaulio ryjant ir - burnos kandidozė, diagnozuota pagal simptomus (baltas varškines apnašas ar plokštelės ant eriteminio pagrindo) arba nuograndoses iš burnos gleivinės mikroskopu aptinkamus grybų micelių filamentus.
citomegaloviruso sukeltas retinitas	pakartotinės oftalmoskopijos metu nustatomi būdingi pakitimai: pavieniai balkšvi (netolygūs) plotai tinklainėje aiškiomis ribomis, išsidėstę koncentriškai kraujagyslėms, progresuojantys per keletą mėnesių ir dažnai susiję su tinklainės kraujagyslių uždegimu, hemoragija ir nekroze). Pasveikus po aktyvios ligos lieka tinklainės randai ir atrofija bei tinklainės pigmento epitelinis margumas.
mikobakteriozės	išmatų bandinių arba bandinių, paimtų iš normaliai sterilių organizmo arba audinių skysčių (ne iš plaučių, odos, ar cervikalinių ar hiliarinių limfmazgių), mikroskopija nustatomos rūgščiai atsparios lazdelės, kurių rūšis neidentifikuota pasėliu.
Kaposi sarkoma	būdingi eriteminiai ar violetinės spalvos židiniai (plokštelės) odoje ar gleivinėje (tikėtiną diagnozę gali nustatyti gydytojas, matęs keletą KS atvejų).
limfocitinė intersticinė pneumonija, plaučių imfoidinė hiperplazija	apibusiai retikulonoduliniai intersticiniai infiltratai plaučiuose, nustatyti radiologinio tyrimo metu, trunkantys >2 mėnesius, kai sukėlėjo identifikuoti nepavyksta ir nereaguojama į gydymą antibiotikais.
Pneumocystis carinii pneumonija	a) dusulys fizinės įtampos metu arba neproduktyvus kosulys per paskutinius 3 mėnesius ir b) radiologiniu tyrimu nustatomi difuziniai apibusiai intersticiniai infiltratai ir c) arterinio kraujo pO2<70mmHg arba plaučių restrikcijos požymiai (<80 proc.normos), arba padidėjęs alveolių-arterinio deguonies slėgio gradientas ir d) nėra bakterinės pneumonijos požymių
smegenų toksoplazmozė	a) židininiai neurologiniai pakitimai, būdingi intrakranijinei ligai, arba sutrikusi sąmonė būklė ir b) židiniai pakitimai su masės efektu arba padidėjusia kontrasto sankaupa, nustatomi smegenų kompiuterinės tomografijos arba magnetinio branduolinio rezonanso tyrimu ir c) toksoplazminių antikūnų nustatymas serume arba geras antitoksoplazminio gydymo efektas.

ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTAI IR JŲ DOZAVIMAS

Abakaviras (*ABC, Ziagen®*)

Forma: pediatrinis geriamasis 20 mg/ml tirpalas,

300mg tabletės.

Derinys tabletėmis su zidovudinu ir lamivudinu: TRIZIVIR® - 300 mg *ZD*V, 150 mg *3TC* ir 300 mg *ABC*.

Derinys tabletėmis su lamivudinu: *KIVEXA®* - 300mg *3TC* ir 600 mg *ABC*.

Dozavimas:

• Naujagimiams: neregistruotas kaip vaistas jaunesniems nei 3 mėnesių kūdikiams.

• Pediatrinis (nuo 3 mėn. iki 12 metų): 8 mg/kg kūno svorio (maksimali dozė 600 mg) du kartus per dieną.

• Paaugliams/suaugusiesiems: 300 mg du kartus per dieną.

Didanosinas*(ddI, Videx®)*

Forma: pediatriniai milteliai 10mg/ml tirpalui pagaminti,

25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg kramtomosios tabletės,

125 mg, 200 mg, 250 mg ir 400 mg prailginto veikimo *VIDEX® EC* kapsulės.

Dozavimas:

• Kūdikiams (nuo 2 savaičių iki 8 mėnesių): 100 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val. Tačiau dėl farmakokinetinių ypatybių nuo 2 savaičių iki 4 mėnesių kūdikiams geriau skirti 50 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val.

• Pediatrinis (>8 mėn): 120 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val. Dozavimo diapazonas 90–150 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val. (didesne dozė skiriama pacientams, turintiems centrines nervų sistemos patologiją).

• Paaugliams: >60 kg kūno svorio – 200 mg du kartus per dieną,

<60 kg kūno svorio – 125 mg du kartus per dieną. Prailginto veikimo *ddI* >60 kg kūno svorio paaugliams skiriama 400 mg kartą per dieną, <60 kg kūno svorio – 250mg kartą per dieną.

Emtricitabinas (*FTC, Emtriva®*)

Forma: 200 mg kapsulės,

10 mg/ml geriamasis tirpalas.

Derinyje su tenofoviru tabletėmis: TRUVADA - 200 mg *FTC* ir 245 mg *TNF.*

Derinys su tenofoviru ir *Efavirenza* tabletėmis: *ATRIPLA* - 245 mg *TDF*, 200 mg *FTC* ir 600 mg *EFV*

Dozavimas:

• Naujagimiams /kūdikiams iki 3 mėnesių: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinis (nuo 3 mėn. iki 17 metų)/paaugliams: 6 mg/kg geriamojo tirpalo (maksimali dozė 240 mg) kartą per dieną. Jei kūno svoris didesnis nei 33 kg – 200 mg kapsulė kartą per dieną.

• Suaugusiesiems: 200 mg kartą per dieną.

Lamivudinas (*3TC, Epivir®*)

Forma: 10 mg/ml tirpalas,

100 mg, 150 mg, 300 mg tabletės.

Derinys su zidovudinu ir abakaviru tabletėmis: *TRIZIVIR®* - 300 mg *ZDV*, 150 mg *3TC* ir 300 mg *ABC.*

Derinys su abakaviru tabletėmis: *KIVEXA®* –300 mg *3TC* ir 600 mg *ABC*.

Dozavimas:

• Naujagimiams (<30 dienų): 2 mg/kg du kartus per dieną.

• Pediatrinis: 4 mg/kg (maksimali dozė 150 mg) du kartus per dieną.

• Paaugliams/suaugusiesiems: jei kūno svoris >50 kg – 150 mg 2 kartus per dieną arba 300 mg kartą per dieną; jei kūno svoris < 50 kg – 4 mg/kg (maksimali dozė 150 mg) 2 kartus per dieną.

Stavudinas(*d4T, Zerit®*)

Forma: 1 mg/ml tirpalas,

15, 20, 30 ir 40 mg kapsules.

Dozavimas:

• Naujagimiams (iki 13 dienų): 0,5 mg/kg kas 12 val.

• Pediatrinis (nuo 14 dienų iki 30 kg kūno svorio): 1 mg/kg kas 12 val.

• Paaugliams (>30 kg svorio)/suaugusiesiems: jei kūno svoris >60 kg – 40mg 2 kartus per dieną, jei kūno svoris <60 kg – 30mg 2 kartus per dieną,

Tenofoviras (*TDF, Viread*)

Forma: 245 mg tabletės

Miltelių forma kuriama.

Derinys su emtricitabinu tabletėmis: *TRUVADA* - 245 mg *TDF* ir 200 mg *FTC*.

Derinys su emtricitabinu ir *Efavirenza* tabletėmis: *ATRIPLA* - 245 mg *TDF*, 200 mg *FTC* ir 600 mg *EFV* .

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinis (iki 18 metų): nepatvirtinta skirti.

• Suaugusiesiems: 245 mg kartą per dieną.

Zalcitabinas (*ddC, Hivid®*) – nebevartojamas

Zidovudinas (*ZDV, AZT, Retrovir®*)

Forma: 10 mg/ml sirupas,

100 mg kapsulės,

300 mg tabletės,

10 mg/**ml injekcinis tirpalas**.

Derinys su abakaviru ir lamivudinu tabletėmis: *TRIZIVIR®* - 300 mg *ZDV*, 150 mg *3TC* ir 300 mg *ABC*.

Tabletės derinyje su lamivudinu: COMBIVIR® - 300 mg ZDV ir 150 mg 3TC.

Dozavimas:

• Neišnešiotiems kūdikiams: 1,5 mg/kg į veną kas 12 val. arba 2 mg/kg *per os* kas 12 val. pirmąsias dvi savaites, po dviejų savaičių padidinti dozę iki 2 mg/kg kas 8 val. (jei naujagimis gimė iki 30 savaičių, dozė dažninama po 2 savaičių).

• Naujagimiams/ kūdikiams iki 6 savaičių: per burną 2 mg/kg kas 6 val. arba į veną 1,5 mg/kg kas 6 val.

• Pediatrinis (nuo 6 savaičių iki 12 metų): per burną 160 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 8 val.; infuzija į veną 120 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 6 valandas, nuolatinė infuzija 20 mg/m^2 kūno paviršiaus per valandą.

• Paaugliams/suaugusiesiems: 200 mg 3 kartus per dieną arba 300 mg 2 kartus per dieną.

Delavirdinas (*DLV, Rescriptor*®) – nebevartojamas

Efavirenz (EFV, Sustiva®, Stocrin®)

Forma: 50, 100 ir 200 mg kapsulės,
600 mg tabletės.

Derinys su tenofoviru ir emtricitabinu tabletėmis: *ATRIPLA* - 245 mg *TDF*, 200 mg *FTC* ir 600 mg *EFV* .

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinis: skiriama kartą per dieną, kai kūno svoris:

10–15 kg – 200 mg,
15–20 kg – 250 mg,
20–25 kg – 300 mg,
25–32,5 kg – 350 mg,
32,5–40 kg – 400 mg, >40 kg – 600 mg.

Jaunesnių nei 3 metų vaikų dozė nežinoma.

• Paauglims (>40 kg)/ suaugusiems: 600 mg kartą per dieną.

Nevirapinas *(NVP, Viramune®)*

Forma: 10 mg/ml suspensija,
200 mg tabletės

Dozavimas:

• Neonatalinis: 5 mg/kg arba 120 mg/m^2 kūno paviršiaus kartą per dieną 2 savaitės, po to 120 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val. 2 savaitės, po to 200 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val.

• Pediatrinis: 120–200 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 12 val.

• Pradėti gydymą nuo 120 mg/m^2 (maksimali dozė 200 mg) kartą per dieną 2 savaitės. Didinti dozę iki visos (120–200 mg/m^2) kas 12 val. (maksimali dozė 200 mg per 12 val.), jei nėra bėrimo ar kitų šalutinių reiškinių,

arba

7 mg/kg kas 12 val.< 8 vaikams;

4 mg/kg kas 12 val. > 8 metų vaikams.

Amprenaviras (*APV, Agenerase®*) – nebegaminamas

Atazanaviras (*ATV, Reyataz®*)

Forma: 100 mg, 150 mg ir 200 mg kapsulės.

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinė: nepatvirtinta skirti.

• Paaugliams (>16 metų)/suaugusiesiems:

negydytiems – 400 mg kartą per dieną,

gydytiems kitais ARV – 300 mg kartą per dieną + ritonaviro 100 mg kartą per dieną.

Fosamprenaviras *(f-APV, Telzir®)*

Forma: 700 mg tabletės.

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinė: nepatvirtinta skirti.

• Paaugliams /suaugusiesiems:

negydytiems – 1400 mg *f-APV* du kartus per dieną;

1400 mg *f- APV* vieną kartą per dieną + ritonaviro 200 mg kartą per dieną,

700 mg *f-APV* +100 mg ritonaviro 2 kartus per dieną.

Gydytiems kitais ARV: 700 mg *f-APV* + 100 mg ritonaviro 2 kartą per dieną.

Indinaviras (*IDV, Crixivan®*)

Forma: 100 mg, 200mg, 333 mg, 400mg kapsulės.

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinė: nepatvirtinta skirti. Tiriama skyrimo galimybė 500 mg/m^2 kūno paviršiaus kas 8 val. 4–15 metų pacientams.

• Paaugliams /suaugusiesiems: 400 mg *IDV*+100 mg ritonaviro 2 kartus per dieną.

Lopinaviras/ritonaviras *(LPV/RTV, Kaletra®)*

Forma: 80 mg LPV/20 mg RTV/ml geriamasis tirpalas,

133,3 mg LPV/ 33,3 mg RTV kapsulės,

250 mg LPV/50mg RTV tabletės.

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti. Tiriama skyrimo<6 mėn. vaikams dozė: 300 mg *LPV* m^2 kūno paviršiaus plotui/75 mg *RTV* m^2 kūno paviršiaus plotui 2 kartus per dieną.

• Pediatrinis (6 mėnesių – 12 metų vaikams):

7–15 kg masės – 12 mg lopinaviro /3 mg ritonaviro /kg 2 kartus per dieną kartu su maistu;

15-40 kg masės - 10 mg lopinaviro/ 2,5 mg ritonaviro /kg 2 kartus per dieną su maistu,

>40 kg - 400 mg lopinaviro/ 100 mg ritonaviro /kg du kartus per dieną su maistu.

• Paaugliams/suaugusiesiems: 400mg *LPV*/100 mg *RTV* 2 kartus per dieną

Nelfinaviras (*NFV, Virasept*®)

Forma: 50 mg miltelių suspensijai pagaminti,
250 mg tabletės.

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinis (nuo 2 iki 13 metų): 45–55 mg/kg kūno svorio 2 kartus per dieną arba 25–35 mg/kg 3 kartus per dieną.

• Paaugliams/suaugusiesiems: 1250 mg 2 kartus per dieną arba 750 mg 3 kartus per dieną.

Ritonaviras (*RTV, Norvir*®)

Forma: 80 mg/ml geriamasis tirpalas,
100 mg kapsulės.

Dozavimas:

• Naujagimiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinis (>1 mėn.): 350–400 mg/m^2 kūno pav. 2 kartus per dieną (neviršyti 600 mg dozės).Siekiant sumažinti pykinimą ir vėmimą pradėti nuo 250 mg/m^2 kūno pav. kas 12 val. ir didinti dozę po 50 mg kas 2–3 dienas iki reikiamos dozės.

• Paaugliams/suaugusiesiems: 600 mg 2 kartus per dieną. Siekiant sumažinti pykinimą ir vėmimą pradėti nuo 300 mg 2 kartus per dieną, ir laipsniškai didinti dozę per 5 dienas iki reikiamos.

Sakvinaviras (*SQV , Invirase®, Fortovase®*)

Forma: *Fortovase* – 200 mg minkšta gelio kapsulė .
Invirase – 200 mg, 500 mg kieta gelio kapsulė.

Dozavimas:

• Naujagimims/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinė: nepatvirtinta skirti.

• Paaugliams skiriama suaugusiųjų dozė

Tipranaviras (*TPV, Aptivus®*)

Forma: 50 mg miltelių suspensijai pagaminti,
250 mg tabletės.

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinė: nepatvirtinta skirti.

• Paaugliams skiriama suaugusiųjų dozė.

Darunaviras (*DRV, TMC114, Prezista®*)

Forma: 300 mg tabletės.

Dozavimas:

• Nepatvirtinta skirti vaikams iki 18 metų.

• Suaugusiesiems: 600 mg *DRV* + 100 mg ritonaviro 2 kartus per dieną.

Enfuvirtidas *(T-20, Fuzeon®*)

Forma: 108 mg liofilizuoti milteliai injekcijoms į poodį, skiedžiami 1,1 ml sterilaus vandens (90 mg/ml).

Dozavimas:

• Naujagimiams/kūdikiams: nepatvirtinta skirti.

• Pediatrinė (> 6 metų vaikams): 2mg/kg (maksimali dozė 90 mg) 2 kartus per dieną į poodį žasto srityje, priekiniame šlaunies paviršiuje ar pilvo srityje.

• Paaugliams/suaugusiesiems: 90mg (1ml) 2 kartus per dieną į poodį žasto srityje, priekiniame šlaunies paviršiuje ar pilvo srityje.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. 2004 report on the global AIDS epidemic: 4th global report. UNAIDS 2004; 1-237.

2. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS* 2003; 17(6): 867-77.

3. Babafemi O. Taiwo, Charles B.Hicks Primary Human immunodeficiency virus. South med J 2002; 95 (11): 1312-1317.

4. Bertolli J., St Louis M.E., Simonds R.J., et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. J Infect Dis 1996; 174: 722-726.

5. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; 327(17): 1246-7.

6. Cardo DM, Culver DH, Ciecielski CA et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. N Engl J Med 1997; 337 (21): 485-90.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Foerce on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. MMWR 1994; 43 (No. RR-11):1-21.

8. Centers for Disease Control and Prevention. US Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women. MMWR 1995; 44 (RR-7): 1-14.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. MMWR 1994; 43 (No. RR-11): 1-21.

10. Centers for Disease Control and Prevention. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 2002; 51(RR08): 1-46.

11. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43(RR-12):1-10.

12. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. *MMWR* 2002; 51(RR-7): 1-56. (http://AIDSinfo.nih.gov - updated October 5, 2005).

13. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR* 2001; 50(RR-19): 1-110.

14. Centers for Disease Control. 1993 Revised Classification System for HIV infection and Expanded Surveillance Case definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR 1992; 41: RR1-17.

15. Connor E.M., Sealing R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331: 1173-1180.

16. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173-80.

17. Cooper DA, Gold J, Maclean et al. Acute AIDS retrovirus infection. Lancet 1985; 1: 537-540.

18. Daar ES, LittleS, Pitts J et al. Diagnosis of primary HIV infection. Los Angeles County primary HIV recruitment network. Ann Intern Med 2001; 134: 25-29.

19. Dunn DT, Brandt CD, Kirvine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9(9): F7-11.

20. Essex M, Kanki PJ. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2). In: Merigan TCJr, Bartlett JG, Bolognesi D (eds), Textbook of AIDS Medicine, 2nd edn. Baltimore: William&Wilkins, 1999: 985-1001.

21. Essex M. Origin of aquired immunodeficiency syndrome. In: De Vita VT JR, Hellman S, Rosenberg SA (eds), AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention, 4th adn. Phildelphia: JB Lippincot-Raven, 1997: 3-14.

22. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS European case definition for AIDS surveilance in children – revision 1995. HIV/AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report 1995; No. 48: 46-53.)

23. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report 1993; No. 37: 23-28

24. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(12): 1018-26.

25. Feorino PM, Kalyanaraman VS, Haverkos HW et al. Lymphadenopathy asociated with virus infection of a blood donor-recipient pair with aquired immunodeficiency syndrome. Science 1984; 225:69.

26. Frissen PHJ, de Vries J, Weigel HM, Brinkman K. Severe anaphylactic shock after rechallenge with abacavir without preceding hypersensitivity. *AIDS* 2001;15(2): 289.

27. Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol* 2000; 29(3): 573-8.

28. Gao F, Bailes E, Robertson DL et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature 1999; 397: 436-41.

29. Gray L, Newell ML, Thorne C, et al. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* 2001; 108(1): 116-22.

30. Griskevicius A, Lipnickiene V, Lazickiene A, Caplinskas S. Sub-typing of HIV with synthetic peptides. Clin Chem Lab. Med 2001; 39: S150.

31. Hirsch VM, Olmsted RA, Murphey-Corb M et al. An African primate lentivirus (SIMsm) closely related to HIV-2. Nature 1989; 339: 389-92.

32. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362(9396): 1605-11.

33. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnic L et al. Primary human T-lymphotropic virus type III infection. Ann Intern Med 1985; 103: 880-883.

34. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV medicine 2006. Flying Publisher –Paris, Calgiari, Wuppertal 2006: 135-151.

35. Infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) among Recipients of Antibody-positive Blood Donation. Ann Intern Med, 1990 Nov15; 113 (10): 733-739.

36. Kanki PJ. Virologic and biologic features of HIV-2. In: Wormser GP (ed.) AIDS and Other Manifestations of HIV infection, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 161-73.

37. Khan JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type I infection. N Eng J Med 1998; 339: 33-39.

38. Kovacs A, Xu J, Rasheed S, et al. Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(11): 948-54.

39. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Ped Infect Dis J* 2003; 22(1): 77-84.

40. Little SJ, McLean AR, Spina CA et al. Viral dynamics of acute HIV infection. J Exp Med 1999; 190:841-850.

41. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal charac-

teristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA* 1996; 275(8): 606-10.

42. Management of HIV in pregnancy. RCOG Guideline No. 39, April 2004.

43. McIntosh K, Pitt J, Brambilla D, et al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. The Women and Infants Transmission Study Group. *J Infect Dis* 1994; 170(4): 996-1000.

44. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(12): 1087-91.

45. Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIVinfected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(2): 192-5.

46. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1infection. J Infect Dis 1993; 168 (6): 1490-1501.

47. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9308): 733-40.

48. Perinatal viral and parasitic infections. ACOG practice bulletin. Number 20, September 2000. ACOG. Int J Gynecol Obstet 2002; 76:95-107.

49. Pratt RJ. HIV&AIDS: A foundation for nursing and healthcare practice, 5th edn. London 2003, 21-29.

50. Raboud JM, Montaner JSG, Conway B, et al. Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1996; 174(1): 191-4.

51. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12): 1148-53.

52. Shacker T, Little S, Connick B et al. Rapid acumulation of human immunodeficiency virus (HIV) in lymphatic tissue reservoirs during acute and early HIV infection: implications for timng of antiretroviral therapy. J Infect Dis 2000; 181: 354-357.

53. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(19): 1337-42.

54. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(3): 973-80.

55. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS 1991; 5(1): 1-14.

56. Updated U.S. Public health guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for Postexposure prophylaxis. MMWR 2001; 50 (RR11): 1-42.

57.Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17(7):987-99.

58. Working group on Antiretroviral Therapy and Medical Managment of HIV infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV infection, 2006; http://www.cdc.gov: 1-88.

59. Zoe J. Penn, Shahla Ahmed. HIV in pregnancy.Current Obstetr Gynecol 2003; 13: 321-328.

60. WHO. HIV and infant feeding. Guidelines for decision-makers. WHO 2003;1-86.

61. WHO. HIV and infant feeding. Guide for health-care managers and supervisors. WHO 2003;1-80.

INTERNETO TINKLALAPIŲ ADRESAI

Tinklalapio adresas

http://www.aids.lt

http://www.hivatis.org

http://AIDSinfo.nih.gov

http://www.cdc.gov

http://www.aap.org

http://www.who.ch

http://www.hivmedicine.com

Saulius Čaplinskas
Vilma Uždavinienė
Vytautas Usonis

VAIKŲ ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSO INFEKCIJOS YPATUMAI

Mokomoji knyga

2007-04-26. 6,2 sp. l. Tiražas 200 egz.
Išleido Lietuvos AIDS centro leidykla, Nugalėtojų g. 14D, 10105 Vilnius
Spausdino BĮ „Baltijos kopija“,