

© Доценко К.В., Кисельова Г.Л., Бобришева А.В., 2010
УДК 616-053.2:616-092:616-08:615

К.В. Доценко, Г.Л. Кисельова, А.В. Бобришева

НАСЛІДКИ ПЕРЕРИВАННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

КДМУ ім. С.І. Георгієвського, КРУ «Центр профілактики та боротьби зі СНІДом»

У наведеному випадку показано, що недотримання режиму лікування швидко призводить до зростання вірусного навантаження, клінічного прогресування ВІЛ-інфекції, появи СНІД-індикаторних захворювань і наростання імунодефіциту.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, прихильність, CD4-лімфоцити, вірусне навантаження, діти.

Заходи з профілактики ВІЛ у світі і Україні призвели до скорочення числа нових випадків інфікування і зниження смертності від цього захворювання, однак зупинити наступ СНІДу поки ще не вдалося (UNEIDS, 2008 р.). Проте розроблена за роки відкриття вірусу імунодефіциту людини антиретровірусна терапія (АРТ) дозволила перевести ВІЛ-інфекцію із розряду швидкоплинних смертельних хвороб у хронічну інфекцію, яка піддається лікуванню [1, 2]. Ефективність лікування не викликає сумнівів. Але при цьому, важливою умовою є суворе дотримання всіх рекомендацій по прийому АРТ, оскільки нерегулярний прийом препаратів призводить до зниження числа CD4 лімфоцитів, зростання вірусного навантаження і як наслідок цього – до появи СНІД-індикаторних захворювань, що було нами показано раніше [3].

Маючи дев'ятирічний досвід проведення комбінованої антиретровірусної терапії ми можемо стверджувати, що вірусологічна невдача лікування, після її переривання настає негайно. Частота вірусологічної невдачі лікування при дотриманні режиму прийому АРВ препаратів менш ніж 95 % була зафіксована більш ніж у 50 % випадків. Схожі результати були отримані і в багатьох інших дослідженнях (AIDS, 2000-2001; Clin. Infect. Dis., 2000, 2002; J. Gen. Intern. Med., 2002).

За вірусологічною невдачею лікування після переривання терапії спостерігається клінічна неефективність лікування, якій передують погіршення лабораторних показників [3-5].

Початок АРВ терапії зазвичай означає, що пацієнт прийматиме АРВ препарати довгі роки, дотримуючись строгої дисципліни [4-7]. Доцільність цього та термін, коли ліпше розпочинати антиретровірусну терапію, в

наш час постійно обговорюються. Лікування ВІЛ-інфекції – процес дуже тяжкий, який постійно змінюється та удосконалюється [4-8].

Планові перерви в лікуванні у дітей і підлітків у контрольованих випробуваннях не вивчалися. Ретроспективний аналіз незапланованих перерв у лікуванні у дітей показав зниження частки лімфоцитів CD4 на 6,6 % за рік (Gibb, 2004).

Як приклад наводиться випадок з нашої практики АРВ лікування пацієнтки Даші Н., 1997 року народження (табл. 1).

З анамнезу: дитина від 3-ї вагітності, 3-х термінових пологів, маса тіла 3400 г, зріст 48 см. У пологовому будинку отримана БЦЖ, виписана на 3-ю добу. У дівчинки були ознаки функціональної незрілості, перинатальна енцефалопатія, генералізована лімфоаденопатія. У 2 міс. перенесла правобічну сегментарну пневмонію, ДН 1-2 ст., афтозний стоматит. Протягом першого року життя зареєстровано: анемія 2-3 ст., неодноразово епізоди atopічного дерматиту, стрептодермії. У 2 роки виставлено діагноз ВІЛ-інфекція, категорія В2 (класифікація CDC 1994 р.).

У 4 роки переносить туберкульоз внутрішньогрудинних лімфатичних вузлів, з приводу якого отримала курс лікування. Впродовж наступного року протягом 6 міс. фіксуються неодноразові випадки загострення неспецифічного паротиту, з підйомом температури, вираженим больовим синдромом, а також поширений дерматомікоз гладкої шкіри. В цей же час наростає імуносупресія (CD4 – 720 клітин), Hb 117 г/л, ер. $3,6 \cdot 10^{12}/л$, лімф. 46 %, тромб. $264 \cdot 10^9/л$. Ефекту від симптоматичної терапії, що проводилася, не було відмічено. З VIII.2002 р., враховуючи клініко-імунологічне прогресування ВІЛ-інфекції, було розпочато АРВ лікування за схемою AZT+3TC+NFV (CD4 – 15,2 %; Hb 134 г/л, лімф. 10 %, тромб. $282 \cdot 10^9/л$). Отримувала профілактику опортуністичних інфекцій.

З XII.2002 р. по II.2003 р. мати за препаратами приходила не регулярно, самовільно порушувала рекомендації щодо режиму прийому ліків, пропускала дачу препаратів, а потім офіційно відмовилася від лікування своєї дитини.

З V.2003 р. у дитини почали реєструватися клінічні ознаки тромбоцитопенії. Від запропонованого обстеження та лікування мати до VIII.2003 р. відмовлялася.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

У VIII.2003 р. під час госпіталізації до стаціонару, по всьому тілу дитини відмічені множинні екстравазати, на видимих слизових оболонках петехіальний висип, носові кровотечі, у ЗАК – Нв 147 г/л, эр. $4,6 \cdot 10^{12}/л$, КП 0,45, лімф. 36 %, тромб. (46-17) $\cdot 10^9/л$, ВЗК 3'45"-4'00"), коагулограма (ПТТ 85 %, час рекальцифікації 2'15', фібриноген 2,84 г/л, фібрин відсутній). Була призначена терапія згідно протоколу лікування тромбоцитопенічної пурпури, курс лікування не закінчено, оскільки мати з дитиною покинула стаціонар. У II.2003 при клінічному огляді дитини стан був стабільний, фізичний розвиток відповідав віку, CD4 лімфоцити в межах вікової норми. Стало відомо, що мати самостійно періодично дає дитині преднізолон.

У VI.2004 р. (вік дівчини на той період складав 7 р. 6 міс.) дитина поступає у стаціонар з рясним петехіальним висипом по всьому тілу, в ЗАК тромбоцити одиничні. Була проконсультована республіканським гематологом, вистав-

лено діагноз: ВІЛ-асоційована тромбоцитопенія, призначено лікування. Нагадуємо, що перерва в АРВ терапії на цей час склала 1 рік 4 місяці. З мамою постійно проводилася робота щодо необхідності відновлення ВААРТ та пояснення загрози прогресування ВІЛ-інфекції. Провести визначення CD4-лімфоцитів на той момент не було можливості. VII.2004 р. у дитини середній ступінь імуносупресії (CD4 503 клітини), отримана згода мами на відновлення ВААРТ, схема зидовудин (AZT) + ламівудин (ЗТС) + нельфінавір (NFV) і паралельно отримує лікування тромбоцитопенії. Через 4 міс. після відновлення ВААРТ відмічено зростання CD4-лімфоцитів у 2 рази, що склало 1 120 (29 %), ІРК 0,6. При цьому з XII.2004 р. знову починаються проблеми у прихильності до лікування:

- XII.2004 р. – пропуск в АРТ після відновлення склав 9 днів, клініко-лабораторний стан стабільний;
- III.2005 р. – знову пропуск 3 дні;

Таблиця 1

Перебіг ВІЛ-інфекції в результаті повторних перерв у лікуванні

Дата	ВААРТ, примітки	Число лімфоцитів CD4, мкл-1	Вірусне навантаження, РНК коп/мл
2001	Туберкульоз внутрішньогрудинних лімфовузлів	720	-
VIII.2002	AZT+ЗТС+NFV Неодноразові переривання АРТ	15 %	-
II.2003	Відмова від АРТ. Тромбоцитопенія (тромбоцити 46 Г/л)	-	-
VII.2004	Відновлення АРТ AZT+ЗТС+NFV (+ лікування тромбоцитопенії)	23 % – 503	-
XI.2004	AZT+ЗТС+NFV	29 % – 1118	-
V.2005	AZT+ЗТС+NFV Переривання АРТ (тромбоцити 29 Г/л)	31 %	-
VII.2005	AZT+ЗТС+NFV Знов переривають АРТ	38 % – 632	24300
I.2006	Відміна ВААРТ у зв'язку з відмовою матері		
V.2007	Відновлення терапії Відекс+ламівір+калетра (+преднізолон) Тромбоцитопенія (тромбоцити 9 Г/л)	25 % – 700	97723
VIII.2007	Клінічно стабільна Тромбоцити 109 Г/л	29 % – 932	79
XII.2007	6 місяців АРТ, пропусків немає Самопочуття не порушене Тромбоцити 194 Г/л	29 % – 1032	<75
IV.2008	10 місяців після відновлення АРТ Клінічно стан стабільний Тромбоцити 309 Г/л	27 % – 1171	Не виявляється
I.2009	DDI+ЗТС+LPV/rt Тромбоцити 280 Г/л	27 % – 847	Не виявляється
I.2010	DDI+ЗТС+LPV/rt	43 % – 1279	Не виявляється

Примітки: визначення CD4-лімфоцитів здійснювалося методом проточної цитофлюорометрії, вірусне навантаження (РНК ВІЛ копій/мл) – методом полімеразної ланцюгової реакції, показники загального аналізу крові, підрахунок тромбоцитів – за допомогою гематологічного аналізатора.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

• V.2005 р. – клінічний стан стабільний, проте в ЗАК тромбоцитопенія (тромбоцити $29 \cdot 10^9/\text{л}$). CD4/CD8 31/48 %, ІРК 0,65.

• VII.2005 р. – при активному відвідуванні дитини на дому виявляється великий залишок препаратів, з чого було зроблено висновок про нерегулярне лікування. CD4 38 % – 632 клітини, CD8 43 % – 721 клітина, ІРК 0,88. Вірусне навантаження 24 300 РНК копій/мл.

• VIII – пропуск 2 дні, в Х – теж 2 дні, в ХІ – 8 днів, ХІІ-І.2006 – пропуск 24 дні, клінічно встановлено *Herpes simplex*. Мати від запропонованих можливостей продовження адекватної терапії своєї дитини та госпіталізації в стаціонар відмовляється.

VI.2006 р. з приводу недоцільності подальшого проведення лікування, відповідно до діючого клінічного протоколу, за соціальними показниками та з метою виключення ризику розвитку резистентності вірусу до АРВ препаратів було прийняте рішення про припинення терапії.

Наступний огляд і обстеження дитини були можливі в V.2007 р. у присутності опікуна (Хочемо уточнити дані анамнезу – мати дівчини померла в 2007 р. від туберкульозу, вік дитині на цей період вже 10 р. 3 міс.). На момент огляду клінічна картина тромбоцитопенії, гепатомегалія, піодермія, контакт по туберкульозу. У ЗАК: Hb 145 г/л, лімф. $2,77 \cdot 10^9/\text{л}$, тромб. $9 \cdot 10^9/\text{л}$, вірусне навантаження 97 723 РНК коп./мл, CD4 25 % – 700 клітин. Виставлено діагноз ВІЛ-інфекція, 3 клінічна стадія та зі згодою опікуна відновлена ВААРТ за схемою другої лінії: диданозин (ddi) + ламівудин (ЗТС) + калетра (LPV/r). Призначено профілактичне лікування туберкульозу.

VIII.2007 р. – зареєстровано епізод афтозного стоматиту, ЗАК – всі показники в межах норми, тромбоцити $109 \cdot 10^9$; CD4 29 % – 932, вірусне навантаження 79 РНК копій/мл. XII.2007 р. – 6 міс. після відновлення АРТ. Дитина живе з опікуном, терапію отримує своєчасно, згідно всім призначенням, пропусків не зареєстровано. Рівень CD4-лімфоцитів відповідає віковій нормі (29 % – 1032), вірусне навантаження менше 75 РНК копій/мл. IV.2008 р. (10 міс. АРТ) вірусне навантаження на невизначуваному рівні, CD4-лімфоцити, ЗАК у межах вікової норми. І з цього періоду явка за препаратами проводиться вчасно, жодного порушення термінів прийому лікування зафіксовано не було, показники CD4, ЗАК, у тому числі тромбоцити, знаходилися в межах вікової норми, вірусне навантаження не визначалося.

В даному випадку наочно продемонстровані наявні несприятливі наслідки перерв у лікуванні, проявом яких було клінічне прогресування захворювання, у вигляді

СНІД-індикаторних станів, зниження кількості CD4-лімфоцитів. Так само часто ми спостерігали виражену залежність вірусологічної відповіді на лікування від рівня дотримання прихильності АРВ терапії, що дозволяє нам зробити наступний висновок: неодноразові, тривалі перерви та відновлення ВААРТ зрештою можуть призвести до розвитку зниження чутливості вірусу до ліків і як наслідок, до неефективності терапії, що проводиться, та зменшення терапевтичного вибору у майбутньому.

Література

- Centers for Disease Control and Prevention // HIV/AIDS Surveillance Report. – 1997. – Vol. 9, N 2. – P. 18.
- Pediatric virus human immunodeficiency infection: recent evidence on the utilization and costs of health services / Hsia D.C., Fleishman J.A., East J.A., Hellinger F.J. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1995. – Vol. 149. – P. 488-496.
- Доценко К.В., Залата О.А., Бобришева А.В. Динаміка клініко-лабораторних показників на фоні перерв в проведенні антиретровірусної терапії у дітей з ВІЛ-інфекцією // Питання імунології в педіатрії: Матеріали ІХ Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – 2009.
- Penta guidelines for the use of antiretroviral therapy in pediatric HIV infection – 2001 / Sharland M., Castelli G., Ramos J.T. et al. // Updates available at – <http://www.ctu.mrc.ac.uk/PENTA>.
- Textbook of Pediatric HIV Care / Ed. by S.L. Zeichner, J.S. Read. – Cambridge University Press, 2005. – P. 22-22.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection // MMWR. – 1998. – Vol. 47. – RR-4, 1-43 (updates available at <http://AIDSInfo.nih.gov>).
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infected adults and adolescents // MMWR. – 1998. – Vol. 47. – RR-5, 43-82 (updates available at <http://AIDSInfo.nih.gov>).
- Lipson M. What do you say to a child with AIDS // Hastings Cent. Rep. – 1993. – Vol. 23. – P. 6-12.

CONSEQUENCES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY BREAKING OF HIV-INFECTED CHILDREN

K.V. Dotsenko, H.L. Kyselyova, A.V. Bobrysheva

SUMMARY. It is indicated in the resulted case, that a non-compliance of the regimen of treatment rapidly leads to viral loading growth, clinical progress of HIV-infection, AIDS-indicated diseases appear, an immunodeficiency grows.

Key words: HIV-infekshion, antiretroviral therapy, CD4 lymphocyte, viral loading, children.

Отримано 29.04.2010 р.