

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 79–83.

Žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) infekuotų vaikų priežiūros optimizavimo perspektyvos Lietuvoje

Inga Ivaškevičienė^{1,2}
Vytautas Usonis^{1,2}

Santrauka

Pasaulyje siaučiant AIDS epidemijai, Lietuva yra viena iš nedaugelio šalių, kurioje vaikų susirgimai ŽIV infekcija yra gana reti. Daugelį metų Lietuvoje vaikų ŽIV infekcijos tema apskritai nebuvo itin aktuali, tačiau pastarųjų kelerių metų tendencijos rodo, kad ŽIV epidemiologinė situacija keičiasi. Lietuvoje pradėjus didėti ŽIV infekuotų moterų skaičiui, atsiranda vis naujų įgimtų ŽIV infekcijos atvejų. Perinatalinis perdavimas yra pagrindinis vaikų ŽIV infekcijos plitimo kelias Lietuvoje, todėl siekiant suvaldyti ŽIV infekcijos plitimą pediatriinėje populiacijoje būtina imtis visų įmanomų perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikos priemonių. Svarbu tai, kad įgyvendinti šias priemones itin sudėtinga, kai susiduriama su socialinės rizikos grupėms priklausančiomis moterimis, todėl būtina stiprinti pažeidžiamiausių visuomenės narių socialinę priežiūrą.

Per pastaruosius dešimt metų požiūris į ŽIV infekcijos gydymą palaipsniui keitėsi. Šiuo metu daugelis pasaulio šalių priėmė naują, vadinamąją revoliucinę, gydymo strategiją, kurios esmė – visų ŽIV infekuotų asmenų gydymas, nepriklausomai nuo jų CD4 ląstelių skaičiaus. Įrodyta, kad ankstyva antiretrovirusinė terapija stipriai pagerina ŽIV infekuotų asmenų sveikatos būklę. Lietuvoje iki šiol yra taikomos senos, šiuolaikinių Europos standartų neatitinkančios ŽIV ligos gydymo gairės, todėl jas būtina keisti. Pediatriinės populiacijos pacientų gydymas išryškino ne tik naujų gydymo gairių svarbą, bet ir iškėlė daug kitų iššūkių, kuriuos būtina spręsti siekiant pagerinti ŽIV infekuotų vaikų gyvenimo kokybę ir ilgalaikę sveikatą. Šiame straipsnyje apžvelgiamos šiuolaikinės vaikų ŽIV infekcijos priežiūros perspektyvos mūsų šalyje.

Reikšminiai žodžiai: ŽIV, nėščiosios, vaikai, iššūkiai, antiretrovirusinė terapija.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Clinic of Children's Diseases, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine

²Vaikų ligoninė VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas

Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos
El. paštas: inga.ivaskeviciene@vuvl.lt

IVADAS

Lietuvoje pirmieji ŽIV infekcijos atvejai pradėti registruoti praėjusio amžiaus aštuntajame dešimtmetyje, tačiau vaikų ŽIV infekcija daugelį metų buvo neaktuali, nes vaikų ŽIV infekcijos atvejų nebuvo registruota. Pirmoji ŽIV užsikrėtusi nėščioji Lietuvoje gimė 2002 metais. Pirmas vertikalaus užsikrėtimo atvejis užfiksuotas

2007 metais. Vaikų ligoninėje VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filiale (toliau Vaikų ligoninė) pirmą kartą ŽIV infekcija buvo diagnozuota 2011 metais. Tai buvo vienas pirmųjų vaikų ŽIV infekcijos atvejų Lietuvoje. Nuo to laiko Lietuvoje atsirado daugiau ŽIV infekuotų vaikų, o kartu su jais kilo ir daug naujų iššūkių siekiant kuo geresnės šių pacientų priežiūros.

ŽIV INFEKCIJOS EPIDEMIOLOGIJA

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, nuo 1981 m. ŽIV infekcija nusinešė 35 mln. žmonių gyvybių. Šiuo metu pasaulyje gyvena apie 37 mln. ŽIV infekuotų asmenų, iš kurių 2,1 mln. – vaikai [1]. Vien 2016 m. pasaulyje užregistruota 160 000 naujų vaikų ŽIV infekcijos atvejų. Tais pačiais metais apie 120 000 vaikų mirė nuo AIDS.

Pirmasis vaikų AIDS atvejis pasaulyje užregistruotas JAV 1982 m., praėjus maždaug 18 mėn. nuo pirmojo aprašyto suaugusiųjų AIDS atvejo. Vėliau užregistruotas ir pirmas vaikų AIDS atvejis Afrikoje. Gana greitai paaiškėjo, kad didžioji dalis vaikų ŽIV infekcijos atvejų yra susiję su ŽIV perdavimu iš motinos vaikui. Šiais laikais PSO skaičiuoja, kad apie 90 % visų vaikų ŽIV infekcijos atvejų pasaulyje yra perduota iš motinos vaikui [2].

Reikšmingo proveržio pasiekta 1987 m. atradus zidovudiną, kuris buvo skirtas AIDS gydyti, o vėliau pradėtas vartoti ir perinatalinio ŽIV perdavimo profilaktikai. Sukūrus veiksmingų antivirusinių vaistų, prasidėjo atkakli kova su ŽIV epidemija [3]. Per pastaruosius tris dešimtmečius yra pasiekta didelė pažanga siekiant suvaldyti tolesnį ŽIV plitimą, tačiau rezultatai nėra pakankami, todėl 2015 m. Jungtinės Tautos iškėlė naują ambicingą tikslą – iki 2030 m. sustabdyti AIDS epidemiją [4]. Šį tikslą siekiama įgyvendinti palaipsniui ir iki 2020 m. pasiekti vadinamąjį tikslą 90-90-90, tai reiškia, kad 90 % ŽIV infekuotų žmonių žinotų, kad jie yra infekuoti, 90 % gautų specifinį antivirusinį gydymą ir 90 % pasiektų viremijos supresiją. Kitas žingsnis įgyvendinant šį ambicingą tikslą – iki 2030 m. visus rodiklius padidinti iki 95 % [4]. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro (ULAC) specialistų atlikto vertinimo duomenimis, Lietuvoje 2016 m. šių uždavinių pasiekimo rodikliai buvo atitinkamai 82-30-82, tai rodo, kad Lietuvoje laukia daug darbų siekiant prisidėti prie globalaus tikslo įgyvendinimo ir AIDS epidemijos pabaigos [5].

Analizuojant globalius ŽIV infekcijos epidemiologinius duomenis išryškėja, kad vienas labiausiai ŽIV paveiktų pasaulio regionų yra Subsacharos Afrika. Joje gyvena beveik 26 mln. ŽIV infekuotų žmonių, tai sudaro apie 70 % visų infekuotų pasaulio žmonių [1].

Europos ligų kontrolės centro (ECDC) duomenimis, sergamumas

ŽIV infekcija Europos šalyse yra daug mažesnis nei kituose pasaulio regionuose, ypač Afrikoje, tačiau situacija taip pat yra gana grėsminga. Skaičiuojama, kad nuo 2006 iki 2015 m. Europoje išaiškinta 590 000 ŽIV infekuotų žmonių. Per 2015 m. užregistruota 30 000 naujų ŽIV infekcijos atvejų, iš jų 1500 atvejų asmenims iki 19 metų [6]. ECDC duomenimis, sergamumo rodiklis Europoje siekia 5,9 atvejo 100 tūkst. gyventojų. Manoma, kad tikrieji skaičiai gali būti didesni, nes ne visi asmenys žino savo būklę, susijusią su ŽIV. Skaičiuojama, kad vienas iš šešių ŽIV infekuotų asmenų apie tai gali nežinoti. Tokie asmenys ypač pavojingi epidemiologiniu požiūriu, nes patys to nežinodami ir neatsakingai besielgdami gali platinti infekciją kitiems asmenims.

Sergamumo rodiklis Lietuvoje kasmet kinta, tačiau neviršija Europos vidurkio. 2015 m. jis siekė 5,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų. ULAC duomenimis, iki 2018 sausio 1 d. Lietuvoje ŽIV infekcija diagnozuota 3012 asmenų, iš kurių 7 yra vaikai. Daugiausia užsikrėtusiųjų ŽIV registruota 25–44 metų amžiaus grupėje. Svarbu pabrėžti tai, kad Lietuvoje beveik 59 % asmenų ŽIV infekcija užsikrėtė vartodami švirkščiamuosius narkotikus [5]. Priklausomybių turintys asmenys prisideda prie tolesnio infekcijos plitimo, sunku užtikrinti jų nepertraukiamą priežiūrą ir gydymą, sudėtinga įgyvendinti prevencijos programas.

Lietuvoje 2017 m. nustatyti 263 nauji ŽIV infekcijos atvejai, iš kurių 43 atvejai – moterims [7, 8]. Daugeli metų mūsų šalyje ŽIV infekuotų moterų nebuvo, tačiau ilgainiui jų skaičius pradėjo didėti ir per pastaruosius kelerius metus vidutiniškai užregistruojami 45 nauji moterų ŽIV infekcijos atvejai. Šis rodiklis yra ypač svarbus, nes dažniausiai infekuojamos vaisingo amžiaus moterys, kurios vėliau infekciją gali perduoti savo vaikui. Iš visų Lietuvoje nuo ŽIV infekcijos gydomų vaikų šešiams infekcija buvo perduota perinataliniu būdu, todėl apibendrinant galima teigti, kad perinatalinis perdavimas yra pagrindinis vaikų ŽIV infekcijos plitimo kelias Lietuvoje.

ŽIV INFEKUOTŲ NĖŠČIŲJŲ IR JŲ VAIKŲ PRIEŽIŪROS YPATUMAI

Siekiant suvaldyti ŽIV infekcijos plitimą pediatriinėje populiacijoje, būtina imtis visų įmanomų perinatalinių ŽIV perdavimo profilaktikos priemonių. Tyrimų duomenys rodo, kad tinkamai

taikant profilaktikos priemones, ŽIV perdavimo riziką pavyksta sumažinti iki 2 % [2]. Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo duomenimis, paskyrus antiretrovirusinį gydymą ir imantis kitų profilaktikos priemonių, užsikrėtimo ŽIV infekcija riziką pavyko sumažinti iki 0,1 % [9].

Lietuvoje nėščiąjų patikra dėl ŽIV pradėta 2007 metais. Nėščiosioms siūloma tyrimus dėl ŽIV atlikti du kartus: iki 12-tos ir 29–40-ą nėštumo savaitę. Deja, iš patikrų programų neretai iškrenta moterys, priskiriamos didžiausios rizikos kategorijai. Kasmet mūsų šalyje patikrinama apie 90 % nėščiųjų ir vidutiniškai nustatoma apie 15 naujų ŽIV infekcijos atvejų [10]. Džiugina tai, kad per paskutinius dvejus metus ŽIV infekuotų moterų (kurios apie infekciją pirmą kartą sužinojo būdamos nėščios) mažėja. ULAC duomenimis, 2016 m. Lietuvoje ŽIV infekcija nustatyta devynioms, o 2017 m. – keturioms nėščiosioms. Visos šios moterys prieš pastodamos dėl ŽIV nesitikrino ir nežinojo, kad yra infekuotos, be to, ne visos reguliariai lankėsi pas nėščiųjų priežiūros gydytojus. 2017 metais dar 28 nėščiosios žinojo apie savo būklę dėl ŽIV ir lankėsi pas gydytojus [7].

Lietuvoje ŽIV perdavimo iš motinos vaikui profilaktikos organizavimo ir vykdymo tvarką nusako Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2011 m. gegužės 4 d. įsakymas Nr. V-439 „Žmogaus imunodeficito viruso perdavimo iš motinos vaikui profilaktikos tvarkos aprašas“, o tolesnį naujagimio ištyrimą ir poekspozicinę profilaktiką dėl galimos ŽIV infekcijos – 2010 m. gegužės 3 d. įsakymas Nr. V-384 „Dėl žmogaus imunodeficito viruso ligos diagnostikos ir gydymo, kompensuojamo iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų, tvarkos aprašo patvirtinimo“.

Tai, kad iki šiol Lietuvoje vis pasitaiko ŽIV infekuotų kūdikių, rodo, kad ne visais atvejais profilaktikos priemonės buvo pakankamos, tačiau užtikrinti nuoseklų šių priemonių vykdymą kartais yra labai sudėtinga. Daugiausia problemų kyla siekiant užtikrinti socialinės rizikos grupėms priklausančių moterų priežiūrą. Situacija ypač sunkina tai, kad dažnai šios moterys turi priklausomybę nuo švirkščiamųjų narkotikų, nesilanko pas gydytojus, nesirūpina nei savo, nei būsimo kūdikio gerove. Siekiant Lietuvoje užkirsti kelią ŽIV perdavimui iš motinos vaikui, būtina stiprinti pažeidžiamiausių visuomenės narių socialinę priežiūrą.

Analizuojant perinataliniu laikotarpiu ŽIV infekuotų Lietuvos vaikų

istorijas, akivaizdu, kad ne visiems jiems diagnozė buvo nustatyta laiku [11]. Vienai pirmųjų pacienčių ŽIV infekcija buvo diagnozuota, kai sulaukė net 10 metų amžiaus, nors mergaitė užsikrėtė perinataliniu laikotarpiu. Kitam pacientui ŽIV diagnozė buvo nustatyta 7 mėn. amžiaus, kai berniukas pateko į ligoninę dėl priežasties, nesusijusios su ŽIV. Tai rodo, kad esamuose teisės aktuose, kurie nusako ŽIV infekuotų moterų pagimdytų kūdikių priežiūrą dėl ŽIV, yra spragų, kurias būtina taisyti. Iki šiol Lietuvoje naujagimių, kuriuos pagimdė ŽIV infekuota moteris, priežiūra nebuvo aiškiai reglamentuota. Šiuo metu Lietuvoje rengiami abiejų minėtų teisės aktų pakeitimai, kuriuos įgyvendinus sustiprėtų nėščiųjų ir jų naujagimių priežiūra.

Kitas akivaizdus faktas yra tas, kad Lietuvos gydytojų budrumas dėl vaikų ŽIV infekcijos nėra pakankamas. Tai suprantama, nes daugelį metų Lietuvoje nebuvo ŽIV infekuotų vaikų. Šiuo metu epidemiologinė situacija keičiasi, todėl būtina suteikti gydytojams daugiau žinių apie vaikų ŽIV infekciją. Svarbu nepamiršti, kad su ŽIV infekcija gali susidurti ne tik sergančių motinų kūdikiai, bet ir paaugliai, kurie ne visada elgiasi atsakingai.

Dažniausi klinikiniai požymiai ar būklės, kai reikėtų įtarti galimą ŽIV infekciją vaikams, yra: progresuojanti encefalopatija, dažnas kraujavimas iš nosies, anemija, dažnos bakterinės ausų infekcijos, padidėjusios seilių liaukos, ypač sunki pienligė ar vystyklų dermatitas, periferinė limfadenopatija, hepatosplenomegalija, būgno lazdelės pirštai, blogas svorio augimas, užsitęsęs viduriavimas, *Herpes zoster* infekcija, tuberkuliozė, netipiška pneumonija (*Pneumocystis carinii*) ar mikrobiologiniuose pasėliuose išaugę neįprasti mikroorganizmai. Tiriant vaiką dėl galimo bet kokio imunodeficitu, į tyrimo programą būtina įtraukti ir ŽIV testus.

NAUJOS ŽIV INFEKCIJOS GYDymo TENDENCIJOS

Per pastaruosius dešimt metų požiūris į ŽIV infekcijos gydymą palaipsniui keitėsi. Iš pradžių pagrindinis gydymo tikslas buvo išvengti AIDS ir su juo susijusios mirties, o dabar pagrindinis siekis – ilgalaikė sveikata, infekuotojo gerovė ir aplinkinių saugumas. Dviejų 2015 m. publikuotų tyrimų, atliktų su suaugusiais ŽIV infekuotais pacientais, duomenys įrodė, kad anksti pa-

skirta (nepriklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus) antiretrovirusinė terapija stipriai sumažino įvairių sunkių ligų skaičių [12, 13]. Remdamosi šiais duomenimis, daugelis tarptautinių organizacijų ir mokslinių draugijų pakeitė savo rekomendacijas ir nurodė, kad antiretrovirusinė terapija (ART) turi būti skiriama visiems pacientams, nepriklausomai nuo jų CD4 ląstelių skaičiaus [14–17]. Šiai strategijai pritarė bei ją priėmė ir PSO.

Nors kol kas nėra atlikta randomizuotų klinikinių tyrimų, kurie įrodytų ankstyvos ART naudą vyresniems kaip vienerių metų vaikams, tačiau atlikta daug stebimųjų bei nerandomizuotų tyrimų, kurie pagrindžia ankstyvos ART privalumus. Pastebėta, kad sumažėjo pacientų sergamumas įvairiomis ligomis, pagerėjo jų augimas, lytinis brendimas, sumažėjo gydymo nesėkmės rizika, pagerėjo įvairūs imuninės sistemos rodikliai ir sumažėjo virusų rezervuaras [18–23].

Šio naujo revoliucinio požiūrio į ŽIV infekciją ir jos gydymą esmė yra tai, kad rekomenduojama gydyti visus ŽIV infekuotus asmenis, nepriklausomai nuo jų CD4 ląstelių skaičiaus. Daugelis pasaulio šalių (įskaitant Afrikos, Azijos šalis) šią strategiją įdiegė ir įgyvendino savo sveikatos politikoje. Labai gaila, kad, 2017 m. PSO duomenimis, dvi šalys Europoje – Lietuva ir Latvija – ne tik neįdiegė šios naujos gydymo strategijos, bet iki šiol gydymą skiria tik tiems pacientams, kurių CD4 350 ląst./mm³ [24]. Tokia gydymo strategija yra gerokai atgyvenusi, neatitinka šiuolaikinio požiūrio į ŽIV infekcijos gydymą, infekuotų asmenų ir visos visuomenės interesų. Akivaizdu, kad Lietuvoje reikia naujų ŽIV infekcijos gydymo gairių. Šiuo metu siekiama pakeisti ŽIV infekcijos gydymą reglamentuojančius Lietuvos teisės aktus ir užtikrinti visų ŽIV infekuotų pacientų gydymą, nepriklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus.

Nors Lietuvoje ŽIV infekuotų vaikų gydymą reglamentuoja tas pats teisinis aktas, kaip ir suaugusiųjų, pavyko pasiekti, kad būtų gydomi visi perinataliniu būdu užsikrėtę kūdikiai. Ankstyvas kūdikių ŽIV infekcijos gydymas yra gyvybiškai svarbus, nes negdoma ŽIV infekcija tiesiogiai sutrikdo vaikų centrinės nervų sistemos vystymąsi, sukelia negrįžtamus pakitimus.

Vieno svarbesnių pastarojo laikotarpio randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo, atlikto Pietų Afrikos Respublikoje (CHER tyrimas), duomenimis, jaunesnių nei 1 metų amžiaus vaikų antiretrovirusinė terapija turi būti pradama kiek įmanoma anks-

čiau, nepriklausomai nuo jų klinikinės ar imuniteto būklės [25–29]. Skiriant ART kūdikiams iki 3 mėn. amžiaus, nesant jokių klinikinių ŽIV infekcijos požymių, kūdikių mirtingumas sumažėjo 4 kartus, palyginti su kūdikiais, kuriems ART buvo skiriama esant CD4 <25 % ar III–IV klinicinei stadijai pagal PSO kriterijus. Papildomai šio tyrimo rezultatai parodė, kad anksti pradėjus ART pasiekiamos geresnės klinikinės bei imunologinės ŽIV infekcijos baigtys, geresnė šių kūdikių psichomotorinė raida. Be to, anksti pradėjus gydyti, gauta greitesnė ŽIV viremijos kontrolė bei didesnis CD4 skaičius dar iki 12 mėn. amžiaus.

Vaikų ligoninėje pradėjus gydyti ŽIV infekuotus vaikus, iškilo daug naujų iššūkių. Vaikų ŽIV infekcija ir jos gydymas yra labai plati, daug žinių ir klinikinės patirties reikalaujanti medicinos sritis, joje yra daug esminių skirtumų lyginant vaikus ir suaugusiuosius, todėl nebuvo galima vadovautis vien suaugusiųjų gydymo patirtimi Lietuvoje. Džiugina tai, kad nuo pat pradžių Vaikų ligoninės gydytojai užmezgė glaudžius ryšius su PENTA (angl. *Paediatric European Network for Treatment of AIDS*) specialistais, kurie dalijosi savo patirtimi, nuotoliniu būdu konsultavo mūsų pacientus ir tuo labai prisidėjo gerinant ŽIV infekuotų vaikų priežiūrą mūsų šalyje.

Siekiant užtikrinti šiuolaikinius Europos standartus atitinkančią ŽIV infekuotų vaikų priežiūrą Lietuvoje, reikia atlikti daug darbų: pagerinti ŽIV infekuotų motinų pagimdytų naujagimių stebėseną, diegti bei nuolat atnaujinti vaikų ŽIV infekcijos gydymo gaires, gerinti pediatrinių antiretrovirusinių vaistų prieinamumą, formuoti šiuos vaikus prižiūrinčių įvairių specialistų komandą, į ją įtraukiant psichologus, socialinius darbuotojus, bei šviesti visuomenę, kad būtų sumažinta ŽIV infekuotų vaikų atskirtis.

APIBENDRINIMAS

Lietuvoje ŽIV infekuotų vaikų skaičius nėra didelis, tačiau kasmet vaikams diagnozuojama naujų ŽIV infekcijų atvejų. Siekiant suvaldyti šį procesą būtina įgyvendinti naujausias tarptautines ŽIV infekuotų asmenų gydymo rekomendacijas, stiprinti nėščiųjų ir jų naujagimių priežiūrą, suteikti gydytojams daugiau žinių apie vaikų ŽIV infekcijos ypatumus ir jos priežiūrą. ♦

Gauta: 2018 02 10
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

PERSPECTIVES OF PAEDIATRIC HIV CARE IN LITHUANIA

Inga Ivaškevičienė, Vytautas Usonis

While many countries of the world are experiencing epidemics of AIDS, Lithuania is one of those countries where HIV incidence among children is very low. Paediatric HIV didn't seem to be a problem for many years in Lithuania, unfortunately the epidemiological situation has changed recently. The rise in the number of HIV-infected women in Lithuania has led to the emergence of new cases of congenital HIV infection. Perinatally transmitted infection is the

main cause of paediatric HIV in Lithuania, therefore, in order to manage the spread of HIV infection in children, all possible perinatal HIV prevention measures should be taken.

Over the past decade, the treatment of HIV infection has gradually evolved. At present, many countries in the world have adopted a new, so-called revolutionary, treatment strategy, which is the treatment of all HIV-infected people, regardless of their CD4 cell count. Early

antiretroviral therapy has been shown to significantly improve the health status of HIV-infected people. So far, the guidelines for treatment of HIV that do not comply with modern European standards are still being used in Lithuania. The treatment of pediatric patients has highlighted not only the importance of new treatment guidelines, but also raised many other challenges that need to be addressed to improve the quality of life and long-term health of HIV-infected children. This article reviews new trends in paediatric HIV care in Lithuania.

Keywords: children, HIV, challenges, mother to child, antiretroviral therapy.

LITERATŪRA

1. WHO. HIV/AIDS. Internetinė prieiga: www.who.int/hiv/data/en/ [žiūrėta 2018 m. vasario 2 d.].
2. WHO. PMTCT strategic vision 2010–2015: Preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals. WHO Press, 2010 [žiūrėta 2018 m. vasario 2 d.].
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173–80.
4. Countries ready to "Fast Track" response to end the AIDS epidemic by 2030. 2014. Internetinė prieiga: [www.unaids.org/sites/default/files/](http://www.unaids.org/sites/default/files/2014091411173180.pdf) [žiūrėta 2018 m. vasario 3 d.].
5. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Kas antras užsikrėtė ŽIV per narkotikus – 2017 m. duomenys. Vilnius, 2017.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017–2016 data. ECDC 2017.
7. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Neštumo ir gimdymo metu ŽIV infekcija nustatyta keturioms nėščiosioms. Vilnius, 2018.
8. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Sergamumas užkrečiamomis ligomis, statistinės ataskaitos. Vilnius, 2018. Internetinė prieiga: www.ulac.lt. Accessed Feb 2, 2018.
9. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS* 2008; 22(8): 973–81.
10. Čaplinskienė I. ŽIV perdavimo rizikos metodinės rekomendacijos. Vilnius, Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, 2014.
11. Pavydienė V, Ivaškevičienė I, Usonis V. Challenges of treatment of HIV infected children in Lithuania. Vilnius International Summit on Communicable Diseases. Vilnius, 2016.
12. Temprano Anrs Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 808–22.
13. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 795–807.
14. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV 2015. Internetinė prieiga: apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/ [žiūrėta 2018 m. vasario 3 d.].
15. Department of Health and Human Services Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2015. Internetinė prieiga: aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf [žiūrėta 2018 m. vasario 4 d.].
16. Foster C, Bamford A, Turkova A, Welch S, Klein N, Group PGW, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Medicine* 2017; 18(2): 133–4.
17. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 8.0. October 2015. Internetinė prieiga: www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf [žiūrėta 2018 m. vasario 8 d.].
18. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(12): 933–41.
19. Schomaker M, Davies MA, Malateste K, Renner L, Sawry S, N'Gbeche S, et al. Growth and mortality outcomes for different antiretroviral therapy initiation criteria in children ages 1–5 years: a causal modeling analysis. *Epidemiology* 2016; 27(2): 237–46.
20. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM, et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS* 2015; 29(5): 609–18.
21. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C, et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis* 2012; 205(4): 548–56.
22. Montagnani C, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Long-term effect of highly active antiretroviral therapy on immunologic features in children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(5 Suppl 1): S3–6.
23. Crowell CS, Huo Y, Tassiopoulos K, Malee KM, Yoge R, Hazra R, et al. Early viral suppression improves neurocognitive outcomes in HIV-infected children. *AIDS* 2015; 29(3): 295–304.
24. WHO. Uptake of WHO policy for Treat All ART initiation among adults and adolescents living with HIV 2017. Internetinė prieiga: apps.who.int/iris/bitstream/10665/259532/1/WHO-HIV-2017.58-eng.pdf [žiūrėta 2018 m. vasario 2 d.].
25. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, Panchia R, Dobbels E, Rabie H, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9904): 1555–63.

26. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2233–44.
27. Hainline C, Taliep R, Sorour G, Nachman S, Rabie H, Dobbels E, et al. Early antiretroviral therapy reduces the incidence of otorrhea in a randomized study of early and deferred antiretroviral therapy: Evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study. *BMC Research Notes* 2011; 4: 448.
28. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS* 2009; 23(5): 597–604.
29. Rabie H, Violari A, Duong T, Madhi SA, Josipovic D, Innes S, et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guerin immune reconstitution adenitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2011; 15(9): 1194–200.