

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

№ 4 (07) 2013



ISSN 2306-8787



9 772306 878003

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
Издания  
[www.recipe.by](http://www.recipe.by)

УДК 616.98:578.828.6HEVJ-053.3-085

Голобородько Н.В.<sup>1</sup>, Лапицкая Г.В.<sup>2</sup>, Коршун Н.М.<sup>3</sup>, Жогаль Е.М.<sup>4</sup>, Голобурда Р.Ф.<sup>4</sup><sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь<sup>2</sup> Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь<sup>3</sup> Мядельская центральная районная больница, Мядель, Беларусь<sup>4</sup> Кабинет комплексного оказания услуг семьям, затронутым ВИЧ, Белорусского общественного объединения «Позитивное движение», Минск, БеларусьHalabarodzka M.<sup>1</sup>, Lapitskaya H.<sup>2</sup>, Korshun N.<sup>3</sup>, Zhohal K.<sup>4</sup>, Halaburda R.<sup>4</sup><sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus<sup>2</sup> Minsk Pediatric Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus<sup>3</sup> Miadziel Regional Hospital, Miadziel, Belarus<sup>4</sup> Comprehensive Care Center for Families Affected by HIV, Minsk, Belarus

## Случай терапии ВИЧ-инфекции у ребенка с формированием резистентности

Clinical case of HIV-infection's therapy in a child with the formation of resistance

### Резюме

Описан клинический случай формирования резистентности ВИЧ на фоне проведения антиретровирусной терапии у ребенка. Обсуждены выбор схемы терапии 2-го ряда и мультидисциплинарный подход к ведению случая.

**Ключевые слова:** ребенок, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, резистентность, ведение случая, мультидисциплинарный подход.

### Resumé

The clinical case of HIV resistance formation on the background of antiretroviral therapy in a child is described. Second-line regimen options and multidisciplinary approach to the case management are being discussed.

**Keywords:** child, HIV infection, antiretroviral therapy, viral resistance, case management, multidisciplinary approach.

В Беларуси с ВИЧ-инфекцией живут 233 ребенка в возрасте до 15 лет [12]. Приведенный клинический случай очерчивает типичные проблемы, с которыми столкнется педиатр при ведении ребенка с этой не частой, но актуальной патологией детского возраста. Случай был доложен на Республиканской конференции «Гемоконтактные инфекции

у детей», проходившей 22 марта 2013 г. на базе УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» Минска.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Анамнез.** Девочка родилась у ВИЧ-инфицированной матери (1-е беременность, протекала без особенностей) доношенной. Профилактику передачи ВИЧ от матери к ребенку не проводили; со слов матери, она не знала свой ВИЧ-статус во время беременности.

В возрасте 5 мес. у девочки выявлена анемия тяжелой степени (Hb 70 г/л) и полилимфоаденопатия. При обследовании в РИПЦ детской онкологии и гематологии протестирована на ВИЧ, выставлен диагноз «врожденная ВИЧ-инфекция».

В последующем ребенок наблюдался нерегулярно. Сохранялась анемия легкой степени и полилимфоаденопатия, с возраста 2 лет отмечается постепенная клиническая и иммунологическая прогрессия заболевания (рис. 1).

В возрасте 5 лет появились клинические и лабораторные признаки выраженного иммунодефицита. Клинически имелась умеренная задержка физического развития, полилимфоаденопатия (помимо шейных и паховых – увеличение подмышечных лимфоузлов до 1,5 см), гепатоспленомегалия, рецидивирующее ОРВИ с лихорадкой и гнойными осложнениями в виде отитов, хронический орофарингеальный кандидоз, двустороннее увеличение околоушных слюнных желез. Лабораторно имелся признак выраженного иммунодефицита – уровень CD4-лимфоцитов 108 клеток/мкл (12,3%).

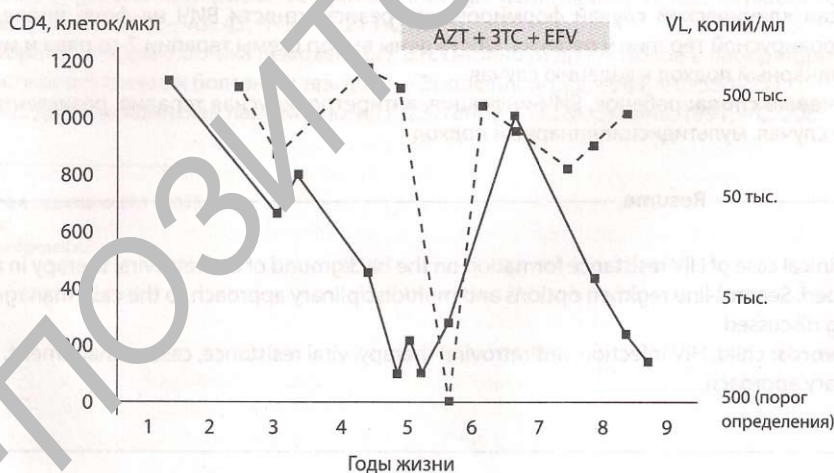


Рис. 1. Динамика уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки

Примечание:

CD4, клеток/мкл (сплошная линия, градация по оси ординат слева, горизонтальными линиями отчерчены пороги >500 клеток/мкл [нормальный уровень CD4-клеток] и <200 клеток/мкл [выраженная иммуносупрессия, соответствующая стадии СПИД]).

Вирусная нагрузка, VL, копий/мл (пунктирная линия, градация по оси ординат справа, порог определения <500 копий РНК ВИЧ/мл соответствует нулевой отметке, затем экспоненциальная шкала [log10]).

С учетом клинических и иммунологических показаний (клиническая стадия 3 по классификации ВОЗ, иммунологически – выраженная иммуносупрессия) ребенку назначена антиретровирусная терапия (АРТ) по схеме 1-го ряда: AZT + 3TC + EFV.

Через 6 мес. от начала терапии отмечено снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (<500 копий/мл) – констатирована вирусологическая эффективность терапии. Через 12 мес. терапии и далее появилась определяемая вирусная нагрузка, которая сохранялась на уровне 89 000–360 000 копий/мл.

На фоне полного подавления вируса был получен иммунологический эффект (повышение уровня CD4-лимфоцитов до нормальных значений – 1001 клетка/мкл, или 50,4%) и клинический эффект по нормализации уровня физического развития, исчезновению орофарингеального кандидоза и анемии, урежению эпизодов ОРИ. Однако через год после развития вирусологической неэффективности схемы терапии уровень CD4-лимфоцитов снова постепенно снизился до выраженной иммуносупрессии (437, затем 244 и 156 клеток/мкл). Возникли также имевшиеся ранее клинические проявления иммунодефицита, появился рецидивирующий herpes labialis, девочка перенесла эпизод внегоспитальной двусторонней очаговой пневмонии.

В возрасте 8 лет (3 года приема АРТ) проведено исследование вируса на резистентность к антиретровирусным препаратам. Определены мутации резистентности к препаратам класса НЛОТ – M184V, TAMs (M41L, T215F, D67N, K70R, K219E) – и класса ИПО – G190S. Клинически значимых мутаций к препаратам класса ИП не определено. Таким образом, констатирована резистентность вируса ко всем препаратам, имеющимся в текущей схеме АРТ. В тот же период родители полностью прекратили прием терапии, так как не видели желаемого эффекта от лечения. Препараты для первичной и вторичной профилактики оппортунистических инфекций (ко-тримоксазол, флюконазол) ребенок также не получал. Через полгода от полной отмены АРТ у девочки развился эпизод внегоспитальной очаговой пневмонии в нижней доле правого легкого.

**Социально-психологический статус семьи.** Семья социально благополучная с высоким уровнем достатка. Родители ВИЧ-положительные, им болен назначена АРТ: мать препараты принимает, отец прекратил прием. Отец в прошлом являлся потребителем инъекционных наркотиков, в настоящее время злоупотребляет алкоголем, не работает. Ребенку ВИЧ-статус не раскрыт. В семье не принято ни говорить о заболевании с ребенком, ни обсуждать его между родителями.

Отец и мать консультированы психологом. Семейная ситуация характеризуется закрытостью, изолированностью и ограниченностью социальных контактов, низким уровнем эмоциональных связей между членами семьи. У обоих родителей имеются признаки неприятного диагноза: отрицания, агрессии (внешней и внутренней), сделки. Психоземotionalный статус ребенка характеризуется сниженным психоземotionalным тонусом на фоне эмоциональной незрелости. В качестве доминирующего эмоционального фона выступают ощущения одиночества и небезопасности, страх и тревога, связанные с отсутствием реалистичной информации о происходящем, компенса-

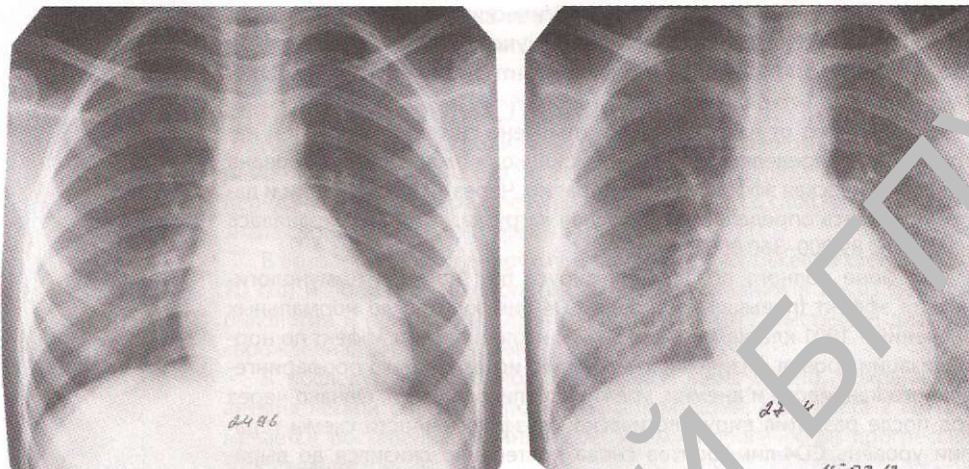


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки в динамике

торным использованием процесса фантазирования, тревога преследования; отмечается субъективное ощущение физического и эмоционального неблагополучия.

**Клинический статус.** Настоящая госпитализация по поводу сохранения рентгенологических проявлений пневмонии.

Девочка малоболезнепродолжительная. Объективно физическое развитие ниже среднего (вес 25 кг, рост 128 см). Пальпаторно определяется край селезенки +3 см, имеющей плотноватую консистенцию. Печень +2 см, эластичная. Пальпируются мелкие множественные периферические лимфоузлы. Выявляются признаки хронического орофарингеального кандидоза: «лаковые» губы, заеды в углах рта, гиперемия и атрофические изменения слизистой полости рта и глотки, белесоватые налеты на небных дужках и миндалинах. В покое одышки нет, при физической нагрузке она появляется. Аускультативно в легких жесткое дыхание, проводящееся во все отделы легких; хрипы не выслушиваются.

На рентгенограмме органов грудной клетки (рис. 2) – интерстициальные изменения со сгущением легочного рисунка в средних и нижних отделах, очаговая тень в нижней доле справа. Отмечается отсутствие динамики в течение 4 нед. лечения.

Неврологических нарушений нет. Психический статус: когнитивные нарушения, смешанная дисграфия (на почве нарушения языкового анализа и синтеза, акустическая дисграфия).

**Лабораторные данные.** Уровень CD4-лимфоцитов – 156 клеток/мкл, вирусная нагрузка – 300 000 копий/мл.

**Клинический диагноз:** ВИЧ-инфекция, 3-я клиническая стадия (острая пневмония интерстициальная и очаговая в нижней доле правого легкого, распространенный орофарингеальный кандидоз, спленомегалия, полилимфоаденопатия, когнитивные нарушения), выраженная иммуносупрессия (CD4 – 156 клеток/мкл).

12-месячный прогноз умереть при естественном течении ВИЧ-инфекции без АРТ составляет 10% (HPPMCS Risk Calculator [2]).

**Лечение.** Проведено противомикробное лечение: цефтриаксон, ко-тримоксазол, флюконазол. Показано проведение АРТ. С учетом вирусологической неэффективности схемы АРТ 1-го ряда (сохранение VL>500 копий/мл) и спектра выявленных мутаций ВИЧ (M184V к ЗТС, множественные TAMs к НИОТ, G190S к ННИОТ) ребенку рекомендована схема АРТ 2-го ряда: TDF/FTC + LPV/r. Старт терапии отложен в связи с прогнозируемой низкой приверженностью АРТ.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Констатация неэффективности текущей схемы терапии.** Антиретровирусные препараты блокируют размножение вируса, и в случае эффективной терапии вирусная нагрузка должна за первые 6 мес. лечения стать неопределяемой и далее постоянно сохраняться на неопределяемом уровне [4, 7, 9]. В описанном случае после старта терапии имелся эпизод полного подавления вируса, что говорит об исходной чувствительности вируса к назначенной схеме АРТ. Длительная прованная в последующем вирусологическая неудача свидетельствует о недостаточной приверженности терапии (нарушениях режима приема препаратов), что опасно развитием резистентности вируса к АРТ в последующем.

Достигнутого в начале лечения подавления вируса оказалось достаточно для восстановления уровня CD4-лимфоцитов и исчезновения клинических проявлений иммунодефицита. Но поскольку полное подавление вируса было только кратковременным, в последующем значения CD4-лимфоцитов снова снизились до уровня выраженной иммуносупрессии, и снова появились клинические признаки иммунодефицита. Педиатру важно понимать, что развитие неэффективности терапии (по появлению определяемой вирусной нагрузки) далеко не сразу повлечет за собой клинико-иммунологическое ухудшение. Поэтому беседуя с родителями ребенка, у которого определяется вирусная нагрузка на фоне терапии, не следует подпитывать их ложный энтузиазм по поводу хорошего клинического состояния ребенка в настоящий момент, а пояснить им последствия низкой приверженности терапии.

Приверженность терапии, то есть соблюдение родителями режима приема ребенком препаратов – самый критический момент проведения АРТ.

Как можно оценить приверженность ребенка терапии? Критерии не обладают объективностью и достаточно условны [8, 10]. В беседе с родителями следует уточнить, кто в семье дает ребенку таблетки, попросить сосчитать таблетки по внешнему виду, рассказать, когда и как происходит их прием, уточнить, сколько таблеток осталось на руках со временем прошлого визита, спросить, были ли пропуски в приеме и с какими трудностями приема родители сталкиваются (ребенок не любит вкус таблеток, посменная работа родителя, выходные проводит у бабушки и пр.). Следует помнить, что на формирование приверженности влияют как медицинские факторы, так и психосоциальные. На рис. 3 представлены основные психосоциальные факторы, с которыми проводит работу психолог.

В случае плохой приверженности терапии через некоторое время вирус разовьет резистентность к используемым препаратам, что потребует смены схемы АРТ и сузит терапевтические возможности в дальнейшем.



Рис. 3. Основные психосоциальные факторы, влияющие на приверженность

В приведенном выше клиническом случае отмечена низкая приверженность схеме терапии 1-го ряда и провозглашается низкая приверженность в случае возобновления АРТ по схеме 2-го ряда. Основания:

- 1) нет четкого понимания и принятия родителями прогноза состояния ребенка в случае не возобновления АРТ («она сейчас ничем серьезным не болеет», «она и раньше болела, и раньше падали клетки, но она всегда сама справлялась и поправится сейчас» (отрицание), «мы молимся, даем витамин» – все будет хорошо» (делка)), нет четкого понимания цели АРТ («вирус может исчезнуть и сам») и контроля ее эффективности («клетки у нас, бывает, сами снижаются, сами повышаются»);
- 2) родители отрицают документированные факты пропусков в приеме препаратов 1-й схемы АРТ, по-разному рассказывают о проблемах с приверженностью разным врачам и в разные дни (отрицание), постоянно самостоятельно заводят разговор о том, как они «хорошо контролировали приверженность ранее» (вина), резко отмечают предложение поговорить о терапии и препаратах словами «а зачем», «я все о них и так знаю» (отрицание);
- 3) имеются многочисленные нарушения в приеме прочих препаратов (например, на период выходных, находясь вне стационара – у бабушки, прекратили прием бисептола, о чем врачам сообщили случайно, затем начали оправдываться, затем отрицать);
- 4) в семье не определен человек, ответственный за прием ребенком препаратов (отец: «главный в семье я, ответственной будет жена, а вообще дочка сама хорошо пьет таблетки и без нашего контроля»; жена: «как скажет муж»);
- 5) не налажен должный контакт с кем-либо из врачей (много проявлений агрессии по отношению к врачам, при этом «они должны уметь работать с любыми пациентами»).

**Констатация развития резистентности вируса.** Как узнать, связан ли подъем вирусной нагрузки с плохой приверженностью или уже сформировалась резистентность вируса к препаратам? Самый объективный способ – перевести ребенка на контролируемый медицинским

Несмотря на имеющиеся ресурсы (доступность качественного медицинского наблюдения и современных антиретровирусных препаратов, высокий социальный статус семьи и желание родителей помочь ребенку), низкая приверженность терапии будет выступать фактором, ограничивающим прогнозируемую эффективность АРТ.

персоналом прием препаратов (обычно требуется краткосрочная госпитализация) и на этом фоне проконтролировать вирусную нагрузку: если она не снизилась до неопределяемой, следует предполагать развитие резистентности. В описанном клиническом случае нет сомнений в том, что вирус развил резистентность, поскольку терапия длительно (в течение 3 лет) продолжалась на фоне констатации вирусологической неэффективности, при том что в схему терапии входили 2 препарата с низким генетическим барьером (для ЗТС и EFV к резистентности приводит уже развитие единичной мутации, таблица) [4, 5].

Как быстро нужно отменять неэффективную схему терапии, к которой констатирована резистентность вируса? Сразу же после того, как выявлена резистентность [4, 7, 9]. Существует опасность накопления дополнительных мутаций резистентности при продолжении приема препаратов в условиях определяемой вирусной нагрузки. В описанном клиническом случае продолжение приема AZT привело к накоплению тимидин-аналоговых мутаций (TAMs) – их появилось 5 из 6 возможных. Это имеет клиническим эквивалентом низкую остаточную активность всех препаратов класса НИОТ, что снизит противовирусную эффективность последующих схем терапии (в схему 2-го ряда планируется включение 2 препаратов класса НИОТ).

**Выбор схемы АРТ 2-го ряда.** Схема 2-го ряда выбирается эмпирически: схема, основанная на НИОТ, заменяется на схему, основанную на бустированном ИП [7, 9]. Нужно ли проводить тест на резистентность для выбора схемы 2-го ряда? В большинстве случаев нет. В описанном клиническом случае тест на резистентность определил отсутствие клинически значимых мутаций к препаратам класса ИП (что логично – они ранее не назначались, а первичная резистентность к ИП не распространена), и схема 2-го ряда будет основана на LPV/r. Выбор двух других препаратов – задача более сложная. Необходимо выбрать 2 новых НИОТ, которые будут иметь частичную перекрестную резистентность с использованными ранее AZT и ЗТС (таблица), а имеющиеся данные о накопленных TAMs еще более ограничивают выбор. Комбинация TDF/FTC предпочтительна как с учетом понимания взаимодействия мутаций (FTC поддерживает перекрестную мутацию M184V, которая ослабляет действие TAMs к TDF и d4T) [4], так и с учетом вероятной остаточной активности

**Таблица**  
**Генетический барьер и перекрестная резистентность препаратов [1, 6]**

Класс препаратов	Представители	Генетический барьер	Перекрестная резистентность
НИОТ	ZDV/ЗТС, d4T/ЗТС	++	Частичная – полная
	TDF/FTC, ABC/ЗТС	+	
НИИОТ	EFV, NVP	+	Полная
	ETR	++	Частичная – полная
Бустированные ИП	–	++++	Частичная – полная
Ингибиторы фузии	ENF	+	?
Антагонисты CCR5	MVC, VCV	+?	Полная?
Ингибиторы интегразы	RAL, ELV	+	Полная



данной комбинации, определенной в клинических исследованиях (например, согласно калькулятору базы EuResist) [3].

Как скоро нужно возобновить АРТ? Конечно, лучше раньше, чем позже. В описанном случае ребенок имеет четкие медицинские показания к проведению АРТ – как клинические (стадия 3), так и иммунологические (выраженная иммуносупрессия). При отсутствии АРТ риск умереть в течение года составляет 10%. Тем не менее терапия была отсрочена в связи с прогнозируемой низкой приверженностью. Терапия была отсрочена с целью проведения работы по повышению приверженности.

**Комплексное ведение случая.** Поскольку на формирование приверженности терапии влияет комплекс факторов (см. рис. 2), ведение ребенка с ВИЧ-инфекцией должна осуществлять мультидисциплинарная команда [8, 10]. Комплексное ведение случая (case management) начинает внедряться и в Беларуси. Регламентирована организация консультативно-диспансерных отделений с использованием возможностей мультидисциплинарной команды в учреждениях здравоохранения при количестве состоящих на диспансерном учете ВИЧ-инфицированных более 350 человек [1]. На базе УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» работает Кабинет комплексного оказания услуг семьям, затронутым ВИЧ, где оказывается мультидисциплинарная помощь ВИЧ-инфицированным детям и их семьям. В состав команды входит администратор (руководитель команды, которым является врач), кейс-менеджер (ответственный за ведение случая), психолог, педагог-дефектолог и другие консультанты.

В описанном клиническом случае проводится комплексная работа с родителями (занятия с психологом, врачом, встреча с равным консультантом) и ребенком (занятия с психологом и педагогом-дефектологом). Цели работы: принятие диагноза родителями, информирование о медицинских вопросах ВИЧ-инфекции и АРТ, нормализация семейной ситуации как внешнего ресурса для ребенка, подготовка ребенка к раскрытию ВИЧ-статуса. После проведенных занятий будет повторно оценена потенциальная приверженность терапии и принято решение о старте 1-й схемы АРТ.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай описывает терапевтическую неудачу 1-й схемы АРТ (это в педиатрической практике должно являться скорее исключением) и демонстрирует типичные трудности ведения случая ВИЧ-инфекции у ребенка. Обсуждена необходимость работы с семьей и предоставления комплексной помощи командой специалистов, основной целью работы которых является обеспечение должной приверженности терапии.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Antiretroviral resistance in clinical practice / ed. by A.M. Geretti. – London: Mediscript, 2006. Доступ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2239/>.
2. Estimating risk of disease progression in HIV-infected children. HPPMCS risk calculator, by PENTA. Доступ: <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs/calcProb.htm>.
3. EuResist treatment response prediction engine. Доступ: <http://engine.euresist.org>.
4. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. A. M. Vandamme, R.J. Camacho, F. Ceccherini-Silberstein et al. *AIDS Rev.* – 2011. – 13. – P. 77–108.
5. Gallant, J.E. Antiretroviral Drug Resistance and Resistance Testing. *Topics in HIV Medicine* 2005. – 13 (5). – P. 138–142.
6. Geretti, A.M. Resistance. EACS 9th advanced HIV course. September 7–9, 2011, France. Доступ: <http://www.multiwebcast.com/eacs/2011/9th.HIV.course>
7. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. PENTA steering committee // *HIV Medicine.* – 2009. – 10. – P. 591–613.
8. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. A. A. A. A. N. Bellam, S.R. Levy // *Medscape Gen Med.* – 2005. – 7 (1). – P. 4.
9. The European AIDS clinical society (EACS) guidelines. Version 6.1 November 2012. Доступ: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/index.php>
10. Голобородько, Н.В. Приверженность к АРТ. Пособие для врачей-консультантов. Минск: Позитивное движение, 2007. – 67 с.
11. Инструкция о порядке организации работы консультативно-диспансерного отделения по ВИЧ-инфекции. Утв. Приказом Минздрава здравоохранения Республики Беларусь от 26.10.2012 г. № 1037.
12. Отдел профилактики ВИЧ/СПИД, ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Данные на 01.04.2013 г.

Поступила в редакцию 14.08.2013 г.

Контакты:

e-mail: m\_hol@tut.by