

Rīgas Stradiņa universitāte
Rezidentūras studiju fakultāte
otrā līmeņa profesionālās augstākās izglītības
studiju programma „Rezidentūra medicīnā”

**CILVĒKA IMŪNDEFICĪTA VĪRUSA VERTIKĀLĀ
TRANSMISIJA UN TĀ KLĪNISKĀS IZPAUSMES BĒRNAM
PIRMAJĀ DZĪVES GADĀ - KLĪNISKĀ GADĪJUMA
ANALĪZE**

Darba autore:
Agija Kramiņa
Studenta apliecības Nr. 15-026903

/paraksts/
2023. gada _____

Darba vadītājs:
Dr. Inga Ziemele
RSU pediatrijas katedra

/paraksts/
2023. gada _____

Rīga, 2023

KOPSAVILKUMS

Klīniskajā gadījumā prezentēts piecus mēnešus vecs pacients, kas piektajā slimības dienā tika stacionēts Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (BKUS) ar sūdzībām par paaugstinātu ķermeņa temperatūru, klepu un petehiāliem izsitumiem kakla rajonā, kas parādījušies četras dienas pirms stacionēšanas.

Klīniski pacienta stāvoklis bija grūts, pacients bija miegains, apātisks, ar tahikardiju, tahipnoju un skābekļa (O₂) saturāciju asinīs 88%. Fizikālajā izmeklēšanā bija redzami petehiāli izsitumi uz kakla, krūšu kurvja, rokām, kājām un cirkšņiem. Mutes gļotādā un uz mēles balts aplikums, autiņu dermatīts. Pozitīvs sprandas stīvums, auskultatīvi dzirdami mitri trokšņi un palpējama palielināta akna.

Sākotnēji, laboratoriski konstatēta anēmija, paaugstināti iekaisuma rādītāji – C reaktīvais proteīns (CRO) 55,17mg/L, interleikīns 6 (IL-6) – 146 pg/ml, cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) - pleocitoze ar 69,1% mononukleārajām šūnām. Diagnostiskajos izmeklējumos konstatēta abpusēja pneimonija, hepatomegālija, splenomegālija. Pacienta CSŠ tika konstatēts pozitīvs citomegalovīrusa (CMV) dezoksiribonukleīnskābe (DNS), ko apstiprināja arī asins un urīna paraugā. Trīspadsmitajā stacionēšanas dienā laboratoriskajos izmeklējumos konstatētas pozitīvas cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) 1/2 antivielas un HIV1 antigēns (Ag). HIV diagnosticēšanas brīdī pacients bija dziļā imūnsupresijā ar T limfocītu (CD4) skaitu 22,75%, iegūta imūndeficīta sindroma (AIDS) stadijā. Dinamikā pacientam attīstījās tādas oportūnistiskās infekcijas (OI) kā *Pneumocystis carinii* pneimonija (PCP), ko apstiprināja pozitīvs *Pneumocystis carinii* DNS nazofaringeālajā uztriepē, kandidoze, konstatējot *Candida albicans* uzsējumā no mutes dobuma, fēcēm un pozitīvu *Candida albicans* antigēnu asinīs. Uzsējumā no auss izdalījumiem izauga *Pseudomona aeruginosa* baktērija. Klīniski *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vakcinācijas vietā attīstījās lokāla tuberkuloze (TB).

Atbilstoši infekcijas etioloģiskajam izsaucējam, pacients saņēma ārstēšanu ar antiretrovirālo terapiju (ART), Valganciklovīru, Ganciklovīru, *Foscarnet*, Trimetoprimu/Sulfametaksozolu, Flukanazolu, Ceftazidimu, Isoniazīdu, Etambutolu un Rifabutīnu. Kopumā pacienta ārstēšana stacionārā ilga septiņus mēnešus, tā ārstēšanā iesaistījās multidisciplināra ārstu komanda.

Atslēgas vārdi: HIV; AIDS; bērni; vertikāla transmisija; oportūnistiskās infekcijas.

ABSTRACT

The clinical case presents a five-month-old patient who was hospitalized in the Children's Clinical University Hospital on the fifth day of his illness with complaints of increased body temperature, cough and petechial rash in the neck area, which appeared four days before hospitalization.

Clinically, the patient's condition was difficult. The patient was drowsy, apathetic, with tachycardia, tachypnoea and blood oxygen (O₂) content of 88%. Physical examination showed a petechial rash on the neck, chest, arms, legs, and groin. A white plaque was observed in the oral mucosa and on the tongue. The patient also had diaper dermatitis, positive neck stiffness, moist murmurs heard on auscultation, and an enlarged liver was palpable.

Initially, laboratory tests revealed anemia, elevated inflammatory indicators – C reactive protein (CRO) 55.17mg/L, interleukin 6 (IL-6) - 146 pg/ml, and in the cerebrospinal fluid (CSF) - pleocytosis with 69.1% mononuclear cells. Diagnostic examinations revealed bilateral pneumonia, hepatomegaly, splenomegaly. Cytomegalovirus (CMV) deoxyribonucleic acid (DNA) was found positive in the CSF of the patient, and it was also confirmed in the blood and urine samples. On the thirteenth day of hospitalization, laboratory tests revealed positive human immunodeficiency virus (HIV) 1/2 antibodies and HIV1 antigen (Ag). At the time of HIV diagnosis, the patient was in deep immunosuppression with a T lymphocyte (CD4) count of 22.75%, in the stage of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In dynamics, the patient developed opportunistic infections (OI) such as *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) which was confirmed by positive *Pneumocystis carinii* DNA in nasopharyngeal swab, candidiasis - *Candida albicans* was detected in oral culture, feces and also positive *Candida albicans* antigen in blood. The bacterium *Pseudomonas aeruginosa* grew from ear secretions. Clinically, local tuberculosis (TB) developed at the site of *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccination.

According to the etiological agent of the infection, the patient was treated with antiretroviral therapy (ART), Valganciclovir, Ganciclovir, Trimethoprim/Sulfametaxazole, Foscarnet, Fluconazole, Ceftazidime, Isoniazid, Ethambutol and Rifabutin. In general, the patient's inpatient treatment lasted seven months, a multidisciplinary team of doctors was involved in patient's treatment.

Keywords: HIV; AIDS; children; vertical transmission; opportunistic infection.

SATURS

IEVADS	6
1. Literatūras apskats	8
1.1. Cilvēka imūndeficīta vīrusa evolūcija.....	8
1.2. Epidemioloģija	8
1.3. HIV klīniskā gaita	9
1.4. Biežākās oportūnistiskās infekcijas HIV pacientiem.....	10
1.4.1. Pneumocystis carini pneimonija.....	10
1.4.2. Rekurentas bakteriālas infekcijas	11
1.4.3. Citomegalovīrusa infekcija.....	11
1.4.4. Kandidoze.....	12
1.4.5. Lokāla tuberkuloze	12
1.5. HIV diagnostika	13
1.6. HIV klasifikācija	13
1.7. HIV ārstēšanas principi	14
1.8. Imunizācija.....	15
2. DARBA METODIKA UN IZMANTOTIE MATERIĀLI.....	16
3. KLĪNISKAIS GADĪJUMS.....	17
3.1. Anamnēze.....	17
3.1.1. Dzīves anamnēze.....	17
3.1.2. Grūtniecības anamnēze.....	18
3.2. Klīniskā gaita	18
3.2.1. Izmeklējumi.....	18
3.3. Meningīts.....	21

3.4. CMV infekcija.....	22
3.5. Vertikāli iegūta HIV infekcija.....	23
3.6. <i>Pneumocystis carinii</i> pneimonija.....	24
3.7. Mutes dobuma kandidoze	25
3.8. <i>Pseudomona aeruginosa</i> otīts.....	25
3.9. Enteropātija	26
3.10. Lokāla tuberkuloze	26
3.11. Slimības gaita	27
DISKUSIJA	31
SECINĀJUMI.....	33
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS.....	34
PIELIKUMS	Error! Bookmark not defined.

IEVADS

Ir panākts ievērojams progress HIV izskaušanā pediatriiskajā populācijā, tomēr bērnu HIV un AIDS globālais slogs joprojām ir izaicinājums veselības aprūpes darbiniekiem visā pasaulē [10].

Pasaulē, 2021. gadā, aptuveni 38,4 miljoni cilvēku dzīvoja ar HIV, no tiem 1,7 miljoni bija bērni, vecumā līdz 15 gadiem [18, 36]. Lielākā daļa bērnu HIV infekciju ieguvuši tieši vertikālās inficēšanās ceļā. Tāpēc HIV inficēto bērnu epidemioloģija ir cieši saistīta ar vertikālās inficēšanās preventīvajiem novēršanas pasākumiem, kas samazina inficēšanās iespēju līdz 1% [1, 10, 38].

Pēc Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) datiem, Latvijā pirmais, vertikālās transmisijas ceļā, diagnosticētais HIV gadījums bijis 1999. gadā. Kopumā līdz 2021. gadam Latvijā tie ir 88 gadījumi [31].

HIV infekcija ir cēlonis smagam, iegūtam imūndeficītam, tomēr klīniskā gaita bērnu populācijā var būt atšķirīga. Pēc literatūras datiem, zīdaiņiem, pirmajos dzīves mēnešos, HIV infekcija ar strauju, progresējošu gaitu līdz AIDS un OI pievienošanās ir salīdzinoši reta, 15 - 25% gadījumos, un tā raksturīga prenatali iegūtam HIV [19]. Šādu slimības gaitas modeli prezentē arī mūsu pacients, ar tādām OI kā diseminētu CMV infekciju, PCP, mutes dobuma kandidozi, *Pseudomona aeruginosa* otītu un lokālu TB.

CMV infekcija bērniem ar smagu imūndeficītu var attīstīt dzīvībai bīstamu klīnisko gaitu ar sarežģītu terapijas pielāgošanu, kas atspoguļots šajā klīniskajā gadījumā. Pacientam attīstoties diseminētai CMV infekcijai, tika skarta centrālā nervu sistēma (CNS), acis un gastrointestinālais trakts. Pēc literatūras datiem retināts ir biežākā CMV izpausme bērniem [12]. Un CMV ir viena no biežākajām OI, kas saistītas ar gastrointestinālo simptomātiku [2].

PCP veido aptuveni pusi no visiem AIDS definējošiem stāvokļiem, kas diagnosticēti pirmajā dzīves gadā, vidēji tai attīstoties 3 – 5 mēnešu vecumā [30]. Ārstētiem, imūnkompromitētiem pacientiem, mirstība no PCP svārstās no 5 – 40%, neārstētiem tuvu 100% [12].

Mutes dobuma kandidoze ir biežākā sēnīšu infekcija bērniem ar HIV. Smagas imūnsupresijas gadījumā infekcija var izplatīties uz barības vadu, izraisot tādus simptomus kā disfāģija un vemšana, šie simptomi mūsu pacientam tika novēroti jau no viena mēneša vecuma [19].

Lokālās TB attīstīšanās ir saistīta ar imūnās rekonstitūcijas sindromu (IRIS), ko raksturo atipiska iekaisīga slimība, kas attīstās pēc imūnās sistēmas atjaunošanās [3]. Mūsu pacientam uzsākot ART tika konstatēta augsta HIV ribonukleīnskābes (RNS) slodze un zems CD4 šūnu skaits, kas ir galvenie riska faktori IRIS attīstībai uzsākot ART [3].

Šis klīniskais gadījums parāda to, kādam, smagas klīniskās gaitas un komplikāciju riskam ir pakļauti bērni ar novēloti diagnosticētu, strauji noritošu, prenatāli iegūtu HIV infekciju. Lai gan BKUS pacienti ar nediagnosticētu HIV infekciju ir reti, šis gadījums parāda to, ka visiem pacientiem ar smagi noritošām infekcijām būtu jāveic HIV diagnostika.

Pētījuma mērķis. Izanalizēt slimības attīstību un tās gaitu, bērnam pirmajā dzīves gadā, ar vertikālā ceļā iegūtu cilvēka imūndeficīta vīrusu. Pēc klīniskā gadījuma analīzes, iegūto datus prezentēšana Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā, Rīgas Stradiņa universitātes, Rezidentūras studiju fakultāti beidzot, speciāli veidotai komisijai.

Pētījuma uzdevumi.

1. Apkopot un analizēt pacienta klīniskos, laboratoriskos un diagnostiskos izmeklējumu datus, reti sastopama, strauji noritoša cilvēka imūndeficīta vīrusa gadījumā.
2. Apkopot zinātniskās literatūras datus par vertikāli iegūtu cilvēka imūndeficīta vīrusu, tā norisi pediatrikajā populācijā un aprakstīt biežāk sastopamās OI.
3. Sniegt priekšlikumus savlaicīgai HIV infekcijas diagnostikai.

Hipotēze. Novēloti diagnosticēta HIV infekcija bērniem un neuzsākta ART attīsta smagu iegūtu imūndeficītu, kas pakļauj riskam iegūt smagas, dzīvību apdraudošas, grūti un ilgstoši ārstējamas OI.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Cilvēka imūndeficīta vīrusa evolūcija

HIV, kuru, balstoties uz ģenētiskajām atšķirībām, iedala divos tipos (HIV-1 un HIV-2) pieder pie cilvēka *Retroviridae* dzimtas, *Orthoretrovirinae* apakšdzimtas un *Lentivirus* ģints. Arī pērtiķu imūndeficīta vīruss (*simian immunodeficiency virus* - SIV) pieder *Lentivirus* ģintij [9]. Tiek uzskatīts, ka HIV izcelšanās vieta ir Austrumāfrika, no 1910. – 1950. gadam, kad tas starpsugu transmisijas rezultātā attīstījies no šimpanzes SIV prekursora, cilvēkam inficējoties ar SIV slimas šimpanzes asinīm [7, 17].

HIV-1 cēlies no SIV inficētām šimpanzēm un gorillām, savukārt HIV-2 no SIV inficētiem mērkaķiem, ko dēvē par *Sooty mangabey* [9].

1981. gadā tika atklāts AIDS. Tas notika pēc tam, kad Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) pieci homoseksuāli orientēti vīrieši saslima ar *Pneumocystis carinii* pneimoniju, kura turpmāk tika diagnosticēta ne tikai homoseksuāli orientētiem vīriešiem, bet arī hemofīlijas slimniekiem un cilvēkiem, kuriem veikta hemotransfūzija. Tikai 1983. gadā HIV tika izdalīts no kāda AIDS pacienta audiem [3].

1985. gadā tika izstrādāts HIV seroloģiskais tests antivielu noteikšanai. Un jau 1987. gadā parādījās pirmie pretvīrusa medikamenti, kombinētā ART tiek lietota no 1996. gada. Neskatoties uz to, ka šo infekciju nebija iespējams izārstēt, slimības dabiskā gaita tika būtiski mainīta, pagarinot HIV inficēto cilvēku dzīves ilgumu, tuvu vispārējās populācijas dzīves ilgumam [29].

1.2. Epidemioloģija

Ir panākts ievērojams progress HIV izskaušanā pediatrikajā populācijā, tomēr bērnu HIV un AIDS globālais slogs joprojām ir izaicinājums veselības aprūpes darbiniekiem visā pasaulē, īpaši valstīs ar ierobežotiem resursiem [10].

Pasaulē, 2021. gadā, aptuveni 38,4 miljoni cilvēku dzīvoja ar HIV, no tiem 1,7 miljoni bija bērni, vecumā līdz 15 gadiem [18, 36]. Aptuveni 90% no šiem bērniem dzīvo valstīs ar ierobežotiem resursiem. Lielākā daļa bērnu HIV infekciju ieguvuši tieši vertikālās inficēšanās ceļā (transmisija no mātes bērnam) – grūtniecības, dzemdību vai zīdīšanas laikā. Tāpēc HIV inficēto bērnu epidemioloģija ir cieši saistīta ar vertikālās inficēšanās preventīvajiem novēršanas pasākumiem [10].

Resursiem bagātās valstīs kā ASV un citās, kur darbojas HIV vertikālās inficēšanās novēršanas preventīvie pasākumi, ir būtiski samazinājies to HIV inficēto bērnu skaits, kas jaunāki par 13 gadiem [10]. Preventīvie pasākumi ietver visu grūtnieču skrīningu uz HIV infekciju, HIV inficētu grūtnieču ārstēšanu ar ART, profilaktisku ART uzsākšanu zīdaiņiem uzreiz pēc dzemdībām, dzemdību atrisināšanu ar ķeizargriezienu un zīdīšanas aizstāšanu ar mākslīgo piena maisījumu [33].

Ievērojot šos preventīvos pasākumus, pēc ASV datiem, vertikāla HIV inficēšanās iespēja samazinās līdz 1% [38]. Apvienotajā Karalistē un Īrijā inficēšanās samazinājusies zem 0,5% [1].

Pēc SPKC datiem, Latvijā HIV/AIDS gadījumu reģistrēšana uzsākta 1987. gadā. Līdz deviņdesmito gadu vidum galvenais infekcijas izplatīšanās ceļš bija dzimumkontakta ceļš. No 1997. gada novēroja strauju HIV izplatību intravenozo narkotiku lietotāju vidū [31].

Pirmais, vertikālās transmisijas ceļā, diagnosticētais HIV gadījums bijis 1999. gadā. Kopumā līdz 2021. gadam Latvijā tie ir 88 gadījumi [31].

Pēc 2021. gada datiem, kopējais reģistrēto HIV slimnieku skaits Latvijā ir 8433, no tiem 2223 personas AIDS stadijā. SPKC dati atspoguļo tikai reģistrēto HIV/AIDS gadījumu skaitu [31].

1.3.HIV klīniskā gaita

HIV inficētām personām, vīruss ir atrodams asinīs, spermā, taisnās zarnas šķidrums, maksts šķidrums un mātes pienā. Vīrusa pārnese notiek seksuālā kontakta ceļā, koplietojot inficētas adatas un vertikālā ceļā – bērnam inficējoties dzemdē, dzemdību laikā vai krūts barošanas laikā. Pēc inficēšanās vīruss migrē uz reģionālajiem limfmezgliem, kur tas replicējas un izplatās pa visiem limfoidajiem audiem organismā. Aptuveni 2 nedēļas pēc inficēšanās, asinīs nosakāmā vīrusa slodze ir ļoti augsta [33].

Ir aprakstīti trīs klīniskās gaitas modeļi bērniem ar vertikāli iegūtu HIV infekciju. Aptuveni 15 - 25% HIV inficētiem zīdaiņiem, jau pirmajos dzīves mēnešos, attīstās strauji progresējoša slimības gaita līdz AIDS un klīniskajiem simptomiem, neārstējot, ar dzīvildzi no 6 - 9 mēnešiem. Šādas gaitas modelis raksturīgs prenatāli iegūtas HIV infekcijas gadījumā, par ko liecina agrīni, jau pirmajās 48 dzīves stundās, nosakāma vīrusa slodze asinīs. Šajā gadījumā vīrusa slodzes straujš pieaugums turpinās līdz trīs mēnešu vecumam, tai augstai saglabājoties vismaz divus gadus [19].

Sešdesmit līdz 80% jaundzimušo HIV infekcija progresē daudz lēnāk, neārstētiem ar dzīvildzi līdz 6 gadu vecumam, kas ir otrais klīniskās gaitas modelis. Šiem bērniem pirmajās dzīves nedēļās HIV RNS asinīs nav nosakāms, kas norāda uz to, ka šie bērni ir inficējušies dzemdību laikā. Šajā gadījumā vīrusa slodze strauji pieaug, maksimumu sasniedzot divu līdz trīs mēnešu vecumā, un tad līdz divu gadu vecumam tā samazinās, līdz ar to pirmās klīniskās izpausmes attīstās daudz vēlāk [19].

Mazāk kā 5% perinatāli inficēto bērnu, attīstās trešais klīniskās gaitas modelis. Šiem bērniem vairāk kā astoņus gadus nenotiek vīrusa progresēšana, vīrusa slodze ir zema, asinīs nenosakāma un CD4 šūnu skaits normas robežās. Šādu gaitu nosaka saimnieka humorālā imunitāte, dažādi ģenētiskie faktori un paša vīrusa gēnu defekti [19].

Klīniskās izpausmes, HIV inficētiem zīdaiņiem un bērniem, bieži vien ir nespecifiskas. Agrīnas pazīmes var būt limfadenopātija, hepatosplenomegālija, neprecizēts drudzis, attīstības aizture, mutes dobuma un autiņu rajona kandidoze, biežas caurejas epizodes, CNS izpausmes (hiperrefleksija, hipertoniya, psihomotorās attīstības aizture), atkārtotas bakteriālas infekcijas un pie attiecīgās HIV stadijas OI pievienošanās [15].

HIV vēlīno stadiju sauc par AIDS. To raksturo CD4 šūnu skaita samazināšanās ≤ 200 šūnas/mikroL un OI pievienošanās [21].

1.4. Biežākās oportūnistiskās infekcijas HIV pacientiem

Biežākās AIDS definējošās OI, ASV dzīvojošiem bērniem ar vertikāli iegūtu HIV infekciju, ir PCP, rekurentas bakteriālas infekcijas, barības vada kandidoze, HIV encefalopātija, CMV izraisīta pneimonija, kolīts, encefalīts un retinīts [12].

1.4.1. *Pneumocystis carinii* pneimonija

PCP veido aptuveni pusi no visiem AIDS definējošiem stāvokļiem, kas diagnosticēti pirmajā dzīves gadā, vidēji tai attīstoties 3 – 5 mēnešu vecumā [30]. Vecākiem bērniem un pieaugušajiem PCP parasti attīstās ja CD4 šūnu skaits ir <200 šūnām/mikroL, vai CD4 $<15\%$. Zīdaiņiem PCP var attīstīties arī ja CD4 šūnu skaits ir >200 šūnām/mikroL [12].

Slimības sākumā simptomi var būt nespecifiski - mazproduktīvs klepus, aizdusa, slikta apetīte, šķidra vēdera izeja un svara zudums. PCP progresējot attīstās drudzis, tahipnoja, progresējošs elpas trūkums. Pat pie smagas klīniskās gaitas un hipoksēmijas auskultatīvā atradne var būt bez patoloģijas. HIV inficētiem bērniem ar PCP, savā starpā

raksturojošie klīniskie kritēriji ir vecums <6 mēnešiem, elpošanas frekvence ≥ 60 reizēm minūtē, asins piesātinājums ar skābekli (SpO₂) <92% un nav vemšanas [8].

PCP diagnostika balstās uz radioloģisko izmeklējumu datiem, krūškurvja rentgenogrammā (RTG) redzams abpusējs perihilāri intersticiāls infiltrāts, nepieciešamības gadījumā papildus var veikt datortomogrāfijas (DT) izmeklējumu. Pašu diagnozi apstiprina laboratoriskā izmeklēšana, kas ietver plaušu šķidruma vai audu mikroskopiju, vai nazofaringeālajā iztriepē, ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), noteikta *Pneumocystis carinii* DNS [12].

Ārstētiem, imūnkompromitētiem pacientiem, mirstība no PCP svārstās no 5 – 40%, neārstētiem tuvu 100% [12]. Lai novērstu saslimstību un mirstību no PCP, HIV inficētiem pacientiem ar imūnsupresiju ir nepieciešama PCP profilakse ar Trimetoprimu/Sulfametoksazolu (TMP/SMX) [20].

1.4.2. Rekurentas bakteriālas infekcijas

Rekurentas bakteriālas infekcijas bieži novērojamas bērniem ar HIV infekciju. Biežākie bakteriālo infekciju ierosinātāji ir *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* sugas, *Staphylococcus aureus* un *Haemophilus influenzae* b tips. *Pseudomonas* infekcija biežāk attīstās pacientiem ar dziļu imūnsupresiju [12].

1.4.3. Citomegalovīrusa infekcija

CMV ir DNS saturošs *Herpesviridae* dzimtas vīruss, kas plaši sastopams sabiedrībā [3, 22]. Bērns ar CMV var inficēties intrauterīni, dzemdību laikā vai pēcdzemdību periodā ar mātes pienu, siekalām, urīnu un ģenitālo sekrētu, kas ir galvenais inficēšanās veids pusaudžu populācijā [13].

Lielākajai daļai bērnu, bez imūnās sistēmas traucējumiem, infekcija ir asimptomātiska, vai vērojami infekciozajai mononukleozei līdzīgā sindroma izpausmes ar drudzi un hepatītu. Savukārt imūnkompromitētiem pacientiem CMV var izraisīt dažādas klīniskās izpausmes, tostarp drudzi, leukopēniju, hepatītu, kolītu, pneimonītu, ezofagītu, gastrītu un retinītu [3, 12, 22].

CMV retinīts ir biežākā CMV izpausme bērniem ar HIV infekciju. Kopš kombinētas ART ēras, retinītu sastop reti, tas galvenokārt attīstās bērniem ar smagu imūnsupresiju. CMV retinīta galvenā komplikācija ir pilnīgs redzes zudums. Klīniski retinīts var izpausties kā

redzes izmaiņa, neskaidra redze vai arī var noritēt asimptomātiski, tāpēc bērniem ar HIV infekciju nepieciešama regulāra acu funduskopiska izmeklēšana [12, 13].

Bērniem ar ekstraokulāro CMV infekciju, sākotnēji klīniskie simptomi ir nespecifiski – drudzis, slikta svara dinamika, attīstības aizture, laboratoriski anēmija, trombocitopēnija, paaugstināta laktātdehidrogenāze [13].

Gastrointestinālās izpausmes ir kolīts, kam raksturīgas sāpes vēderā un hematohezijs, mutes gļotādas, barības vada čūlas, gastrīts, holangīts un hepatīts [13].

Centrālās nervu sistēmas izpausmes ir subakūta encefalopātija, mielīts un poliradikulopātija. Encefalītu grūti atdiferencēt no HIV demences, kas var izpausties ar apjukumu un dezorientāciju, iesaistoties kortikālajām struktūrām [14].

Zīdaiņiem un bērniem ar retinītu vai diseminētu CMV infekciju, pirmās izvēles medikaments ir intravenozi (i/v) ievadāmais Ganciklovirs. Perorāli (p/o) lietojamo Valgancikloviru izmanto pieaugušo retinīta ārstēšanā, vai bērniem ar ķermeņa masu, kas pieļauj pieaugušā devu. Tas labi uzsūcas kuņģā – zarnu traktā, tālāk zarnās un aknās metabolizējas par Gancikloviru. Ganciklovira rezistences gadījumā, kā alternatīvs medikaments ir i/v Foskarnets. Kombinētu terapiju ar Gancikloviru un Foskarnetu lieto pacientiem, kuriem monoterapija nav efektīva [14].

1.4.4. Kandidoze

Mutes dobuma kandidoze ir biežākā sēnīšu infekcija bērniem ar HIV infekciju. Smagas imūnsupresijas gadījumā infekcija var izplatīties uz barības vadu, izraisot tādus simptomus kā disfāģiju, vemšanu un drudzi. Ārstēšana ar p/o Flukanazolu 7 - 14 dienas, parasti izraisa ātru klīnisko simptomu uzlabošanos [19].

1.4.5. Lokāla tuberkuloze

Pēc pētījuma datiem, HIV inficētiem bērniem, kas pēc dzimšanas saņēmuši BCG vakcīnu, uzsākot ART, ir palielināts risks nozīmīgu BCG komplikāciju attīstībai. Ir noskaidrots, ka šīs komplikācijas ir saistītas ar IRIS, kas attīstās, ja ART uzsākšanas brīdī pacientam ir augsta HIV vīrusa slodze un zems CD4 šūnu skaits. Šī lokālā iekaisuma reakcija attīstās vidēji mēnesi pēc ART uzsākšanas, kad vērojama imūnās sistēmas atjaunošanās. Klīniski vērojama vakcinācijas vietas izčūlošanās, paduses limfadenopātija, limfmezglu abscedēšanās, to ruptūra, smagākos gadījumos diseminēta TB infekcija [3, 27].

1.5.HIV diagnostika

Laicīga HIV infekcijas diagnostika pediatrikajā populācijā ir ļoti svarīga, jo vēlīna ART uzsākšana palielina risku straujai slimības progresijai, OI attīstībai un mirstībai [11].

Bērniem līdz 18 mēnešu vecumam diagnostikā tiek izmantots HIV molekulārais tests [11]. Pozitīvs antivielu tests, šajā vecumā, neapstiprina HIV infekciju bērnam, jo zināms, ka mātes HIV antivielas šķērso placentas barjeru. Šajā gadījumā, tas norāda uz HIV infekciju mātei un risku, būt inficētam bērnam [3].

Pēc SPKC vadlīnijām, Latvijā, bērniem līdz 18 mēnešu vecumam nosaka HIV RNS. Ja bērns inficējies intrauterīni, vīrusa slodze nosakāma uzreiz pēc dzemdībām. Bet, ja bērns inficēts dzemdību vai zīdīšanas laikā, tad vīrusa slodze asinīs nosakāma pēc 1 - 2 nedēļām. Diagnozi apstiprina divi pozitīvi HIV RNS testi divos atsevišķos paraugos, tos veic 1 - 2 mēnešu vecumā un 4 - 6 mēnešu vecumā [3].

Pēc ministru kabineta noteikumiem (MK) grūtniecei, kas stājusies uzskaitē, 8 – 12 grūtniecības nedēļā, tiek pārbaudītas dažādas infekciju slimības, tai skaitā HIV, nosakot HIV 1/2 antivielas. Ja tās ir negatīvas, HIV infekcija atkārtoti netiek testēta. Bet ja dzemdētājai, grūtniecības laikā, nav noteiktas HIV 1/2 antivielas, tās nosaka dzemdību iestādē. Pozitīvu HIV 1/2 antivielu gadījumā, jaundzimušajam 48 stundu laikā pēc dzimšanas tiek veikts HIV RNS tests [24].

1.6.HIV klasifikācija

Pediatrikajā populācijā, laboratoriski apstiprinātai HIV infekcijai, HIV stadiju nosaka pēc klīniskajām izpausmēm un vecumam atbilstošā imunoloģiskā stāvokļa (CD4 šūnu skaita) [3, 39].

Klīniskās izpausmes iedala kategorijās, ko apzīmē ar burtiem N (nav izteiktu simptomu), A (viegla simptomātika), B (vidēji izteikta simptomātika, piemērojama, ja ir minētie simptomi, ja pacientam nav A vai C kategoriju simptomi) un C (smaga simptomātika) (sk. 1. pielikums) [3].

Pēc efektīvas ART, atjaunojoties imūnās sistēmas spējām un mazinoties vīrusa slodzei, klīniskā stadija var mainīties. To parasti izvērtē ne ātrāk, kā 24 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas [39].

HIV patogēnēze lielā mērā saistīta ar CD4 šūnu samazināšanos. HIV inficēto personu imūndeficīta smagumu vērtē pēc CD4 šūnu skaita, ko laboratoriski iespējams noteikt absolūtos skaitļos vai procentos. Vesela bērna CD4 šūnu skaits ir lielāks nekā veseram

pieaugušajam, vidēji 6 gadu vecumā šī atšķirība izlīdzinās. Šī atšķirība izteiktāka ir nosakot tieši absolūto CD4 skaitu, tāpēc, HIV inficētiem bērniem, līdz piecu gadu vecumam, CD4 nosaka procentos (sk. 2.pielikums) [3, 39].

HIV/AIDS klīnisko stadiju iedalījums (sk. 3. pielikums) [3].

1.7.HIV ārstēšanas principi

HIV infekcijas ārstēšana ir ievērojami samazinājusi inficēto cilvēku mirstību un uzlabojusi to dzīves kvalitāti [21]. Pēc ASV un Pasaules Veselības organizācijas (PVO) vadlīnijām, ART jāuzsāk visiem HIV inficētiem cilvēkiem, neatkarīgi no to klīniskā, imunoloģiskā, vai virusuģiskā stāvokļa [33]. Terapijas divi galvenie mērķi ir, atjaunot imunoloģisko funkciju, palielinot CD4 šūnu skaitu, kas samazina risku OI un ļaundabīgajiem audzējiem. Otrs mērķis ir samazināt vīrusa slodzi asinīs un citos ķermeņa šķidrums, mazinot riskus citu inficēšanai [21, 33].

Šobrīd ar pieejamajiem medikamentiem, nav iespējams pilnībā izārstēt HIV infekciju, tomēr var panākt ilgstošu vīrusa replikācijas apturēšanu [21]. Ņemot vērā, ka HIV ir augsts mutāciju risks, kas attīsta zāļu rezistenci, terapijas shēma parasti ietver vismaz divu medikamentu kombināciju ar dažādiem darbības mehānismiem. Uzsākot ART, vīrusa slodze laboratoriski tiek noteikta 2 - 4 nedēļas pēc uzsāktās terapijas, turpinot to kontrolēt reizi 3 – 4 mēnešos. Panākot HIV latentu stāvokli, ART pārtraukšanas gadījumā virēmija atjaunojas, kas nozīmē, ka ar šobrīd pieejamo ārstēšanu, HIV terapija ir jālieto visas dzīves garumā [33].

ART medikamenti tiek iedalīti piecās dažādās klasēs, katra klase ar savu specifisko darbības mehānismu. Ārstēšanas shēma, ko pielieto bērnu ārstēšanā, ir atkarīga no bērna vecuma, bet klasiski tā ietver divus medikamentus no nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) un vienu medikamentu no citas klases [33].

ART biežākās blakusparādības ir saistītas ar kuņģa – zarnu trakta traucējumiem, hematoloģisko toksicitāti, kas izpaužas kā anēmija un neitropēnija, paaugstinātiem aknu enzīmiem un dislipidēmiju, paaugstinot triglicerīdus un zema blīvuma holesterīnu. Retāk novēro glikozes tolerances traucējumus un lipodistrofiju. Savstarpēja zāļu mijiedarbība var attīstīt nieru darbības traucējumus un samazināt kaulu minerālo blīvumu. NRTI ir zema afinitāte pret cilvēka mitohondriālo DNS polimerāzi, kas var attīstīt mitohondriju toksiskumu, izraisot laktācidozi, kas ir reta, bet potenciāli letāla komplikācija [33]. Pirmajās ārstēšanas nedēļās ar ART, atjaunojoties imūnajai sistēmai, pastāv risks attīstīties atipiskai infekcijas slimībai, piemēram TB, to sauc par imūnās rekonstitūcijas sindromu jeb

IRIS. IRIS attīstības riska faktori ir ART uzsākšana laikā konstatēta augsta HIV RNS slodze un zems CD4 šūnu skaits [3, 33].

1.8. Imunizācija

Inaktivētās vakcīnas ir drošas un tiek rekomendētas visiem bērniem ar HIV. Vakcinācija ar dzīvām novājinātām vakcīnām ir atkarīga no bērna imūnās sistēmas un konkrētās vakcīnas. Dzīvi novājinātās vakcīnas nav ieteicamas bērniem ar smagu imūnsupresiju, ko definē kā CD4 šūnu procentuālais skaits, kas mazāks par 15%, jebkurā vecumā, vai CD4 šūnu skaits mazāks par 200 šūnām/mikroL, bērniem, kas vecāki par pieciem gadiem. Ja sešu mēnešu periodā CD4 šūnu skaits ir >15%, vai 200 šūnām/mikroL, tad vakcinācija ar Rotavīrusa, Masalu – Masaliņu – Epidēmiskā parotīta un *Varicella* – *Zoster* vakcīnu tiek rekomendēta. BCG vakcīna ir kontrindicēta visiem HIV slimniekiem [16, 33].

2. DARBA METODIKA UN IZMANTOTIE MATERIĀLI

Kvalitatīva metode. Klīniskā gadījuma retrospektīva analīze un literatūras apskats. Klīniskajā gadījumā tika izmantoti viena pacienta dati, kas iegūti no BKUS elektroniskās pacienta slimības vēstures *Andromed* datu bāzē. Klīniskais gadījums izstrādāts neatklājot pacienta identitāti un ievērojot konfidencialitāti.

Literatūras apskatam izmantotas medicīniskās datubāzes – *PubMed*, *ScienceDirect*, *UpToDate*, *ClinicalKey*, *AccessMedicine*, Latvijas un citu valstu nacionālās vadlīnijas un dažādu veselības organizāciju dati (ECDC, CDC, WHO, SPKC).

Informācija tika meklēta pēc atslēgas vārdiem “HIV children”, “AIDS children”, “Vertical transmission”, “Opportunistic infections”, “HIV epidemiology”.

Iegūtie dati tika apkopoti *Microsoft Office Word*, *PowerPoint* un *Excel 2016* programmā. Izstrādātais pētnieciskais darbs tiks uzglabāts Rīgas Stradiņa universitātes institucionālajā atvērtās piekļuves e-resursu repozitorijā.

3. KLĪNISKAIS GADĪJUMS

3.1. Anamnēze

Piecus mēnešus vecs zēns, piektajā slimības dienā, ar pārvedumu no reģionālās slimnīcas, pirmo reizi tika stacionēts Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā ar sūdzībām par paaugstinātu ķermeņa temperatūru, klepu un petehiāliem izsitumiem kakla rajonā, kas parādījušies pirms četrām dienām.

Pirmreizējā apskatē, bērna vispārējais stāvoklis grūts. Bērns bija miegains un apātisks. Ķermeņa temperatūra 37,8 grādi pēc celsija, rekapilarizācijas laiks (RL) 2 sekundes. Asins skābekļa piesātinājums (SpO₂) bez papildus O₂ padeves, elpojot istabas gaisu 88%. Elpošana paātrināta, ar elpošanas frekvenci (EF) 60 reizes minūtē, abpusēji, auskultatīvi plaušās bija dzirdami mitri trokšņi. Sirdsdarbība ritmiska, paātrināta ar sirdsdarbības frekvenci (SF) 160 reizes minūtē, toņi skaidri. Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (SIRS) pozitīvs. Uz kakla, krūšu kurvja, nedaudz uz rokām, kājām un cirkšņiem redzami petehiāli izsitumi. Mutes gļotāda un mēle ar baltu aplikumu, autiņu dermatīts. Adu turgors samazināts. Vēders palielināts apjomā, palpējama apakšējā aknu mala 2 cm zem ribu loka, liesas pols nepalpējams. Bērns gulēja uz sāniem ar atmetu galvu, bija pozitīvs sprandas stīvums, zīlītes šauras, vienādas, uz gaismu reaģēja, skatienu fiksēja periodiski.

Pacientu tālākai ārstēšanai un novērošanai stacionēja intensīvās terapijas nodaļā (ITN).

3.1.1. Dzīves anamnēze

Bērns dzimis mātei no pirmās grūtniecības, pirmajām dzemdībām 39. gestācijas nedēļā, dabīgās dzemdībās, ar dzimšanas svaru 2800 g, dzimis zaļos auglūdeņos. Pēc dzimšanas bērns vakcinēts ar BCG un 2 mēnešu vecumā saņēmis kombinēto vakcīnu, pēc valsts imunizācijas kalendāra, kas ietver - difteriju, stinguma krampjus, garo klepu, poliomiēlītu, b tipa *Haemophilus influenzae*, B hepatītu, pneimokoku un vakcīnu pret rota vīrusu.

Uzreiz pēc dzimšanas, līdz pusotra mēneša vecumam barots ar krūti. Mēneša vecumā, pēc barošanas, bērnam parādījušās vemšanas epizodes, tām turpinoties, krūts barošana pārtraukta, to aizvietojo ar mākslīgo piena maisījumu (MPM). Vemšana

turpinājusies arī pēc MPM, tāpēc tie bieži mainīti. Bērnā visu šo laiku bija arī balts aplikums mutes gļotādā.

Četrus mēnešu vecumā bērns akūti saslima un pirmo reizi tika stacionēts reģionālajā slimnīcā, ar sūdzībām par klepu, febrilu temperatūru un hemorāģiskiem izsitumiem uz ādas. Stacionārā ārstējies vienu mēnesi. Saņēmis plaša spektra antibakteriālo terapiju ar Cefuroksīmu, Cefotaksīmu, Vankomicīnu, Meropenēmu un Klaritromicīnu. Diagnoze izrakstoties – Sepse, trombocitopēnija, enterīts, labās puses pneimonija. Trīs dienas pēc izrakstīšanas no stacionāra, veselības stāvoklis pasliktinājās, klīniskie simptomi atjaunojās, parādījās petehiāli izsitumi. Māte ar bērnu atkārtoti vērsusies pēc palīdzības reģionālajā slimnīcā.

3.1.2. Grūtniecības anamnēze

Bērna māte laicīgi stājusies grūtniecības uzskaitē, veikti visi skrīninga izmeklējumi. Pirmajā grūtniecības trimestrī veiktais infekciju skrīnings bija negatīvs.

Pēc piektā grūtniecības mēneša, māte piecas reizes ārstējusies reģionālajā slimnīcā ar dažādām infekcijas slimībām, tai skaitā urīnceļu infekciju, neskaidru drudzi, stomatītu un gastroenterītu, kas noritējis ar izteiktu caureju. Biežo infekciju cēlonis sīkāk netika izmeklēts.

3.2. Klīniskā gaita

Atrodies ITN bērna vispārējais stāvoklis saglabājās grūts, hemodinamiski stabils. Mikrocirkulācija netraucēta, ķermeņa temperatūra 36,6 grādi pēc celsija. Saglabājās meningeālā poza un pozitīvi meningeālie simptomi. EF 50 reizes minūtē. Elpojot istabas gaisu SpO₂ 79%, ar O₂ padevi, 5 L/min, SpO₂ 100%. Uzsākot augstas plūsmas skābekļa padevi (HFNC) 10 litri minūtē ar ieelpas skābekļa frakciju (FiO₂) 0,4, uz tā fona EF mazinājās līdz 44 reizēm minūtē.

Trešajā dienā pēc stacionēšanas, tālākai ārstēšanai un izmeklēšanai, bērns tika pārvests uz infekcijas nodaļu.

3.2.1. Izmeklējumi

Pirmajās stacionēšanas dienās, laboratoriskie analīžu rezultāti uzrādīja anēmiju, trombocitopēniju (sk. 3.1. tabula), paaugstinātus iekaisuma rādītājus, laktātdehidrogenāzi

(LDH) un koagulogrammā samazinātu fibrinogēnu (sk. 3.2. tabula). Asins gāzu analīzēs vērojama respiratora acidoze un hiperoksija, kas liecināja par hiperventilāciju (sk. 3.3. tabula). CSŠ klīniskās analīzes uzrādīja pleocitozi ar mononukleāro šūnu pārsvaru – 69,1% (sk. 3.4. tabula).

Diagnostiskajos izmeklējumos konstatēta abpusēja pneimonija, hepatomegālija, splenomegālija.

3.1. tabula

Pilna asins aina

Analīzes nosaukums	Rezultāts		Referentais intervāls
	29.11.19	02.12.19	
Datums	29.11.19	02.12.19	
WBC – Leikocītu skaits, $\times 10^3$ uL	12,99	8,24	6,51 – 13,32
NEUT – Neitrofilie leikocīti, %	65,7	57,4	10,9 – 47,8
NEUT – Neitrofilie leikocīti, 10×10^3 uL	8,54	4,73	0,97 – 5,45
LYMPH – Limfocīti, %	26,7	32,0	40,7 – 83,7
LYMPH – Limfocīti, 10×10^3 uL	3,47	2,64	2,45 – 8,89
MONO – Monocīti, %	7,3	7,8	3,8 – 13,4
MONO – Monocīti, 10×10^3 uL	0,95	0,64	0,28 – 1,07
EO – Eozinofīlie, %	0,1	2,7	0 – 4
EO – Eozinofīlie, 10×10^3 uL	0,01	0,22	0,03 – 0,61
BASO – Bazofīlie, %	0,2	0,1	0 – 1
BASO – Bazofīlie, 10×10^3 uL	0,02	0,01	0,01 – 0,06
IG – Nenobriedušie granulocīti, %	1,2	0,6	0 – 0,5
IG – Nenobriedušie granulocīti, 10×10^3 uL	0,15	0,05	0 – 0,06
NRBC – Kodolsaturošie eritrocīti, %	0,2	0,1	0-0
RBC – Eritrocītu skaits, $\times 10^6$ uL	3,57	3,03	3,43 – 4,8
HGB – Hemoglobīns, g/dL	7,5	6,4	9,6 – 12,4
HCT – Hematokrīts, %	24,8	21,3	28,6 – 37,2
MHC – Vidējais hemaglobīna saturs, pg	21,0	21,1	24,4 – 28,9
MCHC – vidējā hemaglobīna konc. eritrocītos, g/dL	30,2	30,0	31,9 – 34,4
MCV – vidējais eritrocītu tilpums, fL	69,5	70,3	74,1 – 87,5
PLT – Trombocītu skaits, $\times 10^3$ uL	234	68	244 - 529

3.2. tabula

Bioķīmiskie, hormonu un koaguloģiskie izmeklējumi

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais intervāls
C – reaktīvais proteīns (CRO), mg/L	51,17	0 – 2,8
Bilirubīns - kopējais, umol/L	5,07	0 – 21
Bilirubīns – tiešais, umol/L	4,48	0 – 5
Alanīnaminotransferāze, U/L	12,66	0 – 60
Glikoze	5,14	3,33 – 5,55
Laktātdehidrogenāze – LDH	728	120 - 300
Feritīns, ng/ml	1694	20 – 200
Interleikīns 6 (IL-6), pg/ml	146	0 – 5,9
Protrombīns, %	112,1	76,6 – 116,2
INR	0,95	0,8 – 1,2
Fibrinogēns, g/L	1,56	1,7 – 4,2
APTL, s	41,2	24 - 43

3.3. tabula

Asins gāzes, pH

Analīzes nosaukums	Rezultāts				Referentais intervāls
	29.11.19	30.11.19	01.01.20	02.01.20	
Datums	29.11.19	30.11.19	01.01.20	02.01.20	
Ph	7,431	7,374	7,372	7,345	7,38 – 7,45
pCO ₂ , mm/Hg	39,1	42,8	46,4	59,8	27 – 39,8
pO ₂ , mm/Hg	147,5	88,8	64,4	52,2	71 - 104
HCO ₃ – act, mmol/L	25,4	24,4	26,3	31,9	19,8 – 24,2
HCO ₃ – std, mmol/L	25,5	23,7	25,2	29,0	19,8 – 24,2
BE (B), mmol/L	1,1	-0,9	0,9	5,3	-5 - 5
Glikoze, mmol/L	5,5	5,4	-	4,6	3,33 – 5,55
Laktāts, mmol/L	1,01	-	-	-	1,1 – 2,3

3.4. tabula

Cerebrospinālā šķidrums klīniskā analīze

Analīzes nosaukums	Rezultāts		Referentais intervāls
	30.11.19	02.12.19	
Datums	30.11.19	02.12.19	
WBC-BF- leikocītu skaits, x1/uL	139	22	0 - 7
RBC-BF – eritrocītu skaits, x10 ³ /uL	115	5	0 - 5
MN – mononukleāru šūnu skaits, x1/uL	96	18	0 – 25,4
MN - %, mononukleāru šūnu procentuālā daļa, %	69,1	81,8	0 - 94
PMN- polimorfīnukleāru šūnu skaits, x1/uL	43	4	0 – 0,42
PMN% - polimorfīnukleāru šūnu procentuālā daļa, %	30,9	18,2	0 - 6
Kopējais olbaltums, g/L	1,47	0,49	0,15 – 0,5
Glikoze, mmol/L	2,75	2,65	2,5 – 4,5

Pēc klīniskajiem, laboratoriskajiem un diagnostiskajiem izmeklējumu rezultātiem, pacientam diagnosticēta sepse, abpusēja, neprecizēta pneimonija, neprecizēta anēmija un neprecizēts meningīts.

Tika uzsākta plaša spektra i/v antibakteriālā terapija ar Ceftazidīmu un Gentamicīnu, veikta eritrocītu masas transfūzija un nodrošināta enterālā barošana ar MPM.

3.5. Meningīts

Pēc uzsāktās ārstēšanas bērns dinamikā kļuva nedaudz aktīvāks, vairāk laiku pavadīja nomodā un izrādīja interesi par apkārtni, tomēr saglabājās pozitīvi meningeālie simptomi, gulēšana ar atmetu galvu. Turpinājās tahipnoja, tahikardija un nepieciešamība pēc O2 terapijas.

Sākotnēji iegūtais CSŠ tika nosūtīts papildus izmeklēšanai dažādu vīrusu DNS/RNS noteikšanai, sestajā stacionēšanas dienā tika iegūti analīžu rezultāti, kuros konstatēts pozitīvs CMV un Epšteina Barra vīrusa (EBV) DNS (sk. 3.5. tabula). CSŠ mikrobioloģiskais uzsējums bija negatīvs.

3.5. tabula

Vīrusu DNS/RNS noteikšana CSŠ

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Testēšanas metodika
Citomegalovīrusa DNS	Pozitīvs	Polimerāzes ķēdes reakcija reālajā laikā (PQR - RL)
Epšteina Barra vīrusa DNS	Pozitīvs	PQR - RL
Enterovīrusa RNS	Negatīvs	PQR - RL
Herpes simplex vīrusa (HSV) DNS	Negatīvs	PQR - RL
Varicella Zoster vīrusa (VZV) DNS	Negatīvs	PQR - RL

Veikta vīrusu imūnglobulīna M un G (IgM, IgG) antivielu noteikšana asinīs, iegūtie rezultāti uzrādīja pozitīvas CMV IgM, bet veicot apstiprinošo IgM western blot (WB) testu, tās neapstiprinājās (sk. 3.6. tabula). Galvas magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumā, abpusēji zemgarozas kodolos, subkortikāli pieres, paura un kreisajā pakauša daivā, bija redzami traipveida, T2 hiperintensi, T1 hipointensi perēkļi, kas liecināja par vīrusencefalītu.

Vīrusu IgM, IgG antivielu noteikšana asinīs

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Testēšanas metodika Referentais intervāls
CMV IgM, S/CO	2,37/Pozitīvs	0 – 0,85
CMV IgG, AU/mL	Negatīvs	0 - 6
IgM pret CMV, apstiprināšana	Negatīvs	<i>Imunoblot/recomBlot</i> CMV IgM.
IgM pret TORCH (<i>Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes</i>) antigēniem	Negatīvs	<i>Imunoblot/recomLINE</i> TORCH IgM
IgG pret TORCH (<i>Toxoplasma, Rubella, Herpes, Cytomegalovirus</i>) antigēniem	Negatīvs	<i>Imunoblot/recomLINE</i> TORCH IgM

3.7. CMV infekcija

Ņemot vērā to, ka antivielu testiem ir zema specifitāte, iespējami viltus pozitīvi, vai negatīvi rezultāti, lai apstiprinātu CMV infekciju, veikta CMV DNS noteikšana urīnā un asinīs, iegūtais rezultāts bija pozitīvs, papildus noteikts CMV DNS kvantitatīvi, tas uzrādīja augstu vīrusa slodzi asinīs (sk. 3.7. tabula).

3.7.tabula

CMV DNS noteikšana asinīs, urīnā

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Testēšanas metodika
CMV DNS (urīnā)	Pozitīvs	PĶR – RL, CMV DNS kvalitatīvai noteikšanai
CMV DNS (asinīs)	Pozitīvs	PĶR – RL, CMV DNS kvalitatīvai noteikšanai
CMV DNS (asinīs)	Pozitīvs CMV DNS 647500 kop/ml	PĶR – RL, CMV DNS kvantitatīvai noteikšanai

Dinamikā, pacientam strauji attīstījās trombocitopēnija, saglabājās anēmija, vērojama tendence uz leukopēniju un limfopēniju (sk. 3.8. tabula).

Asins aina

Analīzes nosaukums	Rezultāts				Referentais intervāls
	03.12.19	05.12.19	07.12.19	09.12.19	
Datums					
WBC – Leikocītu skaits, $\times 10^3$ uL	8,24	7,72	6,26	5,2	6,51 – 13,32
NEUT – Neitrofilie leikocīti, %	57,4	66,0	62,4	53	10,9 – 47,8
NEUT – Neitrofilie leikocīti, 10×10^3 uL	4,73	5,09	3,91	2,89	0,97 – 5,45
LYMPH – Limfocīti, %	32,0	21,9	28,6	33,8	40,7 – 83,7
LYMPH – Limfocīti, 10×10^3 uL	2,64	1,69	1,79	1,76	2,45 – 8,89
HGB – Hemoglobīns, g/dL	6,4	9,7	8,6	9,1	9,6 – 12,4
PLT – Trombocītu skaits, $\times 10^3$ uL	68	46	26	41	244 - 529

Oftalmoloģiskajā izmeklēšanā veikta abu acu *fundus oculi* fotodokumentācija ar Retkameru, kur redzami bālāki redzes nerva diski ar neskaidrām robežām un masīvu infiltrāciju gar asinsvadiem, perivaskulāru eksudāciju, tīklenes audu tūsku un išēmiju. Vietām promenējošas zonas, intraretinālas un preretinālas hemorāģijas, norobežoti un izkaisīti hiperpigmentācijas perēkļi, vietām ar atrofijas pazīmēm. Kas atbilst akūta horioretinīta ainai, klīniski CMV etioloģijas.

Pēc laboratoriski apstiprinātās CMV infekcijas, papildus saņemtajai antibakteriālajai terapijai, tika uzsākta ārstēšana ar i/v Ganciklovīru. Anēmijas un trombocitopēnijas ārstēšanai veikta eritrocītu un trombocītu masas transfūzija un ņemot vērā, ka smagi noritoša CMV infekcija galvenokārt ir cilvēkiem ar imūndeficītu, papildus tika veiktas analīzes uz HIV infekciju.

3.9. Vertikāli iegūta HIV infekcija

Trīspadsmitajā dienā pēc stacionēšanas tika saņemti analīžu rezultāti, kur konstatētas HIV1/2 antivielas, HIV1 Ag un augsta HIV vīrusa slodze asinīs (sk. 3.9. tabula). Lai noskaidrotu pacienta iespējamo inficēšanās veidu, mātei noteiktas HIV 1/2 antivielas un HIV 1 Ag, kas apstiprinājās, norādot par HIV infekciju arī mātei. Ņemot vērā pacienta vecumu un anamnēzi, inficēšanās notikusi vertikālā ceļā.

HIV diagnostika

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais intervāls / vērtēšanas kritērijs	Testēšanas metodika
Antivielas pret HIV 1/2 un HIV 1 antigēns	Pozitīvs K=63,63	Pozitīvs: K>1 Negatīvs: K<0,9	ELISA antivielu pret HIV1, HIV2 un HIV antigēna noteikšanai
HIV vīrusa slodze (RNS kop/ml)	1,5 E6 kop/ml	Kvantitatīvās noteikšanas robežas: Apakšējā – 20 kop/ml Augšējā – 1,0 E7 kop/ml	PQR HIV1 RNS kvantitatīvai noteikšanai

Pacienta imunoloģiskais stāvoklis tika noteikts pēc limfocītu subpopulācijas laboratoriskās diagnostikas. Kur konstatēta smaga imūnsupresija, uz ko norādīja CD4 procentuālais šūnu skaits 22,75% (sk. 3.10. tabula).

3.10. tabula

Limfocītu subpopulāciju noteikšan venozajās asinīs

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Referentais intervāls
CD3+CD8+ T - šūnas, %	38,86	13 - 26
CD3+CD8+ T - šūnas, x10 ³ uL	1,02	0,6 – 2,2
CD3+CD4+ T - šūnas, %	22,75	33 – 58
CD3+CD4+ T - šūnas, šūnas, x10 ³ uL	0,60	1,4 – 5,1
CD4/CD8 attiecība	0,59	1,6 – 3,8

Pediātriskajā populācijā, līdz piecu gadu vecumam, HIV stadija tiek uzstādīta pēc klīniskajām izpausmēm un CD4 šūnu procentuālā skaita, kas pacienta gadījumā atbilst smagai simptomātikai ar smagu imūnsupresiju (sk. 2. pielikums) [3]. Pacientam diagnosticēta HIV C3 stadija, kas atbilsts AIDS.

ART nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI) grupas medikamentu izvēle ir atkarīga no HLA – B*5701 genotipa, nosakot tas bija negatīvs [3]. Uzsākta ART ar p/o Lamivudīnu, Zidovudīnu un Lopinaviru/Ritonaviru. Pneimocistu profilaksei uzsākta profilaktiska terapija ar TMP/SMX un turpināta CMV infekcijas ārstēšana ar i/v Ganciklovīru.

3.10. *Pneumocystis carinii* pneimonija

Nedēļu pēc ART uzsākšanas pacientam parādījās febrili temperatūras pacēlumi līdz 39,2 grādiem pēc celsija, turpinājās tahipnoja, nepieciešamība pēc O2 terapijas. Veicot DT krūšu kurvī, tika konstatēta abpusēja pneimonija ar nelielu hīrotoraksu, nepunktējamā

daudzumā. Ņemot vērā pamatdiagnozi, pneimonijas etioloģiskā cēloņa diagnostikai, nozīmēti izmeklējumi uz biežākajiem OI ierosinātājiem, kur tika diagnosticēta *Pneumocystis carinii* infekcija (sk. 3.11. tabula).

3.11. tabula

Infekciju diagnostika

Analīzes nosaukums	Rezultāts	Testēšanas metodika
<i>Legionella pneumophila</i> DNS (nazofaringeālā uztriepe)	Negatīvs	PQR – RL, <i>Legionella pneumophila</i> DNS kvalitatīvai noteikšanai
<i>Aspergillus</i> antigēns (asinis)	Negatīvs	ELISA, <i>Aspergillus</i> antigēna noteikšanai
<i>Pneumocystis carinii</i> DNS (nazofaringeālā uztriepe)	Pozitīvs	PQR – RL, <i>Pneumocystis carinii</i> DNS kvalitatīvai noteikšanai
<i>Candida</i> antigēns (asinis)	Pozitīvs	ELISA, <i>Candida</i> antigēna noteikšanai

Atbilstoši vadlīnijām, tika turpināta ārstēšana ar TMP/SMX, mainot ievadi uz divām reizēm dienā, katru dienu un 21 dienu Prednizolona kurss. Pēc 21 dienas terapijas kursa, bērna vispārējais stāvoklis uzlabojās, ķermeņa temperatūra, EF un O₂ saturācija normalizējās, pārtraukta Prednizolona ievade, TMP/SMX turpināts profilaktiski.

3.12. Mutes dobuma kandidoze

Pacientam jau kopš dzimšanas objektīvi bija redzams balts aplikums mutes gļotādā, kā arī no viena mēneša vecuma bijušas neskaidras vemšanas epizodes pēc barošanas.

Sākotnēji veiktajā asins uzņēmumā un CSS analīzē *Candida* ģinīs sēnītes netika konstatētas. Pneimonijas etioloģiskā aģenta diferenciacijas laikā, tika noteikts *Candida albicans* Ag asinīs, kas bija pozitīvs. Veicot papildus analīzes, *Candida albicans* tika konstatēts arī uzņēmumā no mutes dobuma un fēcēm. Uzsākta ārstēšana ar p/o Flukanazolu.

3.13. *Pseudomonas aeruginosa* ottīts

Mēnesi pēc PCP, pacientam konstatēti atkārtoti febrili temperatūras pacēlumi, objektīvi bija redzama otroreja no kreisās auss. No izdalījumiem tika paņemts materiāls uzņēmumam, kurā izauga *Pseudomonas aeruginosa* baktērija.

Pirms uzņēmuma rezultātiem pacients saņēma empīrisku antibakteriālo terapiju ar Amoksicilīnu/Klavulānskābi, kas vēlāk, atbilstoši infekcijas izsaucējam nomainīta uz i/v Ceftazidimu.

3.14. Enteropātija

Divus mēnešu pēc uzsāktās ārstēšanas ar i/v Ganciklovīru, CMV DNS slodze asinīs samazinājās un terapija tika nomainīta uz p/o Valganciklovīru. Bet šajā laikā parādījās sūdzības par biežu, šķidru vēdera izeju, asins stīdziņu piejaukums fēču masai, samazinātu apetīti un ēdiena atgrūšanu pēc ēdienreizēm, kā arī sliktu ķermeņa masas svara dinamiku. Sešu mēnešu vecumā bērna zemākais svars bija 4800g, kas ir vairāk par -3 standart deviācijām (SD).

Klīniski, bērnam bija smaga malnutrīcija, tās pamatcēlonis tika diferencēts starp pamatsaslimšanas izpausmi, OI un citas etioloģijas izraisītu enteropātiju. Veiktie fēču izmeklējumi uz patogēno zarnu mikrofloru, vīrusiem, zarnu parazītiem un acidorezistento (ARB) nūjiņu bija negatīvi. Atkārtotos izmeklējumos, dinamikā konstatēts pozitīvs rota vīrusa un norovīrusa antigēns.

Desmit dienas pēc p/o Valganciklovīra terapijas, asinīs konstatēts CMV DNS (72300 kop/ml) un HIV RNS (1.44E+07) slodzes pieaugums (sk. 3.1., 3.2. att.), kas tika diferencēts starp attīstījušos medikamentu rezistenci un medikamentu uzsūkšanās traucējumiem. Ņemot vērā vīrusu slodzes pieaugumu un smago enteropātiju, veikta konsultācija pie ārstiem no Apvienotās Karalistes, kas specializējās HIV ārstēšanā, enteropātijas cēlonis tika saistīts kā iespējama CMV izpausme, vīrusam diseminējot gastrointestinālajā traktā.

Latvijā medikamentu rezistences noteikšana pret CMV nav pieejama, tāpēc tika pieņemts lēmums uzsākt kombinētu terapiju CMV ārstēšanā ar i/v *Foscarnet* un i/v Ganciklovīru. HIV ārstēšanā pievienots ceturtais ART medikaments Abakavīrs, mainīta Zidovudīna ievades forma uz i/v un veikta medikamentu rezistences noteikšana. Lai nodrošinātu nepieciešamo uzturvielu uzņemšanu, papildus barošanai caur muti un nazogastrālo zondi tika uzsākta parenterālā barošana ar *Neocate LCP* maisījumu, tās nodrošināšanai implantēts centrālais venozais katetrs *Broviac*.

3.15. Lokāla tuberkuloze

Divus ar pusi mēnešus pēc ART uzsākšanas, BCG vakcinācijas vietā, parādījās infiltrāts 8 mm diametrā, cianotisks ar dzeltenu vidu, palpējama apkārtējo audu indurācija, kreisajā padusē palielināti limfmezgli, kas pēc ultrasonogrāfijas datiem bija līdz 9,5 mm diametrā, bez destrūkcijas pazīmēm.

Konstatējot lokālu TB, tika uzsākta ārstēšana ar Izoniazīdu, bet dinamikā, saņemtās terapijas fonā, uz kreisā augšdelma parādījās vēl divi sārti, cieti veidojumi. TB progresējot, papildus Izoniazīdam, terapijā tika pievienots Rifabutīns un Etambutols.

Lokālās TB attīstīšanās ir saistīta ar IRIS, ko raksturo atipiska iekaisīga slimība, kas attīstās pēc imūnās sistēmas atjaunošanās, par ko liecināja pacienta CD4 procentuālais šūnu skaita pieaugums 39,47% [3]. Pacienta gadījumā ART uzsākšanas brīdī bija augsta HIV RNS slodze un zems CD4 šūnu skaits, kas ir galvenais riska faktors IRIS attīstībai.

3.16. Slimības gaita

Dinamikā, pēc uzsāktās terapijas ar i/v Gancikloviru un i/v Zidovudīnu, pacientam attīstījās kaulu smadzeņu nomākums, asins analīzēs redzama progresējoša leikopēnija, neitropēnija un anēmija (sk. 3.12. tabula).

3.12. tabula

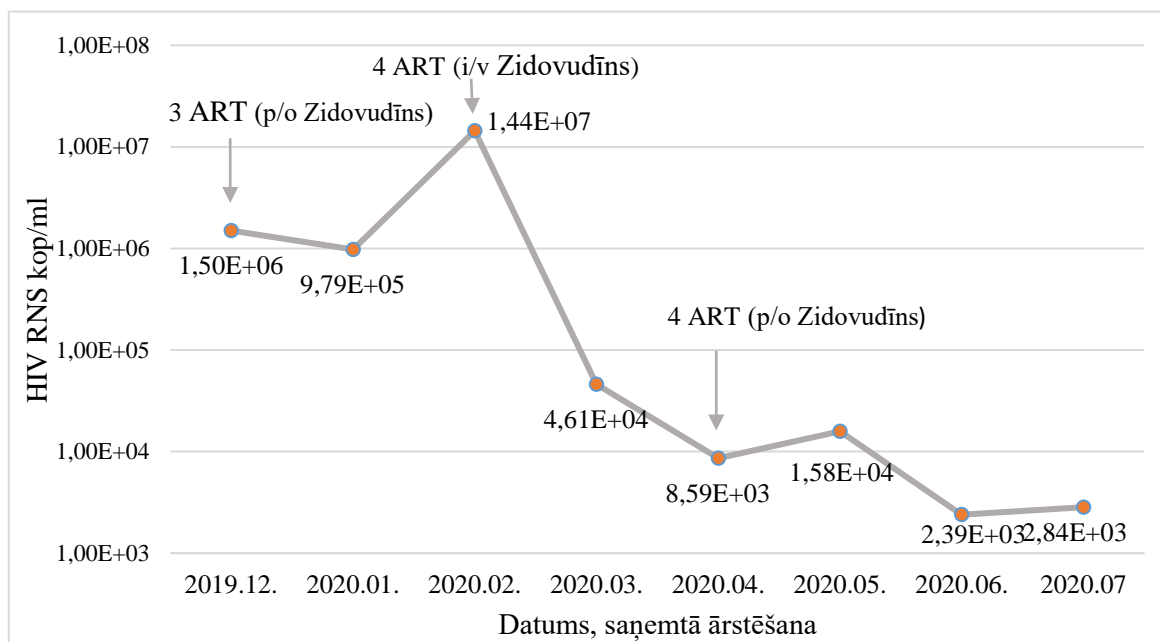
Asins aina

Analīzes nosaukums	Rezultāts		Referentais intervāls
	13.03.2020	31.03.2020	
Datums	13.03.2020	31.03.2020	
WBC – Leikocītu skaits, $\times 10^3$ uL	2,69	2,66	6,51 – 13,32
NEUT – Neitrofilie leikocīti, %	20,8	10,5	10,9 – 47,8
NEUT – Neitrofilie leikocīti, 10×10^3 uL	0,56	0,28	0,97 – 5,45
LYMPH – Limfocīti, %	72,9	83,5	40,7 – 83,7
LYMPH – Limfocīti, 10×10^3 uL	1,96	2,22	2,45 – 8,89
RBC – Eritrocītu skaits, $\times 10^6$ /uL	2,75	2,90	3,43 – 4,8
HGB – Hemoglobīns, g/dL	7,9	8,8	9,6 – 12,4
HCT – Hematokrīts, %	24,4	25,8	28,6 – 37,2
MHC – Vidējais hemaglobīna saturs, pg	28,7	30,3	24,4 – 28,9
MCHC – vidējā hemaglobīna konc. eritrocītos, g/dL	32,4	34,1	31,9 – 34,4
MCV – vidējais eritrocītu tilpums, fL	88,7	89,0	74,1 – 87,5
PLT – Trombocītu skaits, $\times 10^3$ uL	209	271	244 - 529

Ņemot vērā, ka neitropēnija ir būtisks riska faktors bakteriālu un sēnīšu infekcijas attīstībai, pacients ārstēšanā saņēmis subkutāni ievadāmo granulocītu stimulējošo faktoru – Filgrastīnu, ar mērķi uzturēt neitrofilo leikocītu skaitu virs 500 šūnām/UL. Sēnīšu infekcijas profilaksei tika lietots p/o Flukanazols un anēmijas ārstēšanai ievadīta eritrocītu masa.

Divus mēnešus pēc uzsāktās ārstēšanas ar četriem ART medikamentiem, HIV RNS slodze asinīs samazinājās līdz $8.59E + 03$ (sk. 3.1. att.), rezistence pret medikamentiem netika konstatēta, mazinājās arī malabsorbcijas simptomi, kas liecināja par ārstēšanas

efektivitāti un kontrolētu tās norises gaitu. Lai mazinātu toksisko iedarbību uz kaulu smadzenēm tika mainīta Zidovudīna ievades forma uz p/o.



3.1. att. HIV RNS slodzes dinamika un saņemtā ārstēšana

3 ART - Lamivudīns, Zidovudīns, Lopinavirs/Ritonavirs, 4 ART - Lamivudīns, Zidovudīns, Lopinavirs/Ritonavirs, Abakavirs.

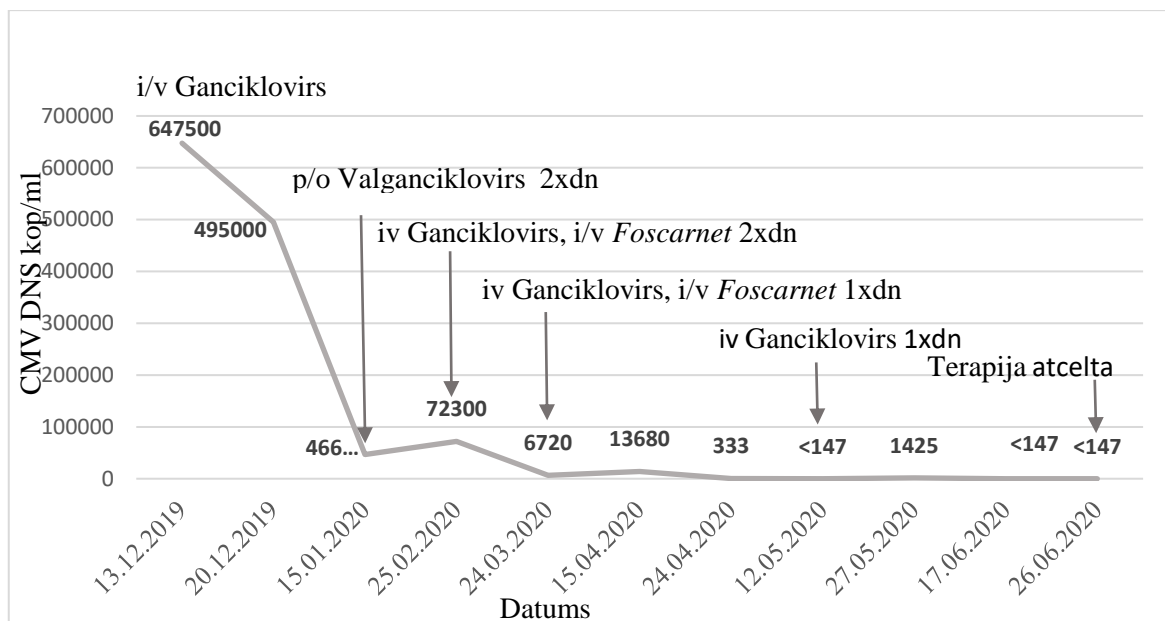
Pacientam pēc ATR vērojama imūnās sistēmas atjaunošanās, par ko liecināja CD4 un CD8 šūnu pieaugums (sk. 3.13. tabula).

3.13. tabula

Limfocītu subpopulāciju noteikšan venozajās asinīs

Analīzes nosaukums	Rezultāts			Referentais intervāls	
	Datums	15.04.2020	11.05.2020		13.07.2020
CD3+CD8+ T - šūnas, %		33,64	21,58	31,37	13 – 26
CD3+CD8+ T - šūnas, x10 ³ uL		0,93	0,59	2,58	0,4 – 2,1
CD3+CD4+ T - šūnas, %		36,43	31,16	35,97	33 – 58
CD3+CD4+ T - šūnas, šūnas, x10 ³ uL		1,00	0,85	2,96	1,4 – 5,1
CD4/CD8 attiecība		1,08	1,44	1,15	1,6 – 3,8

Mēnesi pēc uzsāktās CMV ārstēšanas ar i/v *Foscarnet* un i/v Gancikloviru, ko ievadīja divas reizes dienā, vīrusa slodze asinī būtiski samazinājās (6720 kop/ml), turpmāk ārstēšana turpināta uzturošā devā ar medikamentu ievadi vienu reizi dienā. Divus mēnešus pēc uzturošās devas, vīrusa slodze jau bija zem detekcijas līmeņa, bet vel vāji pozitīva, kā rezultātā tika atcelta *Foscarnet* ievade, turpinot ārstēšanu ar i/v Gancikloviru. (sk. 3.2. att.).

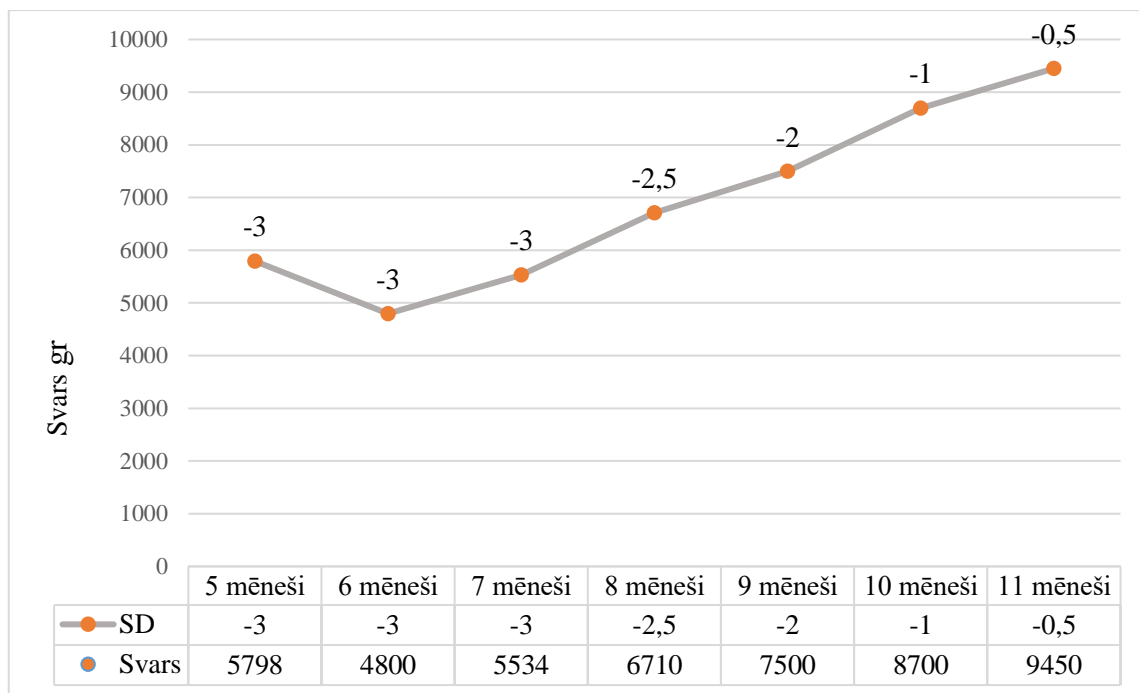


3.2. att. CMV DNS slodzes dinamika un saņemtā ārstēšana

Pēc septiņu mēnešu ilgās, diseminētas CMV ārstēšanas, atkārtotos mērījumos vīrusa slodze asinīs bija zem detekcijas līmeņa (<147 kopijas/ml), likvora izmeklējumā CMV DNS bija negatīvs. Mērķa orgānu bojājumi un to klīniskie simptomi vairs netika novēroti, un ņemot vērā Ganciklovira toksisko darbību, kas izpaudās ar kaulu smadzeņu nomākumu, Ganciklovira terapija tika atcelta.

Ilgstoši lietojot prettuberkulozes medikamentus, pacientam klīniski parādījās dzeltena ādas krāsa, bez gļotādu iesaistes, mati un esošie četri zobi iekrāsojās violeti, urīns rozā krāsā. Uz kreisā augšdelma, BCG vakcinācijas vietā, rēta palika sausa, granulomas vietā rēta kļuva fibroza, kreisajā padusē palpējamie limfmezgli samazinājās līdz 0,5 cm diametrā, tie bija blīvi, nesāpīgi.

Par pacienta klīniskā stāvokļa uzlabošanos liecināja arī pozitīvā svara dinamika, svaram, no vairāk kā -3 SD sešu mēnešu vecumā, pieaugot līdz -0.5 SD vienpadsmit mēnešu vecumā (sk. 3.3. att.).



3.3. att. Svāra pieaugums mēnešos, svāram atbilstoša SD

Astoņu mēnešu vecumā pacientu atsāka vakcinēt pēc Latvijas imunizācijas kalendāra. Vakcinācija ar dzīvi novājinātām vakcīnām, kas ietver masalas, masaliņas, epidēmisko parotītu un vējbakas, tiks apsvērtā ambulatorajā ārstēšanas procesā, kas būs atkarīga no kontrolētas HIV RNS slodzes asinīs un stabilas imūnās sistēmas noturības.

Pēc septiņu mēnešu ilgas ārstēšanās BKUS pacienta klīniskais stāvoklis tika novērtēts kā stabils, redzama progresējoša fiziskā un psihomotorā attīstība. Bija panākta HIV kontrolēta gaita, imūnās sistēmas atjaunošanās. Akūtas infekciju slimības vairs netika novērotas un pacients tika izrakstīts no stacionāra.

Ambulatori pacients turpināja HIV ārstēšanu ar p/o Lamivudīnu, Lopinavīru/Ritonavīru, Abakavīru un Zidovudīnu. Tuberkulozes ārstēšanu ar Isoniazīdu, Etambutolu un Rifabutinū. Tā kā kaulu smadzeņu funkcija vēl nebija atjaunojusies un pacientam saglabājās neitropēnija, tika turpināta profilaktiska terapija ar p/o Flukanazolu. Hb līmenim nokrītot mazāk par 6,5 g/dL rekomendēta eritrocītu masas transfūzija.

Turpmāk pacienta veselības stāvokli ambulatori uzraudzīja ģimenes ārsts, pediatrs, kas specializējās HIV ārstēšanā, fiziātrs, gastroenterologs, oftalmologs un BKUS bērnu infektologi.

Klīniskā gadījuma laika grafiks (sk. 4. pielikums).

DISKUSIJA

Vertikāla HIV infekcijas transmisija ievērojami samazinājās pēc 1994. gada, kad tika publicēti pētījumi, par efektīvu HIV inficētu grūtnieču terapiju ar Zidovudīnu. Savukārt jaunākie pētījumi, jau sniedz datus, ka efektīvas, kombinētas ART gadījumā, un citu preventīvo pasākumu gadījumā, kas ietver ķeizargriezienu, MPM, zīdaiņu profilaktisko ART, vertikālas transmisijas risks ir mazāks par 1%. Tomēr lai tas darbotos, galvenais soli ir HIV inficētu grūtnieču savlaicīga diagnosticēšana [34, 37].

Klīniskajā gadījumā, prezentētā pacienta mātei grūtniecības laikā tika veikts pirmā trimestra skrīnings, kas ietver arī HIV infekcijas diagnostiku, taču šī infekcija neapstiprinājās. Tas norāda uz to, ka testa veikšanas brīdī HIV antivielas asinīs vēl nebija nosakāmas, vai inficēšanās notikusi vēlākā grūtniecības laikā. Pēc *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* un *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* rekomendācijām, atkārtots HIV skrīnings trešajā trimestrī rekomendēts grūtniecēm, kas atrodas riska grupā, arī Latvijā [6, 24, 28]. Tomēr dažos ASV štatos un Eiropas valstīs šis skrīnings tiek rekomendēts neatkarīgi no riska grupas, visām grūtniecēm [6, 35]. Ieviešot Latvijā atkārtotu HIV skrīningu visām grūtniecēm trešajā trimestrī, būtu iespējams novērst tādas diagnostiskās kļūdas, kā prezentēts šajā gadījumā.

Ir zināms, ka neārstētas, HIV inficētas grūtnieces gadījumā, kopējais risks inficēt savu bērnu ir līdz 40%, ko veido risks līdz 10% inficēties intrauterīni, līdz 15% dzemdību laikā un līdz 15% zīdīšanas laikā [26]. Prezentētais gadījums norāda uz augstu vertikālās transmisijas risku, par ko liecina grūtniecības laikā nediagnosticēta HIV infekcija, vaginālas dzemdības un krūts zīdīšana.

Pēc literatūras datiem, zīdaiņiem HIV infekcija ar strauji progresējošu gaitu, pirmajos dzīves mēnešos līdz AIDS ir salīdzinoši reta, 15 - 25% gadījumos, ko novēro prenatāli iegūtas infekcijas gadījumā [19]. Šādu slimības gaitas modeli prezentē arī mūsu pacients, ar tādām OI kā diseminētu CMV infekciju, mutes dobuma kandidozi, PCP, *Pseudomona aeruginosa* otītu un lokālu TB.

OI ir galvenais slimību un nāves cēlonis HIV inficētiem bērniem [23]. Zināms, ka OI attīstīšanās ir cieši saistīta ar pacienta imūnās sistēmas darbību, ko nosaka zems CD4 šūnu skaits un augsta HIV RNS slodze [21], kas tika konstatēta mūsu pacientam HIV diagnosticēšanas brīdī.

HIV inficēti bērni ar novēlotu diagnozi, smagu imūnsupresiju un vēlīni uzsāktu ART ir pakļauti smagi norītošai CMV infekcijai [32]. Tieši CMV infekcijas ārstēšana, pacienta gadījumā, bija liels izaicinājums, kas saistīts ar vīrusa plašo disemināciju attīstot retinītu, meningītu un smagu enteropātiju. Daudzus gadus tika uzskatīts, ka kandidoze ir galvenais gastrointestinālās simptomātikas cēlonis HIV pacientiem, taču kopš pieejama endoskopiskā diagnostika, noskaidrots, ka galvenās OI, kas saistītas ar gastrointestinālo simptomātiku ir CMV un *Herpes simplex* vīruss [2]. Aprakstītajā gadījumā enteropātija tika saistīta tieši ar CMV etioloģiju, lai arī netika veikta endoskopija, kas to apstiprinātu, tomēr klīniskā gaita par to liecināja.

Kandidoze ir visbiežāk sastopamā sēnīšu infekcija bērniem ar HIV. Pēc pētījumu datiem mutes dobuma kandidoze un autiņu dermatīts attīstās no 50% - 85% bērnu ar HIV, mūsu pacienta gadījumā šādi klīniskā aina bija vērojama jau pēc dzimšanas [14].

Pirms ART un PCP profilaktiskās terapijas, PCP izplatība AIDS slimnieku vidū bija līdz pat 80%. Šobrīd PCP sastopama galvenokārt ar novēloti diagnosticētu HIV infekciju, vai smagas imūnsupresijas gadījumā [13]. Uz to norāda arī Dienvidāfrikā veiktais pētījums, iekļaujot 151 bērnu ar HIV infekciju, no tiem, 15 bērniem konstatēta PCP, 14 no tiem HIV infekcija konstatēta tikai stacionēšanas brīdī, kā AIDS indikator slimība [40].

Klīniskajā gadījumā prezentētajam pacientam divus ar pusi mēnešus pēc uzsāktās terapijas ar ART attīstījās IRIS, kas izpaudās kā lokāla TB BCG vakcinācijas vietā. 2019.gadā publicētajā daudzcentru pētījumā, bērniem ar HIV infekciju, tieši ar BCG saistīts IRIS tika konstatēts visbiežāk, IRIS attīstīšanās bija cieši saistīta ar pacienta imunoloģisko stāvokli, uz ko norādīja zems CD4 šūnu skaits un augsta HIV RNS slodze uzsākot ART, kas bija arī mūsu pacienta gadījumā [5].

Mūsdienās efektīva ART spēj nodrošināt HIV replikācijas samazināšanu un imūnās sistēmas atjaunošanos, tādējādi samazinot OI attīstīšanos un mirstību no tām [14]. Šo ART ietekmi uz OI biežumu un izplatību HIV inficētiem bērniem apstiprina apjomīgs, daudzcentru prospektīvs, kohortas pētījums, analizējot OI biežumu HIV inficētiem bērniem, 18 gadu griezumā, pirms un pēc ART ēras (no 1986. – 2004. gadam). Kopš ART, kopējais OI biežums mazinājies no 14,4 līdz 1,1 gadījumam uz 100 pacienta gadiem. Statistiski nozīmīgs samazinājums novērots biežāko OI grupā, kas iekļauj PCP, recidivējošas bakteriālas infekcijas, CMV infekciju un netuberkulozes mikobaktērijas [25]. Tomēr OI vēl aizvien ir būtisks riska faktors un var būt kā pirmā slimības izpausme bērniem ar nediagnosticētu HIV infekciju, ko pierāda mūsu klīniskais gadījums.

SECINĀJUMI UN PRIEKŠLIKUMI

1. Aprakstītais klīniskais gadījums demonstrē vertikālā transmisijas ceļā iegūtu HIV ar strauji progresējošu gaitu un vairākiem AIDS definējošiem stāvokļiem bērna pirmajos dzīves mēnešos.
2. Visiem pacientiem ar smagi noritošām, atipiskām vai recidivējošām infekcijām nepieciešams veikt HIV diagnostiku, lai savlaicīgi noteiktu diagnozi un uzsāktu mērķtiecīgu etiotropu terapiju.
3. Lai uzlabotu prenatālu HIV diagnostiku un tādējādi novērstu inficēšanās risku vertikālā transmisijas ceļā, atkārtots HIV skrīnings trešajā trimestrī būtu rekomendēts visām grūtniecēm, neatkarīgi no riska grupas.
4. Vēlīni diagnosticētas HIV infekcijas gadījumā, pacientu ārstēšana ir ļoti komplicēta, laikietilpīga un prasa multidisciplināras komandas iesaisti.

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Bamford, A., Lyall, H. Paediatric HIV grows up: recent advances in perinatally acquired HIV. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):183-188. doi:10.1136/archdischild-2014-306079
2. Basile F., W, Fedele M., C, Lo Vecchio A. Gastrointestinal Diseases in Children Living with HIV. *Microorganisms*. 2021 Jul 23;9(8):1572. doi: 10.3390/microorganisms9081572.
3. Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas diagnostikas, ārstēšanas un profilakses klīniskās vadlīnijas. RAKUS LIC, Rīga 2014. [tiešsaiste] – [atsauce 07.01.2023.]. Pieejams internetā: <https://www.spkc.gov.lv/lv/registretas-2014gada/5322e625e2a511.pdf>
4. Cotton M., F., Rabie H, et al. A prospective study of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected children from high prevalence countries. *PLoS One*. 2019;14(7):e0211155. Published 2019 Jul 1. doi:10.1371/journal.pone.0211155
5. Cotton MF, Rabie H, Nemes E, et al. A prospective study of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected children from high prevalence countries. *PLoS One*. 2019;14(7):e0211155. Published 2019 Jul 1. doi:10.1371/journal.pone.0211155
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016. [tiešsaite] – [atsauce 05.02.2023.]. Pieejams: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antenatal-screening-hiv-hepatitis-b-syphilis-and-rubella-susceptibility-eueea>
7. Faria N., R., Rambaut A., Suchard M., A., et. al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014 Oct 3; 346(6205): 56–61.
8. Fatti, G., L., Zar H., J., Swinger, G., H. Clinical indicators of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Infect Dis* 2006; 10:282.
9. Fauci, A. S., Folkers, G. K, Lane, H. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Loscalzo, J., et. al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw Hill; 2022. [tiešsaiste] - [atsauce 23.01.2023]. Pieejams internetā: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?sectionid=265434013&bookid=3095&Resultclick=2#1198224315>
10. Gillespie S., L. Epidemiology of pediatric HIV infection. UpToDate. Last updated: March 11, 2022. [tiešsaiste] – [atsauce 05.01.2023]. Pieejams internetā: https://www-uptodatecom.db.rsu.lv/contents/epidemiology-of-pediatric-hiv-infection?search=hiv&topicRef=5963&source=see_link
11. Gillespie, S., L. Diagnostic testing for HIV infection in infants and children younger than 18 months. UpToDate. Last update: March 14., 2023. [tiešsaiste] – [atsauce 24.04.2023.]. Pieejams: <https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/diagnostic->

[testing-for-hiv-infection-in-infants-and-children-younger-than-18-months?search=Diagnostic%20testing%20for%20HIV%20infection%20in%20infants%20and%20children%20younger%20than%2018%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/db.rsu.lv/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and-outcome?search=Diagnostic%20testing%20for%20HIV%20infection%20in%20infants%20and%20children%20younger%20than%2018%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

12. Gillespie, S., L. Pediatric HIV infection: Classification, clinical manifestations, and outcome. UpToDate. Last updated: May 05, 2021. [tiešsaiste] – [atsauce 17.04.2023]. Pieejams internetā: [https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and-outcome?search=hiv%20opportunistic%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com.db.rsu.lv/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and-outcome?search=hiv%20opportunistic%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
13. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Last update: Jan. 18,2023. [tiešsaiste] – [atsauce 31.01.2023.]. Pieejams: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>
14. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. Department of Health and Human Services. Last update: Nov. 06.2023. [tiešsaiste] – [atsauce 24.04.2023.]. Pieejams: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric-opportunistic-infections/cytomegalovirus>
15. Hansen, C., Paintsil, E. Pediatric Clinics of North America, 2016-02-01, Volume 63, Issue 1, p. 37-66. [atsauce 09.01.2023.]. Pieejams: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/journal/1-s2.0-S003139551500142X?scrollTo=%23tbody1>
16. Hibberd, L., P., Garland, M., J. Immunizations in persons with HIV. UpToDate. Last update: December 22, 2022. [tiešsaiste] – [atsauce 01.02.2023.]. Pieejams: https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/immunizations-in-persons-with-hiv?search=hiv%20immunizations&topicRef=106521&source=see_link#H378212316
17. Hirschel B. HIV Infection. In: Southwick F., S. eds. Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 4e. McGraw Hill; [tiešsaiste] - [atsauce 23.01.2023]. Pieejams internetā: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=2816§ionid=240349951>
18. Khetan, P., Liu, Y., Dhummakupt, A., Persaud, D. Advances in Pediatric HIV-1 Cure Therapies and Reservoir Assays. Viruses. 2022 Dec; 14(12): 2608. doi: 10.3390/v14122608
19. Kliegman, R., M., St Geme, J. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Hayes, E., V. eds. Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. Chapter 302, 1778-1805.e1, Elsevier, 2020. [tiešsaiste] – [atsauce 17.04.2023]. Pieejams internetā: <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/book/3-s2.0-B9780323529501003023>
20. Kovacs, J., A., Masur, H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2000; 342:1416.

21. Levinson, W., Cin-Hong, P., et al. Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, 17e. In: Levinson, W., Chin-Hong, P., et al eds. Human Immunodeficiency Virus. McGraw Hill; 2022. [tiešsaiste] – [atsauce 31.01.2023]. Pieejams internetā: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=3123§ionid=262000206>
22. Loscalzo J., Fauci, A., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. In: Kotton C, Hirsch MS eds. Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6, 7, and 8. Chapter 195. McGraw Hill; 2022 [tiešsaiste] – [atsauce 31.01.2023.]. Pieejams: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=3095§ionid=263965497>
23. Melkamu M., W., Gebeyehu M.T., et al. Incidence of common opportunistic infections among HIV-infected children on ART at Debre Markos referral hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2020 Jan 16;20(1):50. doi: 10.1186/s12879-020-4772-y.
24. Ministru kabineta noteikumi Nr. 611. Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība. Rīgā 2006.gada 25.jūlijā [tiešsaiste] – [atsauce 09.01.2023.]. Pieejams internetā: <https://likumi.lv/doc.php?id=140695>
25. Nesheim S., R, Kapogiannis B., G, Soe M., M, et al. Trends in opportunistic infections in the pre - and post - highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. Pediatrics. 2007;120(1):100-109. doi:10.1542/peds.2006-2052
26. Nielsen-Saines K. Perinatal HIV as an infectious cause of developmental regression. Neurosci Biobehav Rev. 2019;102:417-423. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.05.011
27. Nuttall J., J., Davies M., A., Hussey G., D., Eley B., S. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy. Int J Infect Dis. 2008;12(6):e99-e105. doi:10.1016/j.ijid.2008.06.014
28. Salvant V., S, Poulin A. Consistency of State Statutes and Regulations With Centers for Disease Control and Prevention's 2006 Perinatal HIV Testing Recommendations. Public Health Reports. 2018;133(5):601-605. doi:10.1177/0033354918792540
29. Samji H., Cescon A., Hogg R., S., et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada PloS one vol. 8,12 e81355. 18 Dec. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081355
30. Simonds, R., J., Oxtoby, M., J., Caldwell, M., B., et al. Pneumocystis carinii pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. JAMA 1993; 270:470.
31. Slimību profilakses un kontroles centrs. HIV/AIDS statistika. Atjaunināts: 24. Februāris, 2023. [tiešsaiste] – [atsauce 17.04.2023.]. Pieejams internetā: <https://www.spkc.gov.lv/lv/hivaidis-statistika>
32. Slyker JA. Cytomegalovirus and paediatric HIV infection. J Virus Erad. 2016;2(4):208-214. Published 2016 Oct 5.
33. Smith C., McFarland E., J. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bunik M., et al. eds. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 26e. McGraw Hill; 2022.

- [tiešsaiste] – [atsauce 17.04.2023]. Pieejams internetā: <https://accessmedicine-mhmedical-com.db.rsu.lv/content.aspx?bookid=3163§ionid=266227624#1190370958>
34. Steele, R., W. “Late pregnancy screening for human immunodeficiency virus.” *The Pediatric infectious disease journal* vol. 30,1 (2011): 72-4. doi:10.1097/INF.0b013e3181f1e704
 35. Timoney M., T., T, McGowan J., P, Fine S., M, et al. HIV Testing During Pregnancy, at Delivery, and Postpartum. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2022 Sep. [tiešsaiste] – [atsauce 05.02.2023.]. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560463/>
 36. UNAIDS Global HIV and AIDS Statistics Fact Sheet 2022. [atsauce 05.01.2023]. Pieejams internetā: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
 37. Wertz J., Cesario J., Sackrison J., Kim S., Dola C. Acute HIV Infection in Pregnancy: The Case for Third Trimester Rescreening. *Case Rep Infect Dis.* 2011;2011:340817. doi:10.1155/2011/340817
 38. Whitmore S., K., et al. “Correlates of mother-to-child transmission of HIV in the United States and Puerto Rico.” *Pediatrics* vol. 129, 2012 Jan: e74-81. doi:10.1542/peds.2010-3691
 39. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. 2007, 1-48. – [atsauce 07.01.2023.]. Pieejams internetā: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 40. Zar, H., J. et al. “Pneumocystis carinii pneumonia in South African children infected with human immunodeficiency virus.” *The Pediatric infectious disease journal* vol. 19,7 (2000): 603-7. doi:10.1097/00006454-200007000-00004

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS ATĻAUJA

Veidlapa Nr. E-9(3)
APSTIPRINĀTA

ar Rīgas Stradiņa universitātes rektora
2018. gada 26. septembra rīkojumu Nr. 5-1/238/2018

Rīgas Stradiņa universitātes Pētījumu ētikas komitejas **LĒMUMS** Rīgā

06.04.2023

2-PĒK-4/330/2023

	Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1	Profesors Jānis Vētra	Dr.habil. med.	Morfologijas katedra, profesors
2	Asoc. Prof. Zanda Daneberga	Dr.med.	OI Molekulārās ģenētikas laboratorijas vadītāja
3	Asoc. Prof. Anita Vētra	Dr.med.	Rehabilitācijas katedra, asociētā profesore
4	Profesore Ingrīda Čēma	Dr.habil. med.	Mutes, sejas un žokļu un mutes medicīnas katedra, profesore
5	Docente Anna Junga	Dr.med.	Morfologijas laboratorijas vadītāja
6	Pētniece p.i. Karina Palkova	Ph.D.	Advokāte, Doktora studiju programmas vadītāja
7	Marina Siņkovska		Datu drošības un pārvaldības nodaļas vadītāja, datu aizsardzības speciālists

Pieteikuma iesniedzējs/i:

**Agija Kramiņa, Rezidentūras studiju
fakultāte**

Pētījuma / pētnieciskā darba nosaukums:

Vertikāla cilvēka imūndeficīta vīrusa transmisija
un tā izpausmes bērnam pirmajā dzīves gadā:
klīniskā gadījuma analīze

Pētījumu ētikas komitejas sēdes datums:

23.02.2023.

Pētījuma protokols:

Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma
materiālus, t.sk., protokolu, secinām, ka
pētījuma mērķi - veikt klīniskā gadījuma
padziļinātu analīzi, ir paredzēts sasniegt, veicot
pacienta medicīniskās dokumentācijas (slimības
vēstures, laboratorie izmeklējumi vai citi dati)
izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī
publiskojot iegūtos rezultātus. Personas
(pacienta) informēta brīvprātīga piekrišana
piedalīties, iegūto personu datu apstrāde un
aizsardzība, to pielietošana, glabāšana,
anonimitāte un konfidencialitāte ir nodrošināta.
Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas
prasībām.

Komitejas

Piekrist pētījuma īstenošanai

lēmums:

Komitejas priekšsēdētājs Jānis Vētra
profesors.

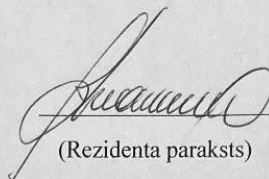
Tituls: Dr.habil. med.,

ŠIS DOKUMENTS IR ELEKTRONISKI PARAKSTĪTS AR DROŠU
ELEKTRONISKO PARAKSTU UN SATUR LAIKA ZĪMOGU

K. Kauke
Tālrunis: 26691306

GALVOJUMS

Es, Agija Kramiņa ar parakstu apliecinu, ka pētnieciskais darbs ir izstrādāts patstāvīgi, par izmantotajiem informācijas avotiem, materiāliem un datiem ir dotas atsauces. Šis darbs nav nekad nekādā veidā ticis iesniegts nevienai citai komisijai un nekad nav publicēts.



Agija Kramiņa

(Rezidenta paraksts)

(vārds, uzvārds)

Datums: 2023.gada 14.jūlijā