

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГОРДОН
Евгения Олеговна

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22 – инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Ястребова Елена Борисовна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Общая характеристика детей с ВИЧ-инфекцией в мире, РФ, и Свердловской области.....	10
1.2. Антиретровирусная терапия у детей в мире, РФ, и Свердловской области.....	17
1.3. Нежелательные явления антиретровирусной терапии у детей.....	21
1.3.1. Структура нежелательных явлений антиретровирусной терапии у детей.....	21
1.3.2. Метаболические нарушения и риск сердечно-сосудистых заболеваний	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Материалы исследования.....	39
2.1.1 Общая характеристика клинического материала.....	39
2.1.2 Формирование групп наблюдения.....	43
2.2 Методы обследования пациентов.....	49
2.2.1 Методы обследования ВИЧ-инфицированных детей.....	49
2.2.2 Клинические методы обследования пациентов.....	51
2.2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов.....	52
2.3 Методы оценки результатов и статистической обработки данных.....	61
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	62
3.1 Эпидемиологические особенности у ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области.....	62
3.2 Дети, выявленные по клиническим проявлениям и эпидемиологическим показаниям в Свердловской области	66

3.3 Клинико-лабораторная характеристика ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области.....	73
3.4 Летальность ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области.....	76
3.5. Резюме.....	78
ГЛАВА 4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	81
4.1 Эффективность антиретровирусной терапии у детей в Свердловской области.....	81
4.2 Нежелательные явления антиретровирусной терапии у детей в Свердловской области	88
4.3 Резюме.....	91
ГЛАВА 5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	93
5.1 Биохимические параметры у ВИЧ-инфицированных детей при приеме антиретровирусной терапии и без приема антиретровирусной терапии.....	93
5.2 Биохимические параметры у ВИЧ-инфицированных детей при начале приема антиретровирусной терапии с первого года жизни.....	103
5.3 Динамика липидного профиля у ВИЧ-инфицированных детей при переключении на схемы АРТ с ингибитором интегразы.....	108
5.4 Использование УЗДГ – как метод определения возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, получающих АРТ.....	110
5.5 Инсулинорезистентность у детей, получающих АРТ.....	111
5.6 Алгоритм смены АРТ при наличии дислипидемии в зависимости от возраста ребенка и приверженности к АРТ.....	114
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем здравоохранения: с начала эпидемии 76 миллионов человек были инфицированы вирусом ВИЧ и на сегодняшний день этот вирус унес почти 33 миллиона человеческих жизней [12, 110].

По данным ЮНЭЙДС В 2019 году число детей, живущих с ВИЧ, составляло 1,8 млн. в возрасте 0-14 лет, из них 150000 – новые случаи заражения ВИЧ [13]. В Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, с вовлечением в эпидемиологический процесс все большего количества женщин, увеличивается и число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Кумулятивно родилось уже 205 675 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 11 322 из них подтверждена ВИЧ-инфекция (5,5%) [43].

С 2008 года Свердловская область занимает первое место среди регионов России по абсолютному числу детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин. С 1993 по 2020 гг. в Свердловской области кумулятивно рождено 20258 детей от ВИЧ-инфицированных женщин, из них диагноз подтвержден у 1100 детей. На начало 2020 года на диспансерном учете в центре состояли 1014 детей от 0 до 18 лет с ВИЧ-инфекцией, из них антиретровирусную терапию (АРТ) получали 948 (90%) детей.

На сегодняшний день, все имеющиеся клинические рекомендации [8, 83, 113, 145] говорят о необходимости начинать лечить всех детей с рождения. В условиях ограниченных ресурсов и недостаточной приверженности не всегда возможно назначить ребенку самую безопасную схему АРТ.

Исследования на взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдают осложнения, возникающие при антиретровирусной терапии, которые в дальнейшем увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета. Патологические состояния, возникающие на фоне лечения, объединяются понятием «метаболический синдром»: инсулинорезистентность,

нарушение обмена глюкозы и липидов, перераспределение жировой ткани с формированием периферической липоатрофии, висцерального ожирения и др. [16]. При этом атеросклероз, который лежит в основе большинства ССЗ, начинает формироваться уже в детском и подростковом возрасте [66].

Факторы риска развития ССЗ среди взрослых встречаются и в детском возрасте: пол, возраст, наследственная предрасположенность, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, психоэмоциональное напряжение, метаболические нарушения. В тоже время, комбинация таких факторов риска, как отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение может увеличивать частоту возникновения ССЗ в 3-10 раз [1].

В России исследований нежелательных явлений у ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, мало. Еще одной проблемой является отсутствие четких нормативных показателей липидного обмена у детей.

Представляется актуальным изучение нежелательных явлений АРТ у детей, получающих разные схемы лечения для своевременного их выявления и пересмотра тактики ведения ребенка на примере такого региона РФ как Свердловская область.

Цель исследования

Оптимизировать комплексную лекарственную терапию у детей с ВИЧ-инфекцией на основании анализа течения ВИЧ-инфекции, оценки нежелательных явлений и метаболических нарушений (дислипидемий) на фоне антиретровирусной терапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности инфицирования и течения ВИЧ-инфекции у детей.
2. Провести сравнительный анализ метаболических нарушений (дислипидемий) в зависимости от схемы АРТ.
3. Оценить связь между метаболическими нарушениями и повреждением интимы сосудов, риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей, получающих АРТ.

4. Разработать алгоритм проведения АРТ в зависимости от метаболических нарушений, возраста ребенка, клинико-лабораторных показателей.

Научная новизна

Впервые выполнен комплексный клинико-лабораторный и инструментальный анализ нежелательных явлений (в особенности, метаболических нарушений) у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от схемы АРТ.

Установлена взаимосвязь между метаболическими нарушениями и получаемой АРТ. Впервые показано влияние в детском возрасте как АРТ, так и прямого действия ВИЧ на повреждение интимы сосудов и развитие инсулинорезистентности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Охарактеризованы особенности эпидемии ВИЧ-инфекции среди детей в Свердловской области.

Выявлено воздействие АРТ на липидный профиль у детей, определена частота встречаемости дислипидемий и влияние АРТ на изменение интимы сосудов и развитие инсулинорезистентности.

Разработанный алгоритм проведения АРТ в зависимости от метаболических нарушений, возраста ребенка и приверженности к АРТ позволит оптимизировать схему АРТ у детей с учетом имеющихся ресурсов и приверженности к АРТ, что имеет важное значение в практической деятельности инфекциониста.

Методология и методы исследования

При выполнении научного исследования применялись специальные методы исследования. Результаты научной работы получены с применением клинических данных (общий осмотр с оценкой клинического течения заболевания, измерение массы, роста, измерение АД); лабораторных показателей: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (для оценки липидного обмена определяли уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); для оценки углеводного обмена содержание глюкозы в крови, индекс

инсулинорезистентности), иммунологическое исследование (с определением CD4-T-лимфоцитов) и вирусологическое обследование (определение РНК-копий ВИЧ). Дополнительно использовались инструментальные исследования: УЗИ сосудов головы и шеи с целью определения толщины комплекса интима-медиа (тКИМ).

Для анализа значимости выявленных закономерностей применяли современные статистические методы оценки.

Положения, выносимые на защиту

1. В современных условиях эпидемии ВИЧ-инфекции основными причинами передачи вируса от матери ребенку являются грудное вскармливание детей при наличии «серонегативного окна» у женщин в период беременности, отсутствие пренатального наблюдения, низкая приверженность к АРТ. Наибольшую долю среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявленных с тяжелыми, затяжными или повторными пневмониями, тромбоцитопениями, тромбоцитопенической пурпурой, генерализованной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией составляют дети первого года жизни.

2. Среди основных причин, приводящих к смене антиретровирусной терапии у детей, наиболее частыми являются нежелательные явления такие, как дислипидемия, гепатотоксичность, липодистрофия, гематологические нарушения, что обусловлено выбором препаратов в схеме АРТ, а также вирусологическая неэффективность и оптимизация/упрощение схемы АРТ.

3. У детей с ВИЧ-инфекцией, получающих схему АРТ на основе ИП, чаще выявляются высокие показатели общего холестерина и атерогенных фракций, чем у детей, получающих ННИОТ. При позднем начале антиретровирусной терапии отмечаются изменения комплекса интимы-медиа сосудов, что может свидетельствовать о вазопротективном эффекте терапии. Не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ. С увеличением возраста детей показатель НОМА-IR повышается, независимо от наличия АРТ. Необходима

оптимизация диагностических и лечебных мероприятий при ведении детей с ВИЧ-инфекцией.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в работу в клинично-диагностическое отделение №2 государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» города Екатеринбурга. Материалы исследования включены в программу дополнительного медицинского образования на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского института имени И.П. Павлова.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 - статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций. Материалы диссертации обсуждались на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ» в 2017 году, IV Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием в 2019 году, I Конгрессе инфекционистов Уральского федерального округа в 2020 году, V Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием в 2020 году, научно-практической конференции по вопросам профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, посвященной 30-летию службы СПИДа в Свердловской области в 2020 году, на заседании кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, на Проблемной комиссии и Ученом Совете в ПСПбГМУ имени акад. И.П.Павлова в 2020 г., VI Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием в 2021 году.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме диссертации, подбор и клиническое обследование пациентов, сбор и систематизация результатов лабораторных исследований, составлена электронная база данных и проведена статистическая обработка, проведен анализ и оформление результатов исследования. Лабораторные исследования непосредственно автором не проводились. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, клинико-лабораторной характеристики обследованных детей, глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Материалы диссертации изложены на 155 страницах печатного текста, содержат 37 таблиц, 13 рисунков. Библиографический указатель включает 182 источника, из них 49 отечественной и 133 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика детей с ВИЧ-инфекцией в мире, РФ, и Свердловской области

ВИЧ-инфекция – заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека, характеризующееся как хроническое воспаление со специфическим поражением иммунной системы до формирования синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), что приводит к развитию заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы [5, 26, 111, 114].

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем здравоохранения: с начала эпидемии 76 миллионов человек были инфицированы вирусом ВИЧ и на сегодняшний день этот вирус унес почти 33 миллиона человеческих жизней. Во всем мире по данным 2019 года 38,0 миллионов человек жили с ВИЧ. По оценкам, 0,7% взрослых в возрасте 15–49 лет во всем мире живут с ВИЧ, хотя бремя эпидемии продолжает значительно различаться между странами и регионами. Наиболее пораженным остается Африканский регион: почти каждый 25-й взрослый (3,7%) живет с ВИЧ и составляет более двух третей людей, живущих с ВИЧ во всем мире [110].

В 2019 году число детей, живущих с ВИЧ, составляло 1,8 млн. в возрасте 0-14 лет, из них 150 000 – новые случаи заражения ВИЧ, причем в мире новые случаи инфицирования ВИЧ среди детей (как и среди взрослых) снижаются: от 480 000 в 2000 году до 150 000 в 2019 году [13]. Основной путь инфицирования у детей – перинатальный, а подростки в возрасте 15-17 лет, как и взрослые, инфицируются половым и парентеральным путем [27, 49].

В 2014 году ЮНЭЙДС [45] и ВОЗ в 2015 году [15] запустили новую политику по диагностике и лечению всех пациентов с ВИЧ-инфекцией во всем мире с целью положить конец эпидемии СПИДа к 2030 году, как одной из угроз для здоровья населения. Были определены промежуточные целевые показатели на период до 2020 года. Одними из ключевых показателей на 2020 год являются цели «90-90-90», предусматривающие, что 90% процентов людей, живущих с ВИЧ, будут знать свой статус; 90% всех пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекции будут

получать антиретровирусную терапию, у 90% всех пациентов, получающих АРТ, будет достигнута подавленная вирусная нагрузка, что предотвратит распространение ВИЧ [165].

На сегодняшний день, данная концепция перестала быть теорией и обрела практическое воплощение пока только в некоторых странах по всему миру. Выполнили поставленные задачи к 2016 году 7 стран: Ботсвана, Камбоджа, Дания, Исландия, Сингапур, Швеция и Соединенное Королевство достигли 90-90-90, как и отдельные города: Амстердам, Нью-Йорк, Мельбурн, Париж и Сан-Франциско. Еще 11 стран приблизились к этому порогу: Австралия, Бельгия, Франция, Германия, Италия, Кувейт, Люксембург, Нидерланды, Испания, Свазиленд и Швейцария [96, 98, 182].

В частности, одной из первых стран, достигших цели «90-90-90» еще в 2015 году стала Швеция [107]. В Швеции в конце 2015 года 90% людей с ВИЧ были диагностированы. Охват медицинской помощью людей с ВИЧ составил 99,8%, а среди получающих терапию (не менее 6 месяцев) 95%, демонстрировали неопределяемую вирусную нагрузку (<50 копий РНК ВИЧ-1/мл).

В 2019 году показатель новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди взрослых, по оценкам ЮНЭЙДС, снизился на 23% относительно 2010 года, с 2,1 млн до 1,7 млн. [13].

Оценить достижение целей «90-90-90» в России, по сравнению с другими странами, не представляется возможным из-за отсутствия полноценных статистических данных [96].

По данным статистических форм в Российской Федерации (РФ) показатель новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди взрослых, увеличился на 38% относительно 2010 года, с 58 633 в 2010 году до 94 688 в 2019 году [42, 43].

Кумулятивное число выявленных в иммунном блоттинге на 31.12.19г. среди граждан РФ составило 1 423 999 человек. Заразились при гетеросексуальных контактах 62,7%, доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 33,6%. На диспансерном учете в 2019 году состояло 776 868 инфицированных ВИЧ россиян, охват лечением в 2019 году составил 48,5% от

числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция и 68,9% от числа состоявших на диспансерном наблюдении. К концу декабря 2019 г. у 408 088 пациентов была подавлена вирусная нагрузка (РНК ВИЧ менее 500 коп/мл), что составляет 76,3% от числа получавших АРТ в 2019 году [43].

К одним из наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией субъектов РФ относится Свердловская область, где зарегистрировано 1828,1 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения [43]. По данным статистических форм, в Свердловской области показатель новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди взрослых увеличился на 11% относительно 2010 года: с 4816 в 2010 году до 5419 в 2019 году [35, 36].

Кумулятивное число выявленных на 31.12.19г. на территории Свердловской области составило 66 835 человек. На диспансерном учете в 2019 году состояло 56 722 пациентов, что составило 84,9% от числа пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению. Охват лечением в 2019 году составил 57,3% от числа живущих с диагнозом ВИЧ-инфекция и 67,5% от числа состоявших на диспансерном наблюдении. Среди лиц, получающих АРТ непрерывно в течение более 24 недель, 84,3% имели неопределяемый уровень РНК ВИЧ [34].

По оценкам ЮНЭЙДС, по состоянию на конец 2019 г. в мире о своем ВИЧ-статусе знали 81% людей, живущих с ВИЧ, получали антиретровирусную терапию 67% и у 59% из них была достигнута вирусологическая супрессия [13].

В рамках глобальной цели по окончании эпидемии СПИДа, в 2015 году ЮНЭЙДС запустила программу супер-ускоренных мер по искоренению СПИДа, как угрозы общественному здоровью детей, подростков и молодых женщин к 2020 году – «Start Free, Stay Free, AIDS Free» [51].

Концепция «Рождайся свободным, оставайся свободным, свобода от СПИДа» включает три основных понятия. «Рождайся свободным»: дети имеют право рождаться и жить в мире без ВИЧ, что можно достичь, устранив вертикальную передачу ВИЧ. «Оставайся свободным»: с помощью мер профилактики передачи ВИЧ дети, подростки и молодые женщины имеют право оставаться «свободными» от вируса, то есть не инфицироваться. «Свобода от СПИДа»: дети

и подростки, заразившиеся ВИЧ, имеют право на диагностику, лечение и уход, чтобы оставаться «свободными» от СПИДа. Одним из целевых показателей данной программы является: сокращение числа новых случаев инфицирования среди детей (в возрасте от 0 до 14 лет) до менее 20 000 к 2020 году. Однако, согласно статистике [13], в 2019 году ВИЧ были инфицированы 150 000 детей, что далеко от глобального целевого показателя 2020 года в 20 000 (в 7,5 раз превышает запланированный уровень).

В Российской Федерации, как и во всем мире, с вовлечением в эпидемиологический процесс все большего количества женщин, увеличивается и число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Если за весь период наблюдения на 31.12.10г. в РФ родилось 26 816 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 3 725 из них подтверждена ВИЧ-инфекция (13,9%), то на 31.12.19г. родилось уже 205 675 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 11 322 из них подтверждена ВИЧ-инфекция (5,5%). [35, 43].

Оставаться свободным, предотвращая новые случаи заражения девочек-подростков и молодых женщин ВИЧ по мере их взросления – еще один целевой показатель. Планировалось сокращение числа впервые инфицированных ВИЧ девочек подросткового возраста и молодых женщин (в возрасте 15–24 лет) до менее 100 тыс. к 2020 году [51]. Особенно важен этот показатель среди девочек подростков, так незапланированная беременность у них встречается в 3 раза чаще по сравнению со взрослыми женщинами [152].

По данным ЮНЕЙДС в 2019 г. новые случаи ВИЧ-инфекции среди молодых женщин в возрасте 15–24 лет составили 280 тыс., что превышает запланированный показатель в 2,8 раз [148].

«Свобода от СПИДа», как целевой компонент программы ЮНЭЙДС, планировал получение АРТ 1,4 миллиона детей, живущих с ВИЧ. Однако, в 2019 году АРТ получали только 950 000 (53%) из 1,8 миллиона детей с ВИЧ (среди взрослых данный показатель составил 68%) [13, 110].

В РФ в 2015 году получали АРТ 85% ВИЧ-инфицированных детей и вирусная нагрузка не определялась у 80% детей [10], к 2019 году получали АРТ уже 95% ВИЧ-инфицированных детей, а показатель эффективности достиг 88%. [12].

Охват детей АРТ по Свердловской области также ежегодно увеличиваться: если в 2010 году он составлял 62,2%, то в 2019 году уже 93,5% (показатель эффективности составил 90%).

Одной из важнейших задач стратегии ЮНЭЙДС и ВОЗ является ликвидация перинатального пути инфицирования.

Передача ВИЧ от матери ребенку возможна во время беременности, родов и при грудном вскармливании [5, 126]. При отсутствии каких-либо мер вмешательства, показатели передачи ВИЧ от матери ребенку варьируются в пределах 15-45% [68]. Применение АРТ до беременности, как можно на более ранних этапах беременности при отсутствии АРТ до зачатия и отмена грудного вскармливания позволяет снизить риск инфицирования ребенка до 1-2% и менее [84, 91, 132].

В 2019 году во всем мире 85% из приблизительно 1,3 миллиона беременных, живущих с ВИЧ, получали антиретровирусные препараты (АРВП) для профилактики передачи инфекции ребенку [110], что ниже запланированного 95% охвата беременных женщин.

Для подтверждения элиминации вертикального пути передачи ВИЧ страны должны достичь следующих целей: уровень новых случаев ВИЧ-инфекции от матери ребенку <50 случаев на 100 000 живорожденных; уровень передачи ВИЧ от матери ребенку <5% при наличии грудного вскармливания или уровень передачи ВИЧ от матери ребенку <2% на фоне искусственного вскармливания с рождения. При этом должны быть соблюдены следующие индикаторы: охват дородовой помощью (не менее одного посещения) > 95%; охват беременных женщин, которые знают свой ВИЧ-статус > 95%; охват АРТ ВИЧ-инфицированных беременных женщин > 90% [109].

На данный момент официально одобренными ВОЗ в отношении успешной элиминации передачи ВИЧ от матери к ребенку являются только 13 стран: Куба

(2015 год), Белоруссия, Армения, Тайланд (2016 год), Ангилья, Антигуа и Барбуда, Бермудские острова, Каймановы острова, Монтсеррат, Сент-Китс и Невис (2017 год), Малайзия (2018 год); Мальдивы, Шри-Ланка (2019 год) [179].

В 2015 году Куба стала первой страной, одобренной ВОЗ в отношении успешной элиминации передачи ВИЧ от матери к ребенку [178].

Ряд стран также оказались близки к одобрению ВОЗ. Так, в Великобритании, исследование, проведенное в Лондоне в период с 2008 по 2014 годы, продемонстрировало показатель передачи ВИЧ от матери ребенку 0% [75]. В Нидерландах в 2015 году не было зарегистрировано случаев инфицирования детей, родившихся в Нидерландах, а в предыдущие годы наблюдались только единичные случаи [174].

В РФ с 2002 года отмечается увеличение доли ВИЧ-инфицированных женщин. К концу 2010 г. в России было зарегистрировано 204179 инфицированных ВИЧ женщин (35% всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди взрослого населения), то на 31.12.2018г. зарегистрировано 466742 инфицированных ВИЧ женщин (37,1% соответственно) [35, 36].

Доля женщин, состоявших на учете по беременности и наблюдающихся в женских консультациях, ежегодно увеличивается: в 2004-2005 годах она составляла 71%; в 2010 году - 87%, а в 2015 году достигла 91%. При этом контроль вирусной нагрузки перед родами выполнен у 92% беременных и неопределяемая вирусная нагрузка перед родами достигнута у 83% женщин [10, 28].

Соответственно растет и охват профилактикой во время беременности, родов и новорожденному. Охват профилактикой во время беременности повысился с 62,6% в 2006 году до 89% в 2015 году; во время беременности с 79,6% в 2006 году до 93,5% в 2015 году; новорожденному с 89% в 2006 году до 99% в 2015 году [10, 28].

Достигнуты успехи и в снижении показателя перинатального инфицирования ВИЧ детей.

За последние годы риск вертикального инфицирования ВИЧ в РФ значительно снизился. В 2006 доля детей, инфицированных вследствие перинатальной передачи, составляла 10,6%, к 2015 году этот показатель снизился до 1,95% [10]. С 2015 года в РФ внедряется применение усиленной схемы химиопрофилактики новорожденным из групп повышенного риска инфицирования ВИЧ, состоящей из трех антиретровирусных препаратов: зидовудин+ламивудин+невирапин [37]. Благодаря достижениям последних лет в 2018 году уровень перинатальной передачи ВИЧ в РФ составил 1,5% [12], что соответствует критериям ВОЗ.

В 2019 году в Свердловской области доля женщин в общей структуре ВИЧ-инфицированных составила 39,5%, в том числе 84,4% - это женщины детородного возраста.

Охват диспансерным наблюдением беременных женщин в 2019 году составил 94,4%, к сроку беременности 34 недели и более неопределяемый уровень вирусной нагрузки наблюдался у 91% женщин. Целевые показатели охвата химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку в 2019 году составили: во время беременности – 92,7%, во время родов – 94,2%, новорожденному – 99,4%.

Процент вертикальной передачи ВИЧ на территории Свердловской области ежегодно снижается: 2009 год – 5,6%; 2010 год – 4,9%; 2011 год – 5,1%; 2012 год – 4,8%; 2013 год – 4,5%; 2014 год – 5,3%; 2015 год – 3,0%; 2016 год – 3,6%; 2017 год – 2,7%; 2018 год – 1,8%; 2019 год – 2,0%; 2020 год – 1,5%. Данные ежегодно пересчитываются при выявлении детей с перинатальным путем инфицирования, рожденных в предыдущие годы.

Благодаря системе мер по профилактике перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку – этот показатель в Свердловской области снизился до 1,5% [34].

Несмотря на значительные успехи, в мировом масштабе ни одна из глобальных задач, поставленных на 2020 год, не была достигнута, о чем высказалась Винни Бьянима (исполнительный директор ЮНЭЙДС и заместитель генерального

секретаря ООН): «На сегодняшний день нам удалось найти множество различных инструментов, предотвратить множество новых случаев ВИЧ-инфицирования среди детей и обеспечить нормальную жизнь множества детей с ВИЧ... но мы не можем простить себе всех тех, кого мы не спасли — это подлинная трагедия... Мы не можем смириться с тем, что до сих пор десятки тысяч детей ежегодно заражаются ВИЧ и умирают от связанных со СПИДом болезней».

В связи с этим ЮНЭЙДС разрабатывает новую глобальную стратегию, в которую будут включены новые глобальные цели до 2026 года с целью положить конец эпидемии СПИДа во всем мире как угрозе общественному здоровью к 2030 году [14].

1.2. Антиретровирусная терапия у детей в мире, РФ, и Свердловской области

За период с 2000 по 2019 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции уменьшилось на 39%, а смертность от ассоциированных с ВИЧ причин сократилась на 51%, при этом 15,3 миллиона человеческих жизней удалось спасти благодаря АРТ [110].

Хотя ни одна из глобальных целей стратегии «90-90-90» на 2020 год не была достигнута, мы наблюдаем большой прорыв в отношении лечения ВИЧ-инфекции, в том числе среди детей.

На современном этапе цель лечения ВИЧ-инфекции у детей не только сохранение жизни, но и сохранение качества жизни для полной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни. На сегодняшний день, говоря о лечении ВИЧ-инфекции у детей, мы ориентируемся на рекомендации Российской Федерации, ВОЗ, европейские (PENTA), американские (DHHS).

Одним из очень важных вопросов в лечении ВИЧ-инфекции у ребенка является: «Когда начинать?». В соответствии с современными рекомендациями необходимо лечить всех детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция, независимо от клинических проявлений и лабораторных показателей. Отдельно выделяют показания для быстрого начала (в течение 1-2 недель) АРТ у ребенка.

Согласно рекомендациям РФ [8], начало лечения ВИЧ-инфекции показано всем детям после установления диагноза. Приоритетное (быстрое) назначение АРТ для детей в возрасте: дети в возрасте $\geq 6 < 12$ недель; дети в возрасте ≥ 12 недель < 1 года; дети в возрасте ≥ 1 года < 6 лет с выраженными клиническими проявлениями (стадии 2В, 4Б, 4В по Российской классификации) и/или с тяжелым иммунодефицитом ($CD4 \leq 500$ клеток/мкл); дети в возрасте 6 лет и старше с выраженными клиническими проявлениями (стадии 2В, 4Б, 4В по Российской классификации) и/или с выраженными иммунными нарушениями ($CD4 \leq 200$ клеток/мкл).

По рекомендациям ВОЗ [83] начало лечения ВИЧ-инфекции показано всем детям после установления диагноза. Приоритетное (быстрое) назначение АРТ всем детям младше 2 лет или с выраженными клиническими проявлениями (по классификации ВОЗ стадия 3, 4) или при количестве $CD4 \leq 750$ клеток/ mm^3 или процент $CD4 < 25\%$ среди детей младше 5 лет и количество $CD4 \leq 350$ клеток/ mm^3 у детей от 5 лет и старше.

Согласно рекомендациям DHHS [113] лечение показано всем ВИЧ-инфицированным детям, с безотлагательным началом для детей младше 12 месяцев и/или имеющие заболевания, соответствующие 3 стадии по классификации CDC.

Рекомендации PENTA [145] также говорят о назначении лечения всем детям с ВИЧ-инфекцией и срочной диагностики и лечением младенцев, рожденных женщинами, живущими с ВИЧ.

Не менее важный вопрос: «Чем лечить?». Препараты для лечения ВИЧ-инфекции у детей в стартовой схеме АРТ делят на предпочтительные и альтернативные, которые применяются при невозможности назначить препарат из предпочтительной группы. Согласно рекомендациям РФ [8] в педиатрической практике с периода новорожденности предпочтительными препаратами из группы НИОТ являются комбинации зидовудина с ламивудином, а после 2 недель жизни абакавира с ламивудином, а начиная с подросткового возраста это комбинации ламивудина с тенофовиром или абакавиром и эмтрицитабина с

тенофовиром. Третьим препаратом в схеме АРТ с первых дней жизни назначается невирапин, с двух недель жизни лопинавир/ритонавир, с двух лет возможно применение ралтегравира, с 6-го возраста – атазанавира бустированного ритонавиром, а у подростков третьим компонентом для стартовой терапии предлагается долутегравир. С целью упрощения режима АРВТ у подростков (как альтернативные) применяются фиксированные схемы: RPV/TDF/FTC («Эвиплера»), EVG/COBI/TAF/FTC («Генвоя»).

При сравнении рекомендаций РФ с международными, мы видим, что ряд препаратов назначается в более раннем возрасте, поскольку используются жидкие формы препаратов, которые еще не зарегистрированы на территории РФ.

В европейских рекомендациях (PENTA) [145] у детей с периода новорожденности предпочтительными препаратами из группы НИОТ также являются комбинации зидовудина с ламивудином, после 2 недель жизни абакавира с ламивудином, а начиная с 6 летнего возраста это комбинации ламивудина или эмтрицитабина с тенофовиром алафенамидом фумаратом (TAF). В качестве 3 компонента, для ранее не получавших лечения, чаще используют ингибиторы интегразы (ИИ) или усиленные ингибиторы протеазы (ИП) в качестве предпочтительных схем уже с 2-недельного возраста, а с 3 лет доступны режимы на базе усиленного дарунавира. В то же время, альтернативные варианты приемлемы и разнообразны, что является важным в условиях, когда доступность АРТ ограничена.

В апреле 2019 в США было обновлено базовое руководство по применению антиретровирусных препаратов у детей. Согласно рекомендациям DHHS США [113], режимы на основе ИИ ребенок может получать уже с рождения (ралтегравир). Современный каскад терапии, который предусмотрен обновленным руководством DHHS выглядит так: с рождения ралтегравир + зидовудин с ламивудином или эмтрицитабином, с возможной заменой после 3-х месяцев зидовудина на абакавир, с 3 лет и весе менее 25 кг возможна замена ралтегравира на бустированный дарунавир, а с 25 кг возможна замена ралтегравира на долутегравир.

Согласно рекомендациям DHHS США, у подростков с 12 лет имеющих 4 и 5 стадию полового развития по Таннеру, применимы режимы АРТ как у взрослых [112].

У подростков предпочтение отдается комбинированным АРВП, а режим DTG/ЗТС в качестве одной из схем рекомендован для начального лечения большинства людей с ВИЧ (за исключением лиц с РНК ВИЧ > 500 000 копий/мл, коинфекция ВГВ, а также у лиц, начинающих АРТ до того, как будут получены результаты тестирования на генотипическую резистентность к обратной транскриптазе ВИЧ и тестирования на ВГВ). Данные рекомендации основаны на результатах 96-недельных исследований GEMINI-1 и GEMINI-2, где двойной режим долутегравир и ламивудин сравнивался с классическим тройным режимом терапии (долутегравир, тенофовир и эмтрицитабин) среди наивных пациентов. Эффективность схемы из двух препаратов DTG + ЗТС оказалась аналогичной эффективности схемы из трех препаратов DTG + TDF/FTC [73].

В июле 2019 года ВОЗ опубликовала аналитическую записку об изменениях в рекомендациях по АРТ первой и второй линии [170]. С 2019 года схема лечения на основе RAL может быть рекомендована в качестве предпочтительной терапии первой линии для новорожденных, а также альтернативной терапии первой линии для детей грудного и более старшего возраста, для которых недоступно лечение DTG в зарегистрированных дозах.

Исторически сложилось, что исследование эффективности и безопасности различных новых антиретровирусных препаратов у новорожденных и детей значительно отстает, то, что давно применяется у взрослых, может годами не доходить до педиатрических пациентов. И речь не только об антиретровирусных препаратах, но и о режимах приема, позволяющим уменьшить «бремя» ежедневного, как минимум двукратного, приема АРТ ребенком.

Исследований, связанных с упрощением режимов АРТ у детей и подростков, на сегодняшний день немного.

Группой PENTA проведено исследование BREATHER среди детей и молодых людей в возрасте от 8 до 24 лет, которые получали АРТ на основе эфавиренза и

имели вирусологическую супрессию. АРТ принимали коротким курсом: 5 дней приема и 2 дня перерыв. Средний срок наблюдения составил 185,3 недели. Исследование BREATHER показало не меньшую вирусологическую эффективность коротких курсов АРТ по сравнению с непрерывным приемом в течение в среднем 3,6 лет [168]. На сегодняшний день, в действующих клинических рекомендациях, данные режимы не одобрены.

1.3. Нежелательные явления антиретровирусной терапии у детей

1.3.1. Структура нежелательных явлений антиретровирусной терапии у детей

Согласно определению ВОЗ, нежелательная лекарственная реакция – это реакция организма на лекарственное средство, связанная с применением лекарственного средства в рекомендуемых дозах. Нежелательное явление – это любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначалось лекарственное средство, независимо от причинно-следственной связи с его применением [33].

Сегодня, с использованием АРТ, ВИЧ-инфекция стала хроническим контролируемым заболеванием. Во всем мире, согласно последним рекомендациям, все дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ с первых месяцев жизни [8, 83, 113, 145]. С одной стороны повышается как продолжительность, так и качество жизни ЛЖВ, а с другой – появляются нежелательные явления, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей, когда они становятся взрослыми, т.е. увеличивается риск коморбидности.

Исследований нежелательных явлений среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, мало. Особенности эпидемии ВИЧ в РФ - генерализованная стадия эпидемии в ряде регионов РФ, пораженность женщин и, соответственно,

детей, этническая принадлежность, условия ограниченных ресурсов, делают актуальным изучение нежелательных явлений АРТ у детей в РФ.

Четкой классификации нежелательных явлений нет, выделяют отдельные симптомы и синдромы [5]. В зависимости от пораженного органа или системы нежелательные явления, связанные с АРТ подразделяют [113]:

1. Нежелательные явления со стороны ЦНС
2. Липодистрофия
3. Дислипидемия
4. Нежелательные явления со стороны ЖКТ
5. Гематологические
6. Гепатотоксичность
7. Инсулинорезистентность, бессимптомная гипергликемия
8. Лактоацидоз
9. Нефротоксичность
10. Остеопения и остеопороз
11. Аллергические реакции.

Нежелательные явления со стороны ЦНС в основном связывают с двумя группами антиретровирусных препаратов: ННИОТ и ИИ. Такие психоневрологические проявления как головокружение, сонливость, ненормальные сны, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли или попытки описывают при применении эфавиренза [55, 104, 175]. Экспозиция эфавиренза в плазме крови может увеличиваться у пациентов, с генетическим полиморфизмом CYP2B6, что может приводит к увеличению рисков развития и выраженности нежелательных реакций эфавиренза [154] с развитием судорог и мозжечковой атаксии [147].

ENCORE 1 было двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, которое показало, что эфавиренз в дозе 400 мг не уступает стандартной дозе 600 мг в комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином в качестве начальной терапии ВИЧ в течение 96 недель, а также сообщалось о меньшем количестве нежелательных явлений, связанных с эфавирензом [74].

Неврологические симптомы связывают с еще одним препаратом из группы ННИОТ – рилпивирином [159], но с меньшей частотой по сравнению с эфавирензом [82].

Из группы ИИ нежелательные явления со стороны ЦНС связывают с долутегравиром и в меньшей степени с ралтегравиром, элвитегравиром [70, 81].

Липодистрофия. Термин «липодистрофия» представляют собой два отдельных клинических расстройства: накопление избыточных жировых отложений (липогипертрофия) в области живота, в верхней части спины, в области молочных желез (гинекомастия) и подкожной клетчатке и полной или частичной потерей подкожной жировой клетчатки (липоатрофия) на лице, ягодицах и конечностях, что делает вены более заметными [3]. Также возможен смешанный или комбинированный вариант липогипертрофии и липоатрофии [87, 99, 124].

Частота встречаемости липодистрофии у ВИЧ-инфицированных детей в разных исследованиях описывается от 5% - 55% [61, 93, 119, 139, 146].

Исследование, проведенное в Европе (когорта 426 детей), где 70% составляли представители европеоидной расы, показало распространенность липодистрофии – 55% среди детей в возрасте от 2 до 18 лет, в том числе липоатрофия возникла у 28% детей, а липогипертрофия у 27% [139].

В исследовании на африканских детях (210 человек) в аналогичной возрастной группе распространенность липодистрофии достигла 30%, в том числе 19% только для липоатрофии, 3,8% только для липогипертрофии и 7,1% для смешанного типа [124].

Среди АРВП наибольшее значение, как ко-фактор развития липодистрофии, имеют НИОТ и ИП. В исследованиях на детской когорте среди НИОТ определяющую роль играет ставудин [87,93, 97, 99, 119, 136, 139] и зидовудин [181], среди ИП - ритонавир [99, 139], причем длительность АРТ напрямую связана с выраженностью перераспределения подкожно-жировой клетчатки [97, 99, 181]. Отмечено, что пациенты с перераспределением подкожно-жировой клетчатки получали АРТ в течение длительного периода времени (более 5 лет),

тогда как метаболические изменения в отсутствие липодистрофии не были связаны ни с продолжительностью АРТ, ни с количеством полученных лекарственных препаратов [97].

Дислипидемия. Нарушение липидного обмена при ВИЧ-инфекции наблюдали еще до появления АРТ, при этом отмечают характерные изменения в виде гипертриглицеридемии, повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности [95, 102].

Частота встречаемости метаболических нарушений у детей на фоне АРТ в различных исследованиях неоднозначна. Как уже отмечалось, метаболические изменения не связаны ни с продолжительностью АРТ [97], ни с возрастом детей, как показало исследование, в которое вошли 115 детей первого года жизни [127]. В большом когортном исследовании, в которое вошли 477 детей, в подгруппе оценки метаболизма 27% детей имели гиперхолестеринемию и 21% гипертриглицеридемию [99]. В другом исследовании (157 детей, средний возраст 13 лет) гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия были обнаружены у 23,9% и 24,8% пациентов соответственно [87]. В исследовании, в которое вошли 364 ВИЧ-инфицированных ребенка, средний возраст которых составил 8 лет, а продолжительность АРТ 3,8 лет, гиперлипидемия наблюдалась у 34,0% детей. Причем среди детей с гиперлипидемией у 16,8% была гиперхолестеринемия, а у 83% - гипертриглицеридемия [146]. В исследовании среди подростков (99 детей) со средним возрастом 15,3 лет (13,6-16,7 лет) метаболические нарушения были следующими: 27,2% имели повышение общего холестерина ≥ 200 мг / дл, 25,9% холестерина ЛПНП ≥ 130 мг/дл, 14,1% холестерина ЛПВП < 35 мг/дл и 39,8% триглицеридов ≥ 150 мг/дл [65].

В Российской Федерации нет четких нормативных показателей по уровню холестерина у детей. В кардиологической практике у детей используют классификацию National Cholesterol Education Program (NCEP) [138].

В связи с отсутствием в РФ стандартизованных показателей обмена липидов у детей, необходимых для диагностики его нарушений, на базе Детской городской

клинической больницы №11 г. Екатеринбурга были рассчитаны оптимальные, допустимые и патологически высокие значения этих показателей [25].

Метаболические нарушения у детей, как и у взрослых, связывают с препаратами из группы ИП, ННОИТ, НИОТ. Большинство проведенных исследований основную роль в развитии метаболических нарушениях отдают именно препаратам из группы ИП, особенно с использованием в качестве бустера ритонавира [64, 76, 87, 93], но уже накопились данные, что и препараты других групп, такие как ННИОТ [52], а также НИОТ [136] вызывают метаболические нарушения у детей.

Тем не менее, отмечается положительная динамика при переходе с ИП на ННИОТ с целью коррекции метаболических нарушений, в частности на невирапин [56, 163] и эфавиренз [101, 173], а также на ИИ [41].

Оценка метаболических изменений у детей, когда они начинают или изменяют схему АРТ, может быть полезна для определения специфических эффектов непосредственно от АРТ, потому что у детей меньше психосоциальных факторов (курение, алкоголь, ожирение), которые могут независимо влиять на метаболические результаты.

Среди дополнительных факторов в развитии как липодистрофии, так и метаболических нарушений у детей имеет период полового созревания [61], в том числе стадии 2-5 полового созревания по Таннеру независимо были связаны с гиперлипидемией у детей [146].

Одним из способов коррекции дислипидемии является смена АРТ на препараты с более благоприятным липидным профилем. Количество препаратов в детском возрасте ограничено. Из ННИОТ у детей возможно использование ННИОТ нового поколения, таких как этравирин и рилпивирин [77, 140, 142]. Препаратами с благоприятным липидным профилем являются и препараты из группы ИИ [81], в том числе при переключении с ННИОТ и ИП [58]. У детей из ИИ применяют препараты ралтегравир, долутегравир, а также препараты, представленные в комбинированной форме: элвитегравир, (элвитегравир/кобицистат/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин), биктегравир

(биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин). Лекарственная форма элвитегравир бустирована кобицистатом, но данный препарат может рассматриваться как альтернативный на фоне дислипидемии [94]. Биктегравир в сочетании с эмтрицитабином и тенофовир алафенамидом продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость, а также аналогичный липидный профиль в сравнении с долутегравиром, абакавиром и ламивудином у взрослых с ВИЧ-1 [134].

Переход с лопинавира/ритонавира на другие препараты из класса ИП у детей также может оказывать благоприятное воздействие на липидный профиль, потенциально влияя на долгосрочный риск сердечно-сосудистых заболеваний [122].

Нежелательные явления со стороны ЖКТ в основном связывают с двумя группами антиретровирусных препаратов: НИОТ и ИП.

Панкреатит у детей чаще всего ассоциировался с d4T и ddI, который развивается обычно через несколько месяцев от начала АРТ. Повышенный уровень общей амилазы наблюдается у 2–4% пациентов, получающих АРТ, и был наиболее частым среди тех, кто получал d4T/ddI и ZDV/ddI [171].

Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, связанным с режимами, содержащими LPV/r, является диарея. В трех клинических исследованиях M05-730, M06-802 и M10-336 было выявлено, что у 11,2% участников развилась умеренная или тяжелая диарея к 8 неделе приема LPV/r. Частота прекращения приема LPV/r, из-за умеренной/тяжелой диареи составила 1,3% [177]. В ретроспективном когортном исследовании у ВИЧ-инфицированных тайских детей, получающих первую линию АРТ на основе ИП диарея возникла у 29,3% пациентов [176].

Тошнота и рвота ассоциирована с приемом АРТ, но наиболее часто возникает при прием ИП. В исследовании у ВИЧ-инфицированных детей, госпитализированных в педиатрическую больницу в Сикассо, Мали (92 ребенка), в течение 24 недель приема АРТ у 14,1% детей выявлены нежелательные

явления. При приеме схем на основе LPV/r среди нежелательных явлений зарегистрирована тошнота и рвота в 15,4% случаев [141].

Гематологические нежелательные явления (анемия, нейтропения) среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, связаны с приемом ZDV.

Основной механизм токсического действия зидовудина - это угнетение эритропоэза и развитие парциальной красноклеточной аплазии, приводящие к анемии [24]. Макроцитоз, обусловленный действием ZDV, не связан с дефицитом витамина В12 или фолатов, а является результатом депрессии или неэффективности эритропоэза, а также периферической деструкции красных кровяных клеток [48].

В исследовании среди ВИЧ-инфицированных детей Азии (1648 детей) со средним возрастом 6,8 лет (3,7-9,6 лет), получавших АРТ в составе: d4Т+3ТС+NVP (42%) и ZDV+3ТС+NVP (25%), тяжелая анемия была выявлена у 47 (2,9%) детей в среднем через 6 месяцев после начала АРТ и связана с текущим приемом ZDV [71]. В исследовании CHAPAS-3 продемонстрировано достоверно частое развитие нейтропении в группе детей, получающих ZDV, в сравнении со ставудином и абакавиром ($p < 0,04$). [135].

Большинство АРВП имеют связь с развитием **гепатотоксичности**. Наиболее часто гепатотоксичность ассоциируют с ННИОТ, особенно старого поколения [62, 180], но в тоже время и НИОТ могут приводит к поражению печени [164]. Гипербилирубинемия связывают с препаратами из группы ИП (атазанавир) [86]. В последнее время, накапливаются данные и о гепатотоксичности препаратов из группы ИИ, наиболее часто связанные с долутегравиром [81].

Инсулинорезистентность, бессимптомная гипергликемия. Резистентность к инсулину характеризуется снижением чувствительности тканей к инсулину, что приводит к увеличению продукции инсулина поджелудочной железой [3].

Уровень глюкозы в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л расценивается как нарушенная гликемия натощак, уровню глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки 7,8–11,0 ммоль/л - нарушение толерантности к глюкозе. Нарушенная гликемия натощак и нарушения толерантности к глюкозе являются

промежуточными стадиями нарушений углеводного обмена между нормальным его состоянием и развитием сахарного диабета [46].

В Руководстве DHHS по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных детей не рекомендуются рутинные определения уровней инсулина или толерантности к глюкозе без консультации эндокринолога, вместо этого целесообразно определение уровня глюкозы в плазме крови натощак [113].

Развитие резистентности к инсулину связывают в первую очередь с ИП [52, 64, 65]. Частота инсулинорезистентности у детей, в отличие от взрослых, встречается реже. В исследовании, в которое вошли 130 детей, средний возраст которых составил 10 лет, инсулинорезистентность наблюдали в 13,2% [61]. Среди подростков (средний возраст 13 лет) при средней продолжительности АРТ 10,2 лет почти у 20% пациентов была резистентность к инсулину, и это было связано с коинфекцией гепатита С, применением ставудина и гипертриглицеридемией [173]. Еще одно исследование на подростках (средний возраст 15,3 лет) демонстрирует резистентность к инсулину в 30,6% случаях, гипергликемию натощак в 4,6% [65].

Напротив, исследование в Уганде, в которое вошли 364 ВИЧ-инфицированных ребенка в возрасте от 2 до 18 лет, ни у одного из детей не зафиксировало гипергликемии (определяли только уровень глюкозы натощак) [146].

Митохондриальная токсичность, связанная с НИОТ, проявляется в виде серьезных побочных эффектов, таких как **лактоацидоз**. Митохондриальная токсичность НИОТ является результатом ингибирования препаратами митохондриальной ДНК полимеразы [123]. По мере накопления доли дисфункционального митохондриального белка, митохондрии становятся неспособными выполнять критические метаболические функции, такие как окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование [128]. Со временем, митохондриальная дисфункция приводит к лактоацидозу на фоне (или без) стеатоза печени [85]. Клинические проявления НИОТ-ассоциированной гиперлактатемии неспецифичны и включают недомогание, боль в животе,

тошноту, рвоту, потерю веса, одышку, а тяжесть варьирует от легкой гиперлактатемии без ацидоза до тяжелого лактатацидоза [44].

Все НИОТ вызывают гиперлактатемию, но некоторые препараты могут вызывать эту проблему с большей вероятностью, чем другие. О митохондриальной токсичности из-за использования НИОТ у ВИЧ-инфицированных взрослых чаще всего сообщалось у пациентов, принимавших ZDV, 3ТС, D4Т и ddI [63].

У ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, хроническая бессимптомная гиперлактатемия (нормальные значения до 2,1 ммоль/л) наблюдалась почти у одной трети пациентов, но симптоматическая гиперлактатемия с или без лактоацидоза наблюдалась редко. Воздействие ставудина и диданозина связано с самым высоким риском развития лактатацидоза, особенно когда эти два препарата используются вместе. Лактоацидоз, является нежелательным метаболическим явлением, при котором необходимо немедленное прекращение приема всех АРТ-препаратов. Режимы АРТ, включающая благоприятные для митохондрий препараты (например, абакавир, тенофовир, эмтрицитабин), рекомендуется для возобновления лечения пациентам, ранее страдающим эпизодом симптоматической гиперлактатемии [105].

Нефротоксичность. Поражение почек при ВИЧ-инфекции у детей может возникнуть из-за непосредственного воздействия ВИЧ, оппортунистических инфекций, иммуноопосредованного поражения и токсичности лекарственных препаратов.

Самым распространенным и тяжелым поражением почек является ВИЧ-ассоциированная нефропатия, которая связана с непосредственным воздействием ВИЧ-1 и встречается в основном у людей африканского происхождения [153], а применение современных антиретровирусных препаратов значительно снизили заболеваемость ВИЧ-ассоциированной нефропатией [130].

Недавно проведенное исследование в США, показало текущую распространенность протеинурии и ВИЧ-ассоциированных ХБП (хроническая

болезнь почек) у детей и подростков, получающих АРТ [60]. Большинство из 192 включенных в исследование пациентов имели африканское происхождение (88%) и заразились ВИЧ в результате вертикальной передачи (97%). Распространенность всех ВИЧ-ассоциированных ХБП составила 6%. Из 192 пациентов у 39% была периодическая или стойкая протеинурия. Среди пациентов с периодической протеинурией 7% имели умеренное снижение СКФ (60-80 мл/мин на 1,73 м²), а среди пациентов со стойкой протеинурией 3% (с ВИЧ-ассоциированными ХБП, подтвержденными данными биопсии) имели медленное, но постоянное прогрессирование заболеваний почек. В тоже время, у детей и подростков без протеинурии (61%) в 6% случаях также отмечалось умеренное снижение СКФ. Таким образом, даже на фоне АРТ значительное количество детей и подростков, живущих с ВИЧ, продолжают демонстрировать периодическую или стойкую протеинурию и имеют умеренное снижение уровня СКФ.

Развитие нефролитиаза у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц при применении ИП классически связано с применением индинавира [38, 125], который не одобрен в детском возрасте, реже с применением атазанавира [89].

Схожих данных о нефротоксичности ИП среди детей нет. В основном, ренальную дисфункцию у детей связывают с тенофовиром дизопроксилем фумаратом (TDF) [72, 169]. Ренальная дисфункция на фоне TDF наиболее часто проявляется в виде повышения креатинина сыворотки крови, протеинурии, нормогликемической глюкозурии, а также гипофосфатемией, обычно бессимптомной, но может сопровождаться и мышечной слабостью. Согласно рекомендациям DHNS от 2019 года [113], примерно у 4% детей наблюдается гипофосфатемия или проксимальная тубулопатия, частота встречаемости увеличивается с длительностью приема TDF и прогрессированием ВИЧ-инфекции. Среди детей выделяют группы риска по развитию ренальной дисфункции на фоне TDF: возраст старше 6 лет; негроидная раса или латиноамериканская этническая принадлежность; ВИЧ-инфекция на поздней стадии заболевания; сопутствующая гипертония и/или сахарный диабет;

одновременное использование ИП (особенно LPV/r) на фоне ранее существовавшей ренальной дисфункции [113].

Основными клиническими проявлениями изменений минеральной плотности на фоне АРТ являются **остеопороз и остеопения**. Остеопороз — хронически прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета или клинический синдром, проявляющийся при других заболеваниях, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и усилением хрупкости, по причине нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов. Остеопения — это состояние, при котором отмечается уменьшение минеральной плотности костей и массы костной ткани, однако изменения еще не настолько выражены, чтобы считать их остеопорозом [32].

По данным литературы, ВИЧ-инфекция может усугублять течение остеопороза и остеопении или являться причиной данных состояний. По сравнению с популяционными нормами, у ВИЧ-инфицированных детей минеральная плотность костной ткани ниже ожидаемой для их возраста ($p < 0,0001$), что может быть связано с задержкой роста ($p = 0,01$) и веса ($p < 0,0001$), длительностью ВИЧ-инфекции ($p = 0,01$) [121]. Применительно к АРВП показано, что TDF и некоторые ИП (например, ATV и LPV/r) уменьшают на 2-6% минеральную плотность костей через 96 недель от начала АРТ, даже на фоне подавления репликации вируса и снижения уровня маркеров воспаления [131].

В исследовании A5142 сравнивались 3 схемы АРТ: EFV плюс 2 НИОТ, LPV/r плюс 2 НИОТ или LPV/r плюс EFV без НИОТ. НИОТ были представлены - 3ТС плюс ZDV, d4T или TDF. Минеральная плотность костной ткани оценивалась через 48 и 96 недель АРТ. В целом, снижение минеральной плотности костной ткани различалось прежде всего, в зависимости от режима НИОТ: у пациентов, принимавших ZDV, были изменения, аналогичные тем, которые принимали d4T ($p = 0,970$), тогда как у пациентов, принимавших TDF, отмечалось большее снижение минеральной плотности костной ткани ($p < 0,001$). Наблюдалась

незначительная тенденция к большему снижению минеральной плотности костной ткани среди пациентов, принимавших LPV/r по сравнению с EFV ($p = 0,08$) [116]. В другом исследовании сравнивали минеральную плотность костной ткани у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших EVG/COBI/TAF/FTC и EVG/COBI/TDF/FTC. По сравнению с пациентами, получавшими TDF, пациенты, получавшие TAF, имели меньшие изменения минеральной плотности костей бедра ($-0,62\%$ против $-2,39\%$, $p < 0,001$) и позвоночника ($-1,00\%$ против $-3,37\%$, $p < 0,001$) [158].

У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ часто может наблюдаться широкий спектр таких побочных эффектов как: **сыпь**, гиперпигментация, ангионевротический отек, выпадение волос, реакции гиперчувствительности, реакция в месте инъекции, крапивница, многоформная эксудативная эритема, Синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона [67].

Наиболее опасные реакции связаны с приемом NVP и ABC. Реакция гиперчувствительности на ABC - это хорошо описанная полиорганная, потенциально опасная для жизни реакция, которая возникает как у взрослых, так и у детей, примерно от 5% до 8% ВИЧ-инфицированных пациентов. Учитывая тяжесть реакций при повторном назначении, гиперчувствительность к ABC является абсолютным противопоказанием к последующему лечению любыми препаратами, в состав которых он входит [88]. Скрининг на наличие аллели HLA-B*5701 снижает риск развития реакции гиперчувствительности на ABC. Среди 296 ВИЧ-инфицированных детей в Таиланде и Камбодже распространенность HLA-B * 5701 составила 4,0% среди тайцев и 3,4% среди камбоджийцев [149].

1.3.2. Метаболические нарушения и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека может изменить свойства сосудов у детей и повлиять в будущем на риск сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день, доля влияния непосредственно как ВИЧ-инфекции, так и антиретровирусной терапии в эти изменения у детей неизвестна. ВИЧ-

инфицированные взрослые пациенты подвержены более высокому риску ранних сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, чем население в целом, как из-за самой ВИЧ-инфекции, так и в связи с применением АРТ [3, 161].

В исследовании P2C2, в котором наблюдали когорту ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 10 лет (185 детей), пациенты были зарегистрированы до того, как началось широкое использование АРТ и преимущественно не получали лечение. Исследовали частоту встречаемости легкой дилатационной кардиомиопатии и увеличение массы левого желудочка и влияние этих изменений на смертность. Средний возраст при первой эхокардиограмме составлял 2 года (от 0,2 до 9,4 года), средний период наблюдения составил 3,6 года (диапазон 0–6,3 года). Кумулятивная частота застойной сердечной недостаточности за 5 лет составила 12,3%. Среди детей с проведенными двумя эхокардиограммами легкая дисфункция левого желудочка присутствовала у 29 (18%) из 158 детей, в дальнейшем для этих детей 5-летняя смертность составила 55,4%. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных детей, структура и функция левого желудочка прогрессивно ухудшались в течение первых 3 лет жизни, что приводило к последующей стойкой легкой дисфункции левого желудочка и увеличению его массы. Хроническая легкая депрессия функции левого желудочка и повышение массы левого желудочка были связаны с более высоким показателем общей смертности [103].

В последние годы накопилось все больше свидетельств о повышенном риске преждевременных ССЗ у ВИЧ-инфицированных детей и подростков в связи с распространенностью липодистрофии, дислипидемии, инсулинорезистентности [106, 120]. Клинические проявления ССЗ, связанные с атеросклерозом, ассоциируются со взрослыми, но ряд исследований продемонстрировали, что атеросклеротический процесс начинается уже в детстве и связан с наличием и выраженностью известных факторов риска атеросклероза: повышением уровня ОХ, ЛПНП, ТГ, артериальной гипертензией, ожирением и низким уровнем ЛПВП, что приводит к увеличению риска атеросклеротического заболевания в последующие годы жизни [151].

В исследовании на перинатально ВИЧ-инфицированных подростках (165 детей в возрасте 15–19 лет) за 4-х летний период оценили риски развития атеросклероза на коронарных артериях и брюшной части аорты [143]. Для измерения и описания совокупного риска сердечно-сосудистых заболеваний использовали шкалу PDAУ (исследование с применением аутопсий «Патобиологические определяющие атеросклероза у детей») с дополнительным определением демографических и специфических для ВИЧ факторов риска. Среди перинатально ВИЧ-инфицированных подростков 48% (коронарные артерии) и 24% (брюшная часть аорты) имели баллы ≥ 1 , что определяет повышенный риск ССЗ. Факторами риска развития атеросклероза коронарных артерий явились: мужской пол, заболевание категории С (по CDC), длительный прием ингибитора протеазы, усиленного ритонавиром и отсутствие предшествующего применения тенофовира. Литературные данные среди взрослого населения о связи между тенофовиром и ССЗ противоречивы и данный вопрос требует дальнейшего изучения [54, 100]. Факторами риска развития атеросклероза брюшной части аорты явились: уровень вирусной нагрузки ВИЧ ≤ 400 копий/мл (связывали с возможным токсическим действием АРТ и продолжающимся воспалением на фоне подавления репликации ВИЧ), заболевание категории С (по CDC), длительный прием ингибитора протеазы, усиленного ритонавиром.

Дети, инфицированные ВИЧ перинатально, имеют более выраженные показатели эндотелиальной дисфункции (определенной с помощью технологии EndoPAT) и активации иммунной системы по сравнению с детьми, которые инфицировались парентеральным или половым путем [90].

Существуют разные методы, позволяющие измерить риск ССЗ: измерение антропометрических параметров, анализы крови, FMD (Flow Mediated Dilatation) - поток-опосредованная дилатация (оценка эндотелия сосудов, стресс-тест сосудов), определение эластичности стенок сосуда и скорости распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity - PWV), определение тКИМ (толщина комплекса интима-медиа), КТ-ангиография коронарных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ).

В большинстве исследований на детях с целью определения наличия сердечно-сосудистой патологии используют такие неинвазивные методики как электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование толщины внутренней и средней оболочек сосуда, или комплекса интима-медиа (тКИМ) с определением антропометрических параметров и биохимического исследования крови.

Одной из неинвазивных методик, позволяющих выявить предикторы атеросклероза, является определение эластичности стенок сосуда и скорости распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity - PWV). В исследовании [80] с включением 83 ВИЧ-инфицированных подростков в возрасте $11,0 \pm 3,1$ года и 59 детей контрольной группы в возрасте $12,2 \pm 2,8$ года PWV регистрировалась последовательно на лучевой и сонной артерии одновременно с ЭКГ. У ВИЧ-инфицированных детей артериальная жесткость была выше, чем у здоровых детей. Эти изменения были более выражены с возрастом у ВИЧ-инфицированных детей, особенно у тех, кто получал АРТ (в группе детей с ВИЧ-инфекцией 23 (27,7%) ребенка получали ингибиторы протеазы).

Результаты исследования на подростках 8-15 лет (65 ВИЧ-инфицированных детей и 65 здоровые дети) также показали, что ВИЧ-инфицированные дети и подростки могут быть подвержены риску преждевременного атеросклероза из-за хронического воспаления и дислипидемии [57]. У ВИЧ-инфицированных детей и подростков наблюдались более высокие уровни гликемии ($p < 0,001$), ЛПНП ($p = 0,010$), ТГ ($p < 0,001$), маркеры хронического воспаления как СРБ ($p = 0,007$), ИЛ-6 ($p < 0,001$), ФНО- α ($p < 0,001$), а также более низкий уровень холестерина ЛПВП ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Дети с ВИЧ-инфекцией имели и более высокие средние значения тКИМ (0,526 против 0,499 мм, $p = 0,009$).

Частота встречаемости изменений на ЭКГ была показана в исследовании на детях от 1-18 лет (100 детей, из которых 86% получали АРТ) и изменения обнаружены у 14% детей [160], в другом исследовании с детьми также от 1-18 лет (286 детей, из которых 72% получали АРТ) изменения на ЭКГ были обнаружены у 4,6% в виде неспецифических изменений зубца Т [137].

Увеличение тКИМ в настоящее время является маркером атеросклероза у взрослых [69, 162], но также активно используется для диагностики в кардиологии у детей [29, 40].

Ряд исследований показал более высокие уровни толщины комплекса интима-медиа на сонной артерии у ВИЧ-инфицированных детей, по сравнению со здоровыми детьми [79, 108, 133, 157]. В исследовании на подростках (17-23 лет) более высокие значения тКИМ были связаны не только с ВИЧ-инфекцией, но и с большей продолжительностью лечения [172]. Дети, подвергшиеся воздействию ИП, имели более высокий уровень тКИМ по сравнению как с детьми, получавшими АРТ без ИП, так и с детьми, не получавшими АРТ [79].

В другом исследовании на группе вертикально инфицированных подростках, средний возраст которых составлял 13,6 лет, среди которых 97% детей получали АРТ, хотя и ВИЧ-инфицированные пациенты показали большую толщину интима-медиа ($0,425 \pm 0,019$ против $0,415 \pm 0,019$ мм, $p = 0,003$), но не было обнаружено различий в отношении сердечных аномалий (диастолическая функция, тканевая доплерография сердца) в сравнении с контрольной группой. Также не было выявлено взаимосвязей между эхокардиографическими параметрами и текущим количеством CD4, вирусной нагрузкой (ВН), продолжительностью или составом схем АРТ [156].

Схожие данные были представлены в исследовании в Таиланде среди перинатально инфицированных подростков: тКИМ не отличалась между ВИЧ-инфицированными детьми и контрольной группой, но среди ВИЧ-инфицированных подростков, получающих схемы, содержащие ингибитор протеазы, наблюдался повышенный уровень тКИМ ($0,364$ против $0,381$ мм; $p = 0,009$). Вирусная нагрузка, CD4, ИМТ, пол, общий холестерин и ЛПНП не были связаны с повышенным уровнем тКИМ. Содержание сывороточного С-реактивного белка не различались между группами. Перинатально ВИЧ-инфицированные подростки имели сопоставимую функцию миокарда и сходные измерения тКИМ со здоровыми подростками [78].

В других исследованиях, наоборот, наблюдали более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка у ВИЧ-инфицированных детей по сравнению с контрольной группой (в среднем 1,0 мг/л против 0,4 мг/л, $p < 0,001$) [108], а также низкие показатели CD4-лимфоцитов связывали с увеличением тКИМ [157].

Появляются данные, что АРТ выполняет кардиозащитную функцию для ВИЧ-инфицированных детей и подростков. Раннее и непрерывное лечение в течение не менее пяти лет у ВИЧ-инфицированных детей предотвращало клинически значимую сердечную недостаточность и сохраняло структуру и функцию сердца, что указывает на то, что АРТ может быть кардиопротективной [129].

В большом исследовании, включившем 3035 перинатально инфицированных детей, проходившем в США с 1993 по 2007 годы, дети были обследованы на наличие кардиомиопатии. В течение периода наблюдения было выявлено 99 случаев кардиомиопатии (показатель заболеваемости 5,6 случаев на 1000 человеко-лет) в среднем возрасте 9,4 года. При этом применение АРТ было связано с 50% более низкой частотой встречаемости кардиомиопатии у детей, но в то же время схемы АРТ, содержащие зидовудин и процентное содержание CD4 клеток менее 15% независимо ассоциировались с более высоким уровнем кардиомиопатии. С одной стороны, это исследование доказало, что АРТ значительно снижает частоту возникновения кардиомиопатии у детей, но с другой стороны, сохраняется повышенный риск кардиомиопатии при применении зидовудина, что возможно связано с митохондриальной токсичностью [144]. В другом исследовании оценивали динамические изменения тКИМ через 48 недель наблюдения среди ВИЧ-инфицированных детей. Более высокий уровень тКИМ был обнаружен у ВИЧ-инфицированных детей по сравнению со здоровыми, но через 48 недель наблюдения уровень тКИМ в обеих группах снижался. В группе ВИЧ-инфицированных детей продолжительность антиретровирусной терапии и уровень CD4 клеток были связаны с изменениями тКИМ. Был сделан вывод, что ВИЧ-инфицированные дети подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, но контроль липидов, восстановление иммунитета и подавление

вируса при непрерывной антиретровирусной терапии могут снизить риски ССЗ [155]. Эти данные говорят о вазопротективном эффекте АРТ.

Другое исследование показало, что дети, получающие АРТ, имели размеры тКИМ аналогичные здоровым детям [118], а спустя несколько лет, эта же группа ученых при изучении связи между ВИЧ-инфекцией у детей, наличием АРТ и давлением в легочной артерии [117] отметила, что АРТ не полностью снижает риск легочной гипертензии у ВИЧ-инфицированных детей. Исследование проводилось в Джакарте, Индонезия с включением 102 ВИЧ-инфицированных детей (из них 48 детей не получали АРТ) и 51 ребенка без ВИЧ-инфекции с использованием эхокардиографии. По итогу был сделан вывод, ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРТ, имели более высокое давление в легочной артерии.

В РФ отсутствуют единые рекомендации по нормам тКИМ в педиатрии. В зарубежной литературе представлены немногочисленные исследования, посвященные изучению референсных значений тКИМ ОСА у детей [92].

На сегодняшний день, риск ССЗ у детей с ВИЧ-инфекцией по мере их взросления остается невыясненным и требует дальнейшего изучения, особенно в условиях отсутствия норм липидов, а также нормативных показателей тКИМ в зависимости от возраста у детей в РФ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Общая характеристика клинического материала

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» города Екатеринбурга (ГБУЗ СО «ОЦ СПИД»). В структуре центра создано клиничко-диагностическое отделение №2 (КДО №2) для диспансерного наблюдения детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R75), ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 0 до 15 лет (с 2018 года от 0 до 18 лет) и беременных женщин. Задачи работы отделения: диспансерное наблюдение за ЛЖВ (люди, живущие с ВИЧ) в соответствии со стандартами, своевременное назначение антиретровирусной терапии детям и беременным женщинам, наблюдение беременных женщин из дискордантных пар, формирование приверженности к АРТ. Для выполнения данных задач, помимо врача-инфекциониста, привлекались гинеколог, клинический психолог, фтизиатр, дерматовенеролог, гепатолог, социальный работник, равный консультант, юрист.

С 1993 по 2020 гг. в Свердловской области кумулятивно рождено 20258 детей от ВИЧ-инфицированных женщин, из них диагноз подтвержден у 1100 детей. На начало 2020 года на диспансерном учете в центре состояли 3789 детей, из них 1014 детей от 0 до 18 лет с ВИЧ-инфекцией и 2775 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. АРТ получали 948 (90%) детей.

Общая характеристика и особенности ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области, описанные в 3 главе, проведены за весь период наблюдения на диспансерной группе детей КДО№2, которая составила 1184 ребенка. Проведен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей от 0 до 18 лет, получающих АРТ и состоящих на учете в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» на 01.01.2020 г. История АРТ (линии, схемы) анализировалась за период с 2001 по 2019 гг., эффективность АРТ - с 2010 по 2019 гг. (за 10 лет).

Исследование нежелательных явлений носило проспективно-ретроспективный характер. В ходе проводимого исследования оценивались клинические, вирусологические, иммунологические, биохимические параметры с интервалом в 3 месяца. В исследование были включены 435 детей, из них 235 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 0 до 18 лет, получающие АРТ, 108 детей с ВИЧ-инфекцией без АРТ и 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Основным путем инфицирования – перинатальный (95,6%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных детей составил $10,6 \pm 4,5$ года (95% ДИ 10,1–11), из них мальчики - 41,1% (141 ребенок) и девочки – 58,9% (202 ребенка). Среди ВИЧ-инфицированных детей 29 (8,5%) детей были инфицированы ВГС, из них 7 детей были успешно пролечены ПЕГ-ИФН α 2а в сочетании с рибавирином на протяжении 24 или 48 недель в зависимости от генотипа. Средний возраст детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции составил $1,7 \pm 0,03$ года (95% ДИ 1,6–1,7), из них мальчики - 54,3% (50 детей) и девочки – 45,7% (42 детей).

ВИЧ-инфицированные дети распределились по стадиям (в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции, 2006г.) следующим образом: 2А/2Б – 3 ребенка (0,9%), 3 - 171 (49,9%) ребенок, 4А - 121 (35,3%) детей, 4Б - 38 (11,1%) детей, 4В - 10 (2,9%) детей.

На момент включения в исследование все пациенты с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ, находились в клинико-лабораторной ремиссии. В схему АРТ включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) в сочетании с одним ингибитором протеазы (ИП) - 167 (71%) детей или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) - 68 (29%) детей. В качестве ИП в 95,2% (159 человек) случаев применялся лопинавир/ритонавир, в 4,8% (8 человек) фосампренавир бустированный ритонавиром, среди ННИОТ невирапин составил 79%, эфавиренз – 21% соответственно. Состав нуклеозидной основы представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Состав нуклеозидной основы у детей, получающих АРТ, n=235

1 группа (получающие ИП), n=167					
Нуклеозидная основа	Абс.	Переключение	Абс.	Переключение	Абс.
3TC+d4T	50	3TC+ ABC	32		
		3TC+φ-AZT	15		
		ZDV+3TC	1	3TC+ ABC	1
		ABC+φ-AZT	1		
		ABC+ddI	1		
3TC+φ-AZT	34	3TC+ ABC	2		
		3TC+d4T	2		
		3TC+TDF	1		
		ZDV+3TC	1		
		ABC+φ-AZT	1		
		ddI+φ-AZT	1		
		ABC+ddI	1		
3TC+ ABC	32	3TC+φ-AZT	1		
		ABC+φ-AZT	4		
		ABC+d4T	1		
3TC+ddI	10	3TC+ ABC	7		
		3TC+φ-AZT	2		
3TC+ZDV	8	3TC+ ABC	2		
		3TC+d4T	2	3TC+ ABC	2
ABC+φ-AZT	8	ABC+ddI	1		
		ABC+TDF	2		
ABC+ddI	5	3TC+ ABC	2		
		ABC+φ-AZT	2		
ABC+d4T	2	ABC+φ-AZT	2		

ddI+ф-AZT	15	ЗТС+ ABC	4		
		ЗТС+TDF	2		
		ZDV+ЗТС	2		
		ABC+ф-AZT	3		
		ЗТС+ф-AZT	1		
ddI+d4T	3	ABC+ddI	1		
		ABC+TDF	2		
Итого	167				
2 группа (получающие ННИОТ), n=68					
ЗТС+d4T	3	ЗТС+ ABC	3		
ЗТС+ф-AZT	25	ЗТС+ ABC	7		
		ЗТС+TDF	1		
ЗТС+ ABC	30	ЗТС+ф-AZT	1		
ЗТС+ddI	1				
ЗТС+ZDV	4	ЗТС+ ABC	2		
ddI+ф-AZT	5	ЗТС+ф-AZT	1		
		ZDV+ЗТС	1		
Итого	68				

Общая продолжительность АРТ у ВИЧ-инфицированных детей в среднем составила $8,6 \pm 3,7$ лет (95% ДИ 8,1–9,0).

Для определения ИМТ использовали формулу: вес (кг)/рост (m^2). Полученный результат оценивали в процентилях согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» 2020 года, где процентиль > 95 – это избыточный вес, $\geq 85 < 95$ – риск избыточного веса, $\geq 5 < 85$ – нормальный вес, < 5 – сниженный вес.

Таблица 2 - ИМТ у детей основных групп, n=343

Группа	ИМТ			
	Сниженный вес	Нормальный вес	Риск избыточного веса	Избыточный вес
Группа 1	30 (18%)	131 (78,4%)	5 (3%)	1 (0,6%)
Группа 2	8 (11,8)	51 (75%)	7 (10,3%)	2 (2,9%)
Группа 3	12 (11,1%)	86 (79,6%)	9 (8,3%)	1 (0,9%)

Большинство детей (таблица 2) имели нормальный ИМТ во всех трех группах.

2.1.2 Формирование групп наблюдения

С целью изучения влияния АРТ на изменение биохимических показателей 343 ребенка с ВИЧ-инфекцией, включенные в исследование, были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли 167 детей, получающих АРТ на основе ИП, во 2 группу вошли 68 детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, в 3 группу вошли 108 детей, не получающих АРТ.

Критерии включения в 1 и 2 группы:

1. Возраст менее 18 лет.
2. АРТ на основе ИП/ННИОТ.
3. Длительность АРТ не менее 12 месяцев.
4. Отсутствие клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции.
5. Высокая приверженность к АРТ (с целью исключения влияния ВИЧ).
6. Наблюдение в КДО №2 ГБУЗ СО «ОЦ СПИД».

Критерии исключения из 1 и 2 группы:

1. Возраст более 18 лет.
2. АРТ на основе ингибитора интегразы (ИИ).
2. Длительность АРТ менее 12 месяцев.
3. Низкая приверженность к АРТ.

4. Клинические проявления ВИЧ-инфекции.

5. Сопутствующие заболевания, требующие постоянного приема лекарственных препаратов.

6. Наблюдение в филиалах ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» и КИЗ.

Критерии включения в 3 группу:

1. Возраст менее 18 лет.
2. Отсутствие приема АРТ.

Критерии исключения из 3 группы:

1. Возраст более 18 лет.
2. Наличие АРТ.
3. Сопутствующие заболевания, требующие постоянного приема лекарственных препаратов.

На момент включения в исследование средний возраст пациентов 1 группы составил $11,1 \pm 4,2$ года (95% ДИ 10,4–11,7), пациентов 2 группы $11,2 \pm 4,0$ года (95% ДИ 10,2–12,2), пациентов 3 группы $9,4 \pm 5,0$ года (95% ДИ 8,5–10,4). Группы 1 и 2 (получающие АРТ) были сопоставимы по возрасту, возраст детей 3 группы несколько отличался. Основные характеристики пациентов трех групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика исследуемых групп детей, n=343

Характеристика	Группа 1, n=167	Группа 2, n=68	Группа 3, n=108
Возраст (годы)	$11,1 \pm 4,2$	$11,2 \pm 4,0$	$9,4 \pm 5,0$
Пол:			
Мужской, абс. (%)	78 (46,7%)	29 (42,6%)	34 (31,5%)
Женский, абс. (%)	89 (53,3%)	39 (57,4%)	74 (68,5%)
Стадии ВИЧ-инфекции:			
2А/Б, абс. (%)	---	---	3 (2,8%)

3, абс. (%)	47 (28,1%)	35 (51,5%)	89 (82,4%)
4А, абс. (%)	79 (47,3%)	27 (39,7%)	15 (13,9%)
4Б, абс. (%)	33 (19,8%)	5 (7,4%)	---
4В, абс. (%)	8 (4,8%)	1 (1,5%)	1 (0,9%)
Общая продолжительность АРТ (годы)	9±3,7	7,5±3,7	---
Продолжительность приема третьего компонента в схеме ИП/ННИОТ (годы)	8,2±3,3	6,5±3,1	---
Возраст начала АРТ (мес.)	25,5±25,4	43,6±39,9	---
ХГС, абс. (%)	23 (13,8%)	2 (2,9%)	4 (3,7%)

Примечание: в скобках указано $M \pm s$ (стандартное отклонение).

Как видно из таблицы 3, в 1 и 2 группе соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым (1 группа 46,7% мальчики, 53,3% девочки, во 2 группе 42,6% и 57,4% соответственно), в 3 группе преобладали девочки (68,5%). В соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции, большинство детей в 1 группе находились на стадии начальных клинических проявлений – 4А стадия (47,3%), во 2 и 3 группах в бессимптомной – 3 стадии (51,5% и 82,4% соответственно). Общая продолжительность АРТ в 1 группе составила $9,0 \pm 3,7$ лет (95% ДИ 8,4–9,5), во 2 группе – $7,5 \pm 3,7$ лет (95% ДИ 6,7–8,4). В 1 группе в качестве ИП в 95,2% (159 человек) случаев применялся лопинавир/ритонавир, в 4,8% (8 человек) фосампренавир с ритонавиром и продолжительность приема третьего компонента в 1 группе (ИП) составила $8,2 \pm 3,3$ лет (95% ДИ 7,7–8,7). Во 2 группе среди ННИОТ невирапин составил 79%, эфавиренз – 21% соответственно и продолжительность приема третьего компонента во 2 группе (ННИОТ) – $6,5 \pm 3,1$ лет (95% ДИ 5,7–7,2). Одной из важных характеристик АРТ является возраст начала АРТ. Среди детей 1 группы возраст начала лечения составил $25,5 \pm 25,4$ месяцев (95% ДИ 21,6–29,4), во 2

группе - $43,6 \pm 39,9$ месяцев (95% ДИ 33,9–53,2). Для детей первого года жизни характерны высокие уровни РНК ВИЧ, поэтому с целью более быстрого подавления репликации ВИЧ препаратом выбора являются препараты из группы ИП. Этим объясняется более раннее назначение АРТ у детей 1 группы. Соответственно, группы 1 и 2 (получающие АРТ) различались по длительности АРТ, длительности применения 3 компонента и возрасту начала АРТ. Корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от возраста, длительности лечения и изменениями липидного спектра. Зависимость от пола и изменениями липидного спектра не выявлена.

Помимо стандартных обследований, у детей получающих АРТ, исследовали наличие инсулинорезистентности (для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и инструментальное исследование: УЗДГ сосудов головы и шеи.

В ходе исследования, в связи с развитием метаболических нарушений, у части пациентов проведена смена АРТ: замена ИП на ИИ, с последующей оценкой биохимических изменений.

С целью определения влияния АРТ на биохимические параметры у детей при условии начала лечения с первого года жизни, было выделено 3 подгруппы. Дети с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ с первого года жизни, на основе ИП составили 1 подгруппу (n=53 ребенка), на основе ННИОТ составили 2 подгруппу (n=15 детей). Биохимические параметры оценивали на протяжении первых 2 лет жизни. В качестве подгруппы сравнения, были определены биохимические показатели у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в возрасте до 2 лет, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена – 3 подгруппа (n=92 ребенка). Основные характеристики детей трех подгрупп представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных детей, n=160

Характеристика	Подгруппа 1 (ИП), n=53	Подгруппа 2 (ННИОТ), n=15	Подгруппа 3 (R75), n=92
Возраст (годы) на момент обследования	---	---	1,7±0,3
Период обследования (годы)	0-2 года		---
Пол:			
Мужской, абс. (%)	30 (56,6%)	9 (60%)	51 (55,4%)
Женский, абс. (%)	23 (43,4%)	6 (40%)	41 (44,6%)
Возраст начала АРТ (мес.)	5,2±2,3	4,2±2,9	---
Продолжительность АРТ (месяцы)	16,8±3,6	18,7±3,5	---
ХГС, абс. (%)	1 (1,9%)	1 (6,7%)	2 (2,2%)

Примечание: в скобках указано $M \pm s$ (стандартное отклонение).

В целом дизайн исследования представлен на рисунке 1.

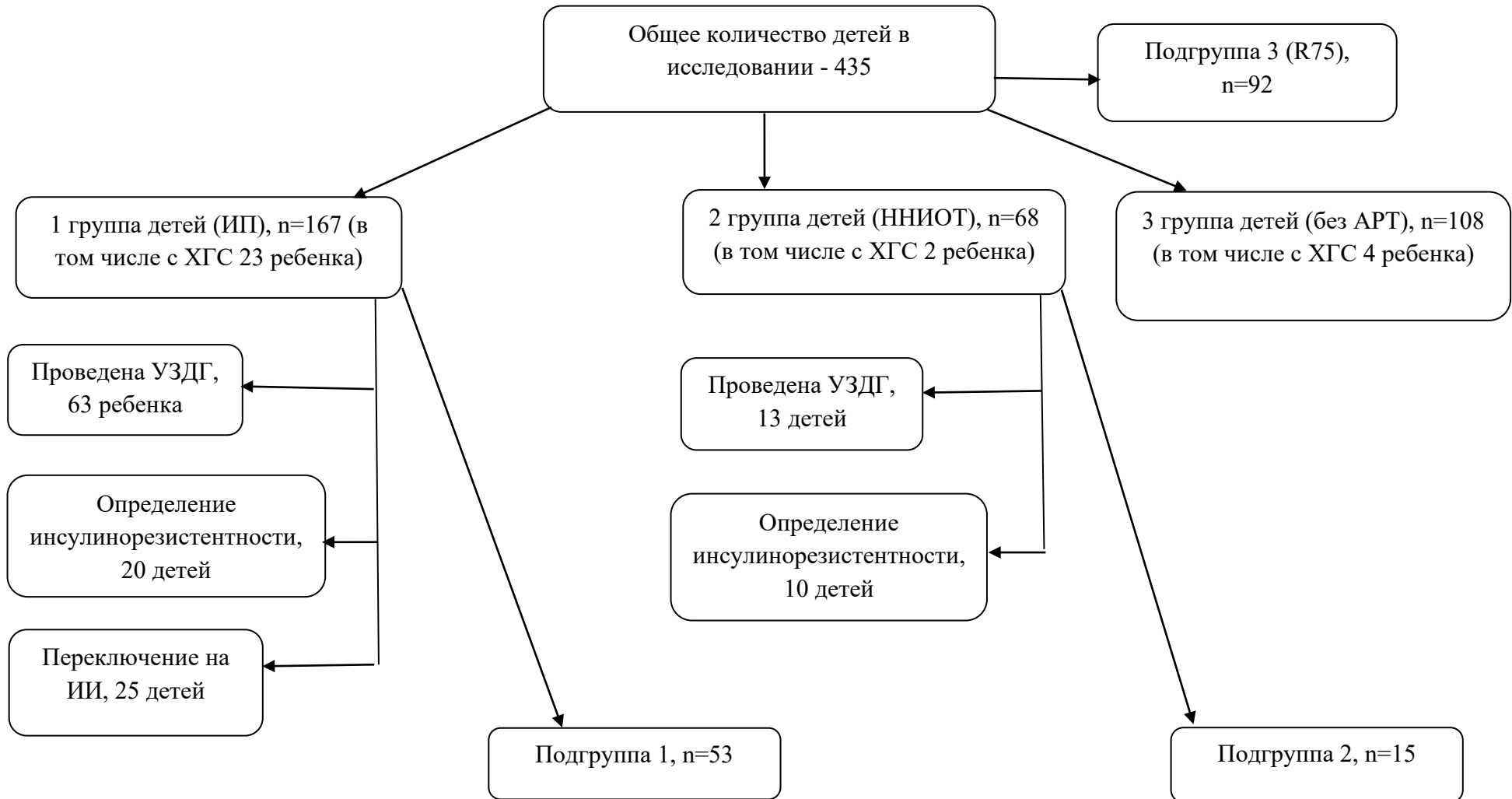


Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.2 Методы обследования пациентов

2.2.1 Методы обследования ВИЧ-инфицированных детей

Наблюдение ВИЧ-инфицированного ребенка осуществляется инфекционистом КДО №2 ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» совместно с педиатром по месту жительства. При этом всегда использовался мультидисциплинарный подход с привлечением психолога, социального работника, равного консультанта, а также узких специалистов. Диспансерное наблюдение и обследование осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ВИЧ-инфекции у детей, которые обновляются каждые 2 года. На момент исследования, за основу использовали клинические рекомендации МЗ РФ 2017 года: «ВИЧ-инфекция у детей» [7]. Согласно национальным рекомендациям 2017 года, дети с ВИЧ-инфекцией без АРТ в возрасте старше 2 лет, при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции и иммунодефицита, подлежат обследованию не реже 1 раза в 6 месяцев. Во всех остальных случаях ребенок обследуется не реже 1 раза в 3 месяца. Проводится клиническое и лабораторное обследование ребенка с целью выявления, как прогрессирования ВИЧ-инфекции, так и нежелательных явлений АРТ. Лабораторные исследования включают в себя исследование иммунного статуса с определением CD4-Т-лимфоцитов, определение РНК-копий ВИЧ с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), общий анализ крови (с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимическое исследование. Из биохимических показателей оценивали: уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, креатинина, амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы.

В клинических рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению детей с ВИЧ-инфекцией (2017 года) определены следующие показания к назначению АРТ:

- возрастные (дети младше 1 года);
- клинические (стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции – 2В, стадия вторичных заболеваний – 4А, 4Б, 4В, 5);
- иммунологические (дети от 1 года до 3 лет – CD4 менее 1000 кл/мм³ или <25%; дети от 3 до 5 лет – CD4 менее 750 кл/мм³ или <25%; дети 5 лет и старше - CD4 менее 350 кл/мм³);
- вирусологические (вирусная нагрузка >100 000 копий/мл);
- другие показания: активный туберкулез, ХГС, ХГВ, заболевания, требующие длительного применения терапии, угнетающей иммунитет, беременность, эпидемиологические показания (подростки в дискордантных парах).

Стартовая схема АРТ у детей включает в себя два НИОТ и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИП или ИИ. Стартовые схемы АРВТ представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Схемы стартовой АРТ у детей

Возраст					
	< 1 года	≥ 1 г < 3 л	≥ 3 л < 6 л	≥ 6 л < 12 л	≥ 12 лет
Предпочтительные					
НИОТ	ZDV+ddI ABC+3TC	ABC+3TC	ABC+3TC	ABC+3TC	TDF+FTC ABC+3TC
3-й препарат	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV+r LPV/r EFV	ATV+r DRV+r EFV
Альтернативные					
НИОТ	ZDV+3TC	ZDV+3TC	ZDV+3TC TDF+3TC	ZDV+3TC TDF+3TC	ZDV+3TC
3-й препарат		RAL	NVP	NVP	NVP

			DRV+r RAL	DRV+r RAL	LPV/r RAL
Особые случаи					
НИИОТ	ddI+3TC				
3-й препарат	FPV+r				DTG

Как видно из таблицы 5, предпочтительным третьим препаратом в схеме АРТ у детей являются препараты из группы ИП или ННИОТ.

2.2.2 Клинические методы обследования пациентов

Клинический диагноз ВИЧ-инфекции у детей, как и у взрослых, определяли согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006 г. [6].

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения:

- 2А. Бессимптомная.
- 2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.
- 2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.
 - 4А. Потеря массы тела менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай:
 - фаза прогрессирования или ремиссия (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
 - фаза ремиссии (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

4Б. Потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 месяца; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный и диссеминированный опоясывающий лишай:

- фаза прогрессирования или ремиссия (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе кандидоз пищевода, бронхов, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы:

- фаза прогрессирования или ремиссия (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

5. Терминальная стадия (стадия 5).

2.2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов

С целью решения поставленных задач были проанализированы биохимические параметры у детей как получающих, так и не получающих АРТ. Количество проведенных исследований представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Количество выполненных биохимических исследований у детей трех основных групп (n=343)

Показатель	Группа 1, n=167	Группа 2, n=68	Группа 3, n=108
ОХ, ммоль/л	2638	844	378
ЛПВП, ммоль/л	972	264	69

ЛПНП, ммоль/л	983	263	66
ТГ, ммоль/л	1981	677	221
Глюкоза, ммоль/л	2947	926	478
Креатинин, мкмоль/л	1907	829	291
Амилаза, Ед/л	1895	607	342
АЛТ, Ед/л	4168	1446	933
АСТ, Ед/л	4169	1450	931
Общий билирубин, мкмоль/л	2926	937	566
Непрямой билирубин, мкмоль/л	1097	428	195
Прямой билирубин, мкмоль/л	1097	428	195
ГГТП, Ед/л	691	326	70
Щелочная фосфатаза, Ед/л	727	195	150

В Российской Федерации нет четких нормативных показателей липидного обмена у детей. В кардиологической практике у детей используют классификацию NCEP (Национальная программа по уровню холестерина, США) [138]. С целью определения нормативных показателей для оценки липидного профиля у детей в нашей работе мы также пользовались классификацией NCEP. Нормативные показатели в соответствии с данной классификацией представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Основные показатели липидного обмена у детей (NCEP)

Показатели липидного обмена	Допустимые значения (75 перцентиль)	Верхняя граница нормы (75-95)	Высокие значения (> 95 перцентиль)
-----------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

		перцентель)	
ОХ, ммоль/л	<4,4	4,4-5,1	≥5,2
ТГ, ммоль/л:			
0-9 лет	<0,85	0,85-1,12	≥1,13
10-19 лет	<1,0	1,00-1,46	≥1,47
ЛПНП, ммоль/л	<2,85	2,85-3,34	≤3,35
	Допустимые значения	Нижняя граница нормы	Низкие значения
ЛПВП, ммоль/л	>1,163	1,034-1,163	<1,034

В связи с отсутствием в РФ стандартизованных показателей обмена липидов у детей, необходимых для диагностики его нарушений, на базе Детской городской клинической больницы №11 (ДГКБ№11) г. Екатеринбурга были рассчитаны оптимальные, допустимые и патологически высокие значения этих показателей [25]. Данные показатели также были использованы при выявлении отклонений у детей, поскольку отражают не только этнические особенности РФ в целом, но и особенности такого региона как Свердловская область. Нормативные показатели, разработанные в Свердловской области, представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Перцентильное распределение показателей липидного обмена у детей, данные ДГКБ№11, Екатеринбург

Показатели липидного обмена	Допустимые значения (75 перцентель)	Верхняя граница нормы (75-95 перцентель)	Высокие значения (> 95 перцентиль)
ОХ, ммоль/л	<4,2	4,2-4,55	≥4,5
ТГ, ммоль/л	<0,93	0,93-1,23	>1,23
ЛПНП, ммоль/л	<2,1	2,1-2,46	>2,46
Аполипопротеин В,	<0,85	0,85-0,97	>0,97

г/л			
Показатели липидного обмена	Оптимальные значения (>25 перцентель)	Допустимые значения нормы (25-10 перцентель)	Низкие значения (<10 перцентель)
ЛПВП, ммоль/л	>1,09	1,09-1,97	<1,97
Аполипопротеин А1, г/л	>1,66	1,66-1,55	<1,55

Аналогичные показатели были проанализированы в подгруппах детей первых 2 лет жизни. Количество проведенных исследований представлено в таблице 9.

Таблица 9 - Количество выполненных биохимических исследований у детей подгрупп (n=160)

Показатель	Подгруппа 1 (ИП), n=53	Подгруппа 2 (ННИОТ), n=15	Подгруппа 3 (R75), n=92
ОХ, ммоль/л	198	56	92
ЛПВП, ммоль/л	41	16	46
ЛПНП, ммоль/л	42	16	65
ТГ, ммоль/л	131	27	63
Глюкоза, ммоль/л	225	58	91
Креатинин, мкмоль/л	99	36	92
Амилаза, Ед/л	136	31	92
АЛТ, Ед/л	303	83	92
АСТ, Ед/л	304	84	92
Общий билирубин, мкмоль/л	210	57	91
Непрямой билирубин,	75	20	65

мкмоль/л			
Прямой билирубин, мкмоль/л	75	20	65
ГГТП, Ед/л	35	15	89
Щелочная фосфатаза, Ед/л	55	11	90

В процессе диспансерного наблюдения, в связи с развитием нежелательных явлений (дислипидемий), у части пациентов проведена смена АРТ: замена ИП на ИИ. Среди ИП использовался лопинавир/ритонавир, который был заменен на ралтегравир. Мы проследили динамику липидного профиля у 25 детей после переключения с ИП на ИИ (таблица 10).

Таблица 10 - Характеристика детей, получающих схемы АРТ на основе ИП с последующим переключением на схемы АРТ на основе ИИ, n=25

Характеристика	n=25
Пол:	
Мужской, абс. (%)	12 (48%)
Женский, абс. (%)	13 (52%)
Стадии ВИЧ-инфекции:	
2А/Б/В, абс. (%)	---
3, абс. (%)	8 (32%)
4А, абс. (%)	14 (56%)
4Б, абс. (%)	3 (12%)
4В, абс. (%)	---
Общая продолжительность АРТ (годы)	9,2±3,4

Продолжительность приема схемы АРТ на основе ИП (годы)	7,6±2,7
Продолжительность приема схемы АРТ на основе ИИ (годы)	1,7±1,7

Примечание: в скобках указано $M \pm s$ (стандартное отклонение).

Все стандартные лабораторные исследования проводились на базе лаборатории ГБУЗ СО «ОЦ СПИД». Весь материал собран на основании данных амбулаторных карт пациентов КДО №2 ГБУЗ СО «ОЦ СПИД».

Помимо стандартных обследований, у детей получающих АРТ, исследовали наличие инсулинорезистентности. Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Он рассчитывается по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мМЕ/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Данное лабораторное обследование проводилось на базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург».

Определение индекса НОМА-IR было проведено как среди детей, получающих схемы на основе ИП (20 детей), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (10 детей). Характеристика групп приведена в таблице 11.

Таблица 11 - Определение индекса НОМА-IR у детей, получающих АРТ

Характеристика	АРТ на основе ИП, n=20	АРТ на основе ННИОТ, n=10
Возраст (годы)	10,8±3,7	13,2±3,1
Пол:		
Мужской, абс. (%)	11 (55%)	3 (30%)
Женский, абс. (%)	9 (46%)	7 (70%)
Стадии ВИЧ-инфекции:		

2А/Б/В, абс. (%)	---	---
3, абс. (%)	11 (55%)	6 (60%)
4А, абс. (%)	2 (10%)	4 (40%)
4Б, абс. (%)	5 (25%)	---
4В, абс. (%)	2 (10%)	---
Общая продолжительность АРТ (годы)	9,7±3,2	9,0±3,2
Продолжительность приема третьего компонента в схеме ИП/ННИОТ (годы)	9,1±2,8	9,0±3,2
Возраст начала АРТ (мес.)	15,9±22,2	51,5±40,7
ХГС, абс. (%)	1 (5%)	---

Примечание: в скобках указано $M \pm s$ (стандартное отклонение).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АРТ, но различались по возрасту начала лечения.

Из инструментальных методов с целью определения наличия сердечно-сосудистой патологии использовали ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов и транскраниальную доплерографию (УЗДГ сосудов головы и шеи) с целью определения толщины комплекса интима-медиа (тКИМ). Исследование проводилось на базе ДГКБ№11 г. Екатеринбурга на аппарате Phillips HD 11, Esaote.

УЗДГ была проведена как среди детей, получающих схемы на основе ИП (63 ребенка), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (13 детей). Характеристика групп приведена в таблице 12.

Таблица 12 - тКИМ у детей, получающих АРТ, по данным УЗДГ

Характеристика	АРТ на основе ИП, n=63	АРТ на основе ННИОТ, n=13
----------------	------------------------	---------------------------

Возраст (годы)	12,3±3,5	13,8±2,9
Пол:		
Мужской, абс. (%)	20 (31,7%)	5 (38,5%)
Женский, абс. (%)	43 (68,3%)	8 (61,5%)
Стадии ВИЧ-инфекции:		
2А/Б/В, абс. (%)	---	---
3, абс. (%)	19 (30,1%)	8 (61,5%)
4А, абс. (%)	31 (49,2%)	5 (38,5%)
4Б, абс. (%)	10 (15,9%)	---
4В, абс. (%)	3 (4,8%)	---
Общая продолжительность АРТ (годы)	9,7±3,1	7,2±2,4
Продолжительность приема третьего компонента в схеме ИП/ННИОТ (годы)	9,1±2,8	7,2±2,4
Возраст начала АРТ (мес.)	30,3±27,2	79,2±51,7
ХГС, абс. (%)	6 (9,5%)	---

Примечание: в скобках указано $M \pm s$ (стандартное отклонение).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, но различались по длительности АРТ и возрасту начала лечения.

В связи с отсутствием в РФ единых рекомендаций по нормам тКИМ у детей, в нашей работе для сравнения мы использовали референсные значения тКИМ на общей сонной артерии (ОСА), представленные в зарубежном исследовании [92] с использованием перцентильных таблиц (рисунок 2).

Table S2: Percentile tables for cIMT for boys and girls.

Age and Height	cIMT													
	BOYS							GIRLS						
Age (years)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
6	0.2921	0.3100	0.3388	0.3695	0.3992	0.4251	0.4403	0.297	0.313	0.338	0.366	0.394	0.418	0.432
6.5	0.2938	0.3114	0.3400	0.3707	0.4005	0.4266	0.4420	0.299	0.315	0.340	0.368	0.395	0.419	0.433
7	0.2954	0.3128	0.3412	0.3719	0.4018	0.4282	0.4437	0.301	0.317	0.342	0.369	0.396	0.420	0.435
7.5	0.2971	0.3142	0.3424	0.3730	0.4031	0.4297	0.4454	0.303	0.319	0.344	0.371	0.398	0.422	0.436
8	0.2988	0.3157	0.3436	0.3741	0.4043	0.4311	0.4471	0.305	0.320	0.345	0.373	0.399	0.423	0.437
8.5	0.3005	0.3171	0.3447	0.3752	0.4054	0.4325	0.4486	0.307	0.322	0.347	0.374	0.400	0.424	0.438
9	0.3022	0.3185	0.3458	0.3761	0.4064	0.4337	0.4500	0.308	0.323	0.348	0.375	0.402	0.425	0.439
9.5	0.3038	0.3199	0.3468	0.3770	0.4073	0.4347	0.4512	0.309	0.324	0.349	0.376	0.402	0.426	0.440
10	0.3054	0.3212	0.3478	0.3778	0.4082	0.4358	0.4525	0.310	0.325	0.350	0.377	0.403	0.427	0.440
10.5	0.3068	0.3224	0.3489	0.3788	0.4091	0.4369	0.4537	0.310	0.326	0.350	0.377	0.404	0.427	0.441
11	0.3082	0.3237	0.3500	0.3798	0.4102	0.4382	0.4551	0.311	0.326	0.351	0.378	0.405	0.428	0.442
11.5	0.3096	0.3250	0.3512	0.3810	0.4116	0.4397	0.4567	0.311	0.326	0.351	0.379	0.406	0.430	0.444
12	0.3111	0.3264	0.3526	0.3825	0.4132	0.4415	0.4587	0.311	0.326	0.352	0.380	0.407	0.432	0.446
12.5	0.3126	0.3280	0.3542	0.3843	0.4151	0.4436	0.4609	0.311	0.327	0.352	0.381	0.409	0.434	0.448
13	0.3140	0.3296	0.3561	0.3863	0.4174	0.4460	0.4634	0.312	0.327	0.353	0.382	0.410	0.436	0.451
13.5	0.3155	0.3312	0.3580	0.3885	0.4198	0.4486	0.4661	0.312	0.328	0.354	0.383	0.412	0.438	0.454
14	0.3168	0.3328	0.3600	0.3909	0.4224	0.4512	0.4687	0.313	0.328	0.354	0.384	0.413	0.440	0.457
14.5	0.3180	0.3344	0.3621	0.3933	0.4250	0.4538	0.4713	0.313	0.329	0.355	0.385	0.415	0.442	0.459
15	0.3191	0.3359	0.3640	0.3956	0.4275	0.4564	0.4738	0.314	0.329	0.355	0.385	0.416	0.444	0.461
15.5	0.3202	0.3373	0.3660	0.3979	0.4299	0.4587	0.4760	0.314	0.330	0.356	0.386	0.417	0.445	0.462
16	0.3212	0.3387	0.3678	0.4000	0.4322	0.4610	0.4781	0.315	0.330	0.356	0.387	0.418	0.446	0.464
16.5	0.3221	0.3400	0.3696	0.4021	0.4343	0.4630	0.4801	0.315	0.331	0.357	0.387	0.418	0.447	0.465
17	0.3230	0.3412	0.3712	0.4040	0.4363	0.4650	0.4819	0.316	0.331	0.357	0.388	0.419	0.448	0.466
17.5	0.3237	0.3423	0.3728	0.4058	0.4382	0.4668	0.4837	0.316	0.332	0.358	0.388	0.419	0.449	0.467
18	0.3244	0.3434	0.3743	0.4076	0.4401	0.4686	0.4853	0.317	0.332	0.358	0.389	0.420	0.449	0.467
Height (cm)														
120	0.294	0.311	0.339	0.369	0.398	0.424	0.439	0.300	0.316	0.342	0.369	0.396	0.419	0.432
125	0.297	0.314	0.342	0.372	0.401	0.428	0.443	0.303	0.319	0.345	0.372	0.398	0.421	0.434
130	0.300	0.316	0.344	0.375	0.404	0.431	0.447	0.307	0.322	0.348	0.375	0.401	0.423	0.437
135	0.302	0.319	0.347	0.377	0.407	0.434	0.450	0.309	0.325	0.350	0.377	0.403	0.426	0.439
140	0.304	0.321	0.349	0.379	0.410	0.437	0.453	0.310	0.326	0.351	0.378	0.405	0.427	0.441
145	0.306	0.323	0.350	0.381	0.412	0.440	0.457	0.311	0.327	0.352	0.380	0.406	0.429	0.443
150	0.308	0.325	0.352	0.384	0.415	0.443	0.460	0.311	0.327	0.353	0.380	0.408	0.431	0.446
155	0.310	0.327	0.355	0.386	0.418	0.447	0.464	0.312	0.327	0.353	0.381	0.410	0.435	0.449
160	0.313	0.330	0.358	0.389	0.421	0.450	0.468	0.312	0.328	0.353	0.383	0.412	0.439	0.455
165	0.316	0.333	0.360	0.392	0.424	0.453	0.471	0.313	0.328	0.354	0.384	0.415	0.443	0.461
170	0.320	0.336	0.364	0.395	0.427	0.457	0.474	0.313	0.328	0.354	0.385	0.417	0.448	0.466
175	0.323	0.339	0.367	0.398	0.430	0.459	0.477	0.314	0.329	0.355	0.386	0.420	0.452	0.472
180	0.326	0.342	0.370	0.401	0.433	0.462	0.480	0.315	0.329	0.356	0.387	0.422	0.456	0.478
185	0.329	0.345	0.372	0.403	0.435	0.464	0.482							
190	0.331	0.347	0.375	0.405	0.437	0.466	0.484							

Рисунок 2 - Перцентильные таблицы тКИМ у мальчиков и девочек

2.3 Методы оценки результатов и статистической обработки

Статистический анализ полученных результатов анализировался с применением программы STATISTICA 10. Вычислялись выборочные средние, стандартные отклонения, стандартные ошибки и границы доверительного интервала. Кроме этого, вычислялись медианы и границы квартилей. Значимость различия средних оценивалась с помощью t – теста. Критический уровень значимости ($p_{кр}$) во всех сравнениях был выбран до начала исследования и равнялся 0,05. Если число групп было больше 2, то применялась поправка Бонферрони, то есть в каждом сравнении критический уровень значимости уменьшался по формуле: $p_{кр}=0,05/k$, где k – число попарных сравнений.

Если изменения показателей исследовались у одних и тех же пациентов в динамике при изменении лечения, то уровень значимости оценивался с помощью t -теста для зависимых выборок. Доверительный интервал в этих случаях указывался как доверительный интервал разности между измерениями.

Для оценки линейных связей использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Для категориальных признаков значимость различия частот в группах проверялась с помощью критерия χ^2 , вычисляемого на таблицах сопряженности.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1 Эпидемиологические особенности у ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области

За весь период наблюдения с 1993 по 2020гг. в Свердловской области кумулятивно зарегистрировано 3590 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них инфицированы парентеральным путем 1614 детей (в том числе 17 детей посредством парентеральных контактов в быту), перинатальным - 1100 детей, гетеросексуальным – 858 детей, гомосексуальным – 14 детей, внутрибольничным – 4 ребенка (данные статистической базы «Клиника» в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД»). Ежегодный анализ данных по детям начал проводиться с 2006 года после создания отдельного структурного подразделения, оказывающего помощь беременным и детям (КДО №2). До 2018 года диспансерному учету в КДО №2 подлежали ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от 0 до 15 лет, с 2018 года в возрасте от 0 до 18 лет. Таким образом, общая характеристика ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области проводилась на диспансерной группе детей, которая составила 1184 ребенка (дети в возрасте от 0 до 15 лет до 2018 года и в возрасте от 0 до 18 лет с 2018 года).

С 1993 по 2020 гг. в Свердловской области кумулятивно рождено 20258 детей от ВИЧ-инфицированных женщин, из них диагноз подтвержден у 1100 ребенка.

С целью детального изучения причин инфицирования детей ВИЧ, у которых по данным эпидемиологического расследования установлен перинатальный путь передачи инфекции, проведен анализ 779 случаев перинатальной ВИЧ-инфекции за 12 лет. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Причины инфицирования детей ВИЧ с перинатальным путем передачи в Свердловской области за 2008-2019 годы, %

Причина	Всего	
	Кумулятивно за 12 лет, абс. (%)	В среднем за 12 лет, M±m (ДИ),%
Серонегативное окно, грудное вскармливание	208 (26,7%)	28,6±3,2 (21,6–35,5)
Беременная не наблюдалась в женской консультации и в ОЦ СПИД, %	165 (21,2%)	21,3±2,3 (16,1–26,4)
Низкая приверженность к АРТ, %	156 (20%)	20,3±1,2 (17,6–23,1)
Беременная наблюдалась в женской консультации, но не в ОЦ СПИД, %	69 (8,9%)	7,4±2,3 (2,2–12,5)
Алкоголизация, наркомания, %	59 (7,6%)	6,2±1,2 (3,5–8,9)
Отказ от АРТ во время беременности, %	30 (3,9%)	4,2±0,8 (2,6–5,9)
Недостижение неопределяемого уровня РНК ВИЧ к 34-36 нед. беременности, %	25 (3,2%)	2,9±1,2 (0,3–5,5)
Соккрытие диагноза, %	21 (2,7%)	2,2±0,6 (1,0–3,5)
Инфицирование на фоне полного курса трехэтапной химиопрофилактики, %	19 (2,4%)	2,5±0,5 (1,4–3,7)
Другие причины, %	27 (3,5%)	3,5±0,9 (1,4–5,6)
ИТОГО	779 (100%)	

Как видно из таблицы 13, основными причинами инфицирования ВИЧ детей от своих матерей за последние 12 лет явились: пребывание женщины в «серонегативном окне» (период от момента заражения до появления антител) и, как следствие, грудное вскармливание (26,7%), отсутствие наблюдения ВИЧ-

инфицированной беременной женщины как в женской консультации, так и у инфекциониста (21,2%), низкая приверженность к АРТ (прерывание и/или нерегулярный прием АРТ – 20%). Данная тенденция сохраняется на протяжении всего периода наблюдения [17].

Наиболее тревожная причина инфицирования детей – серонегативное окно, вследствие которого проводится грудное вскармливание. В дальнейшем эти дети были выявлены по клиническим, эпидемиологическим показаниям или случайно.

Удельный вес такой причины, как наблюдение беременной только в женской консультации, но не у инфекциониста «ОЦ СПИД» за 12 лет составил 8,9%. В 2008 году доля этой причины составляла 26,2%, но за счет отлаженного взаимодействия между акушерско-гинекологической службой и «ОЦ СПИД», к 2019 году этот процент удалось снизить до 6,1%.

Алкоголизация, наркомания у беременной как причина инфицирования детей встречалась в 7,6% случаях.

Доля отказов от химиопрофилактики под влиянием ВИЧ-диссидентства общей структуре причин инфицирования детей составила в среднем 3,9%. Динамика отказов от химиопрофилактики за 12 лет представлена на рисунке 3.

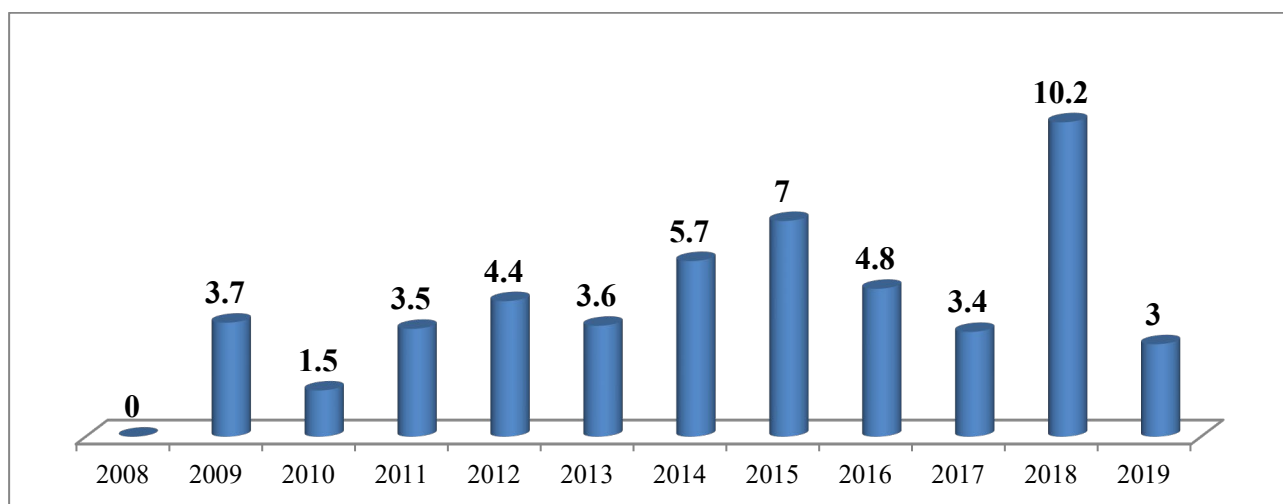


Рисунок 3 - Динамика доли отказов от профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в Свердловской области за 2008-2019 годы, %

На эту причину в условиях современного законодательства повлиять сложно, поскольку человек до рождения не обладает конституционной правоспособностью [23].

Недостижение неопределяемого уровня РНК ВИЧ в крови к 34-36 нед. беременности, послужило причиной инфицирования у 3,2% детей. Это назначение профилактики в сроке после 28 недель беременности, а также использование монотерапии и дитерапии в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями, что недостаточно эффективно снижало вирусную нагрузку у женщины. Данная причина, в основном, была актуальна до 2013 года.

Соккрытие диагноза ВИЧ-инфекции у будущей матери, в том числе с подделкой медицинской документации, явилось причиной инфицирования 2,7% детей.

У 2,4% детей ВИЧ-инфекция выявлена несмотря на эффективную химиопрофилактику (достижение неопределяемого уровня РНК ВИЧ к 34-36-й недели беременности) и исключении других факторов, повышающих риск передачи ВИЧ от матери ребенку (по имеющейся медицинской документации). Применение антиретровирусной терапии является краеугольным камнем стратегий по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку и проведение ППМР во время беременности, родов и новорожденному позволяет сократить частоту передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку до 2% [5]. Важно отметить, что всем женщинам АРТ была назначена в период беременности. С целью определения вирусной нагрузки к моменту родов, в основном, использовались тест системы с пороговым значением менее 400 копий/мл или менее 150 копий/мл. Данные исследования, проведенного в Великобритании и Ирландии, показали, что риск передачи ВИЧ ребенку у женщин с вирусной нагрузкой 50–399 копий/мл достоверно выше, чем у женщин с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл (1% против 0,09%, $p < 0,001$) [166]. На сегодняшний день, уже накапливаются данные, которые позволяют говорить о нулевом риске передачи ВИЧ от матери ребенку при начале АРТ до зачатия [115, 132].

К другим причинам относили нахождение женщины в СИЗО, прибытие из других территорий, преждевременные, травматичные роды (инфицированы 3,5% детей).

Детальное изучение причин инфицирования детей вирусом иммунодефицита человека позволит нам не только разрабатывать показатели оценки качества работы учреждений здравоохранения области по перинатальной профилактике, но и своевременно вводить новые медицинские технологии для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.

3.2 Дети, выявленные по клиническим проявлениям и эпидемиологическим показаниям в Свердловской области

За весь период наблюдения из 1184 детей с установленной ВИЧ-инфекцией, 266 (22,5%) пациентов были выявлены по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям, и не состояли с рождения на диспансерном учете по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью. Динамика доли детей, выявленных по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям, представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика доли детей, выявленных по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям в Свердловской области

Годы	Всего случаев ВИЧ-инфекции в текущем году	В том числе, выявленных по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям, абс (%)
1999 - 2005	172	6
2006	70	10 (14%)
2007	71	10 (14%)
2008	131	29 (22%)
2009	56	13 (23%)
2010	68	11 (16%)

2011	62	23 (37%)
2012	71	20 (28%)
2013	56	16 (29%)
2014	75	17 (23%)
2015	78	23 (29%)
2016	65	31 (48%)
2017	65	17 (26%)
2018	82	22 (27%)
2019	62	18 (29%)
Итого	1184	266 (22,5%)

Примечание. Данные с 1999 по 2005 годы представлены кумулятивно, поэтому в процентном отношении доля детей, выявленных по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям не рассчитана.

Причины выявления детей, не состоящих с рождения на диспансерном учете по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью, мы подразделяем на 3 группы:

1 группа: дети, выявленные по клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции. По клиническим проявлениям выявлено 102 ребенка, что составило 38% от всех детей, не состоящих с рождения на диспансерном учете по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью.

2 группа: дети, выявленные по эпидемиологическим показаниям (обследование ребенка на ВИЧ после обнаружения ВИЧ-инфекции у матери). По эпидемиологическим показаниям выявлено 125 (47%) детей.

3 группа: дети, выявленные по другим причинам (при оформлении в государственное учреждение (дом ребенка, детский дом), при оформлении опеки, перед оперативным вмешательством и др.). По другим причинам выявлено 39 (15%) детей.

После проведенного эпидемиологического расследования у данных детей установлены следующие пути передачи ВИЧ-инфекции (таблица 15): код 102 (наркотический), 121 (половой контакт), 124 (перинатальный контакт), 127

(реципиенты), 128 (бытовые аварии). У части детей эпидемиологическое расследование на момент написания диссертации еще не окончено.

Таблица 15 - Пути инфицирования ВИЧ среди детей, не состоящих с рождения на диспансерном учете по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью

Всего детей	Путь инфицирования											
	код 102		код 121		код 124		код 127		код 128		в работе	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
266	6	2,26	7	2,63	231	86,84	2	0,75	17	6,39	3	1,13

Как видно из таблицы 15, основной путь инфицирования – перинатальный (86,8%).

Особое внимание обращают на себя дети, которым, по итогам эпидемиологического расследования, установлен 128 код - передача ВИЧ – инфекции посредством парентеральных контактов в быту (17 детей). В ходе проведения эпидемиологического расследования у данных детей не было выявлено факторов, свидетельствующих о нозокомиальном инфицировании ВИЧ. Дети не являлись реципиентами крови, препаратов крови, органов, тканей. Из всех инвазивных манипуляций детям проводились только вакцинирование, внутримышечные и подкожные инъекции. Все манипуляции проводились одноразовыми шприцами с соблюдением правил асептики и антисептики. Также был исключен перинатальный путь передачи инфекции, половой и парентеральный при употреблении ПАВ (с привлечением профильных специалистов: нарколога, гинеколога, дерматовенеролога, психолога). Исходя из известных путей передачи ВИЧ-инфекции, данным детям был установлен парентеральный путь инфицирования при аварийных ситуациях в быту. Из 17 детей с установленным 128 кодом, 12 детей ранее наблюдались по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью и были сняты с диспансерного учета с соблюдением всех клинико-лабораторных критериев. У 4

детей матери оказались ВИЧ-отрицательными. Еще у 1 ребенка мать была ВИЧ-инфицированной, но генотипирование и филогенитический анализ исключило мать как источник инфекции (в семье длительное время проживал активный ПИН с ВИЧ-инфекцией).

Всего, в рамках эпидемиологического расследования, посредством проведения генотипирования и филогенитического анализа, удалось установить источник инфекции у 8 детей. Так, в частности, у 6 детей источником ВИЧ для детей послужили их матери (все дети, ранее снятые с учета), у 1 ребенка источником инфекции была бабушка, еще у 1 ребенка – сестра.

Возраст детей, выявленных по клиническим, эпидемиологическим или другим причинам, на момент постановки диагноза составил: до 1 года – 28 (10,5%) детей, от 1 до 3 лет - 74 (27,8%) ребенка, от 3 до 7 лет – 102 (38,3%) ребенка, от 7 до 10 лет – 38 (14,3%) детей, старше 10 лет – 24 (9%) ребенка. Наибольшая доля (38,3%) детей выявлена в возрасте от 3 до 7 лет, но 9% составили дети в возрасте старше 10 лет. Таким образом, обследование всех детей в возрасте только до 10 лет (в соответствии с СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции») при выявлении ВИЧ-инфекции у женщины в условиях генерализованной стадии эпидемии на территории Свердловской области недостаточно.

Зависимость причины выявления ВИЧ-инфекции от возраста ребенка на момент выявления представлена на рисунке 4.

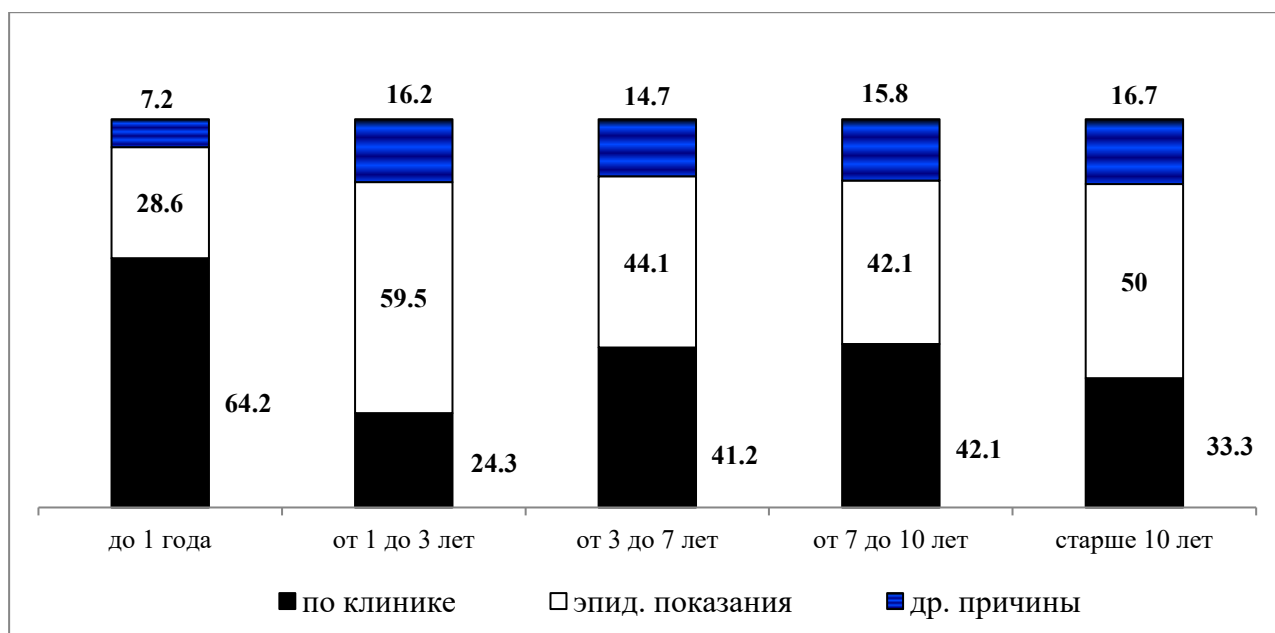


Рисунок 4 - Причина выявления ВИЧ-инфекции у ребенка, в зависимости от возраста, %

Из рисунка 4 видно, что наибольшая доля детей, выявлены по клиническим показаниям и приходится на возраст до 1 года, что согласуется с такими особенностями течения ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни, как быстрое прогрессирование в 15-20% случаях с переходом в стадию СПИД и/или летальным исходом на первом году жизни [5, 21].

Среди детей, выявленных по клиническим показаниям, отмечаются особенности анамнеза (рисунок 5). Среди 102 детей, выявленных по клиническим показаниям, перинатальный путь инфицирования установлен у 91 (89%) ребенка. При этом у 44 (48%) детей на момент выявления ВИЧ-инфекции, мать уже состояла на учете как ВИЧ-инфицированная (выявлена после родов). Таким образом, 48% детей, выявленных по клиническим показаниям, должны были обследоваться по эпидемиологическим показаниям.

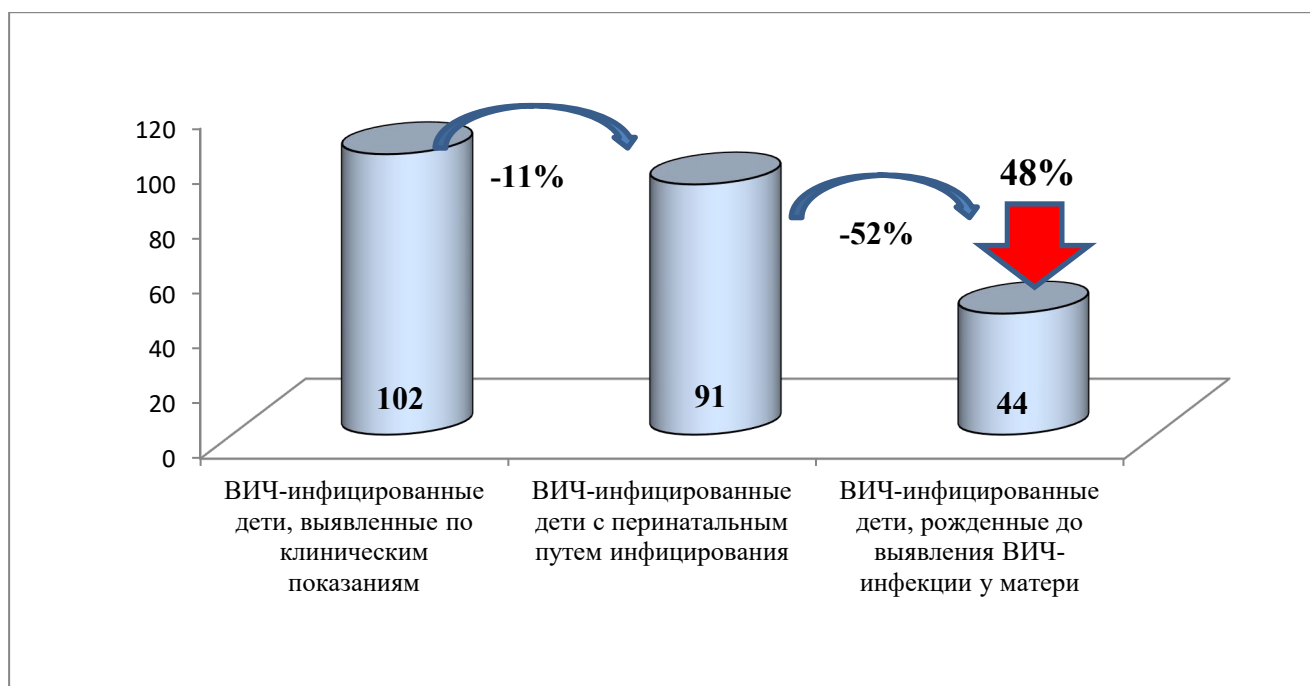


Рисунок 5 - Особенности анамнеза детей, выявленных по клиническим показаниям

В то же время, дети, выявленные по эпидемиологическим показаниям, в 40% случаях имели клинические проявления ВИЧ-инфекции, и, соответственно, могли быть выявлены по клиническим показаниям до выявления ВИЧ-инфекции у матери.

Клинические показания, послужившие поводом для обследования ребенка на ВИЧ (102 ребенка):

- тяжелая, затяжная или повторная пневмония (30 (29,4%) детей);
- тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура (15(14,7%) детей);
- генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия (9 (8,8%) детей);
- рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (8 (7,8%) детей);
- инфекционный мононуклеоз (7 (6,7%) детей);
- 1 эпизод опоясывающего герпеса (4 (3,9%) ребенка);
- гепатит, неуточненной этиологии (4 (3,9%) ребенка);
- рецидивирующий гнойный лимфаденит (гнойный, гнойно-некротический) (3 (2,9%) ребенка);
- о. лейкоз (2 (2%) ребенка);

- менингоэнцефалит (2 (2%) ребенка);
- кахексия, синдром истощения (2 (2%) ребенка);
- диарея неуточненной этиологии (2 (2%) ребенка);
- ТВГЛУ (2 (2%) ребенка);
- ЗМР, гипотрофия 2-3 степени (2 (2%) ребенка);
- 2 эпизода опоясывающего герпеса (1 (1%) ребенок);
- геморрагический васкулит (1(1%) ребенок);
- контагиозный моллюск (1(1%) ребенок);
- ветряная оспа тяжелой степени тяжести (1(1%) ребенок);
- себорейный дерматит, рецидивирующее течение (1(1%) ребенок);
- кандидоз пищевода (1 (1%) ребенок);
- стромальный очаговый герпетический кератит (1 (1%) ребенок);
- генерализованный сальмонеллез (1(1%) ребенок);
- рецидивирующая герпетическая инфекция кожи (1(1%) ребенок);
- длительная лихорадка (1 (1%) ребенок).

Таким образом, наиболее часто, поводом для обследования на ВИЧ по клиническим показаниям являлись заболевания дыхательных путей (30 детей) и тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура (15 детей), что согласуется и с литературными данными. Поражение дыхательных путей было и остается серьезным осложнением ВИЧ-инфекции у детей и причиной смерти [59, 150].

Тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура послужила поводом для обследования на ВИЧ у 15 (14,7%) детей и является частым проявлением ВИЧ-инфекции как у взрослых пациентов [4, 47] независимо от стадии заболевания [31], так и у детей [18].

По стадиям ВИЧ-инфекции (в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции, 2006г.) дети, выявленные по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям, распределились следующим образом: 2А – 2 (0,8%) ребенка, 2Б – 8 (3%) детей, 2В – 13(4,9%) детей, 3 - 116 (43,6%) детей, 4А - 78 (29,3%) детей, 4Б - 33 (12,4%) ребенка, 4В - 16 (6%) детей.

Безотлагательного назначения антиретровирусной терапии потребовали 153 ребенка (57,5%). По причине позднего выявления и, как следствия, позднего начала антиретровирусной терапии умерли 9 детей. Все умершие дети были выявлены по клиническим показаниям и составили 8,8% от всех детей, выявленных по клиническим показаниям.

3.3 Клинико-лабораторная характеристика ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области

На 01.01.2020 года подлежат наблюдению в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» 1014 детей с ВИЧ-инфекцией от 0 до 18 лет, из них мальчики составили 45,7% (464 ребенка), девочки – 54,5% (550 детей) соответственно.

По данным эпидемиологического расследования определены следующие пути инфицирования: перинатальный – 960 (94,7%) детей, гетеросексуальный – 27 детей, гомосексуальный – 1 ребенок, парентеральный – 22 ребенка (в том числе 17 детей по средствам парентеральных контактов в быту, 128 код), внутрибольничный – 4 ребенка.

Возраст детей диспансерной группы на момент подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции представлен в таблице 16.

Таблица 16 - Возраст детей на момент установления ВИЧ-инфекции

Дети с перинатальным путем инфицирования			
Возраст:	Всего, абс.(%)		
до 1 года	469 (48,9%)	в том числе:	абс.(%)
		до 1 месяца	18 (3,8%)
		1-2 месяца	33 (7%)
		2-3 месяца	95 (20,3%)

} **10,8%**

		3-6 месяцев	168 (35,8%)
		6-9 месяцев	98 (20,9%)
		9-12 месяцев	57 (12,2%)
с 1 до 2 лет	200 (20,8%)		
с 2 до 3 лет	117 (12,2%)		
с 3 до 4 лет	61 (6,4%)		
с 4 до 5 лет	40 (4,2%)		
с 5-6 лет	25 (2,6)		
с 6 до 7 лет	12 (1,3)		
с 7 до 8 лет	11 (1,1%)		
с 8 до 9 лет	7 (0,7%)		
с 9 до 10 лет	7 (0,7%)		
с 10 до 11 лет	4 (0,4%)		
с 11 до 12 лет	1 (0,1%)		
с 12 до 13 лет	3 (0,3%)		
с 13 до 14 лет	3 (0,3%)		
	960 (100%)		
Дети с НЕ перинатальным путем инфицирования			
с 1 года 6 лет	10 (18,5%)		
с 7 до 10 лет	9 (16,7%)		
с 11 до 14 лет	10 (18,5%)		
с 15 до 18 лет	25 (46,3%)		
	54 (100%)		

Большая часть детей (таблица 16), состоящих диспансерном учете на 01.01.20г., выявлены в возрасте до 1 года (48,9%).

Возрастная характеристика детей, состоящих на учете на начало 2020гг. представлена в таблице 17.

Таблица 17 - Распределение ВИЧ-инфицированных детей, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2020г., по возрасту

Возраст	Всего детей	
	Абс.	%
до 1 года	18	1,78
от 1 до 3 лет	63	6,21
от 3 до 7 лет	243	23,96
от 7 до 10 лет	159	15,68
от 10 до 18 лет	531	52,37
Всего	1014	100

Из таблицы 17 видно, что основная доля детей, состоящих на диспансерном учете, приходится на возраст от 10 до 18 лет. Это возраст препубертатного и пубертатного периода, который важен в связи с заболеванием ВИЧ-инфекция, как период для сообщения диагноза и адаптации к нему. Этот процесс будет не одномоментным, а поэтапным. Как показывает практика, любые изменения в личности, в том числе адаптация к диагнозу и приверженность к самостоятельному приему терапии, требует поэтапность: подготовительный этап, погружение в новую реальность и этап выработки навыков при проживании себя нового [2, 20]. С данной возрастной группой детей мультипрофессиональной командой постоянно ведется более тщательная работа в связи с их сексуальной активностью и кризисным состоянием, которое требует внимания и коррекции.

Согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006г., по стадиям ВИЧ-инфекции дети распределились следующим образом:

2А/2Б/2В – 20 детей (2%), 3 - 379 (37,3%) детей, 4А - 440 (43,4%) детей, 4Б - 141 (13,9%) ребенок, 4В - 32 (3,2%) детей, неуточненная стадия – 2 (0,2%) ребенка.

Получают антиретровирусную терапию 948 детей (93,5%) и доля неопределяемой вирусной нагрузки (через 24 недели лечения и более) составила 90%.

3.4 Летальность ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области

За все годы наблюдения на 01.01.2020г. по Свердловской области умерли 42 ВИЧ-инфицированных ребенка, из них по причине ВИЧ-инфекции 26 детей (61,9%). Распределение детей по возрасту на момент смерти представлено в таблице 18.

Таблица 18 - Возраст ВИЧ-инфицированных детей на момент смерти

Возраст	Всего	из них по причине ВИЧ-инфекции	
		абс.	%
до 1 года	23	14	53,85
от 1 до 3 лет	7	4	15,38
от 3 до 7 лет	7	5	19,23
старше 7 лет	5	3	12
Всего	42	26	61,90

Наибольшая часть детей (таблица 18), которые умерли по причине прогрессирования ВИЧ-инфекции, погибли в возрасте до 1 года, что соответствует срокам прогрессирования и развития вторичных заболеваний у детей [5].

Причины смерти детей, умерших из-за прогрессирования ВИЧ-инфекции по данным патологоанатомического заключения представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Причины смерти детей, умерших по причине ВИЧ-инфекции

Основной клинический/патологоанатомический диагноз	Код по МКБ	Абс.	%
Генерализованный туберкулез	B20.0	3	11,5
Сепсис. Бактериальный гнойный менингит	B20.1	1	3,8
Генерализованная цитомегаловирусная инфекция	B20.2	1	3,8
Двусторонняя крупозная пневмония, тяжелой степени тяжести, смешанной этиологии (бактериальная, пневмоцистная, грибковая). Генерализованный кандидоз слизистых оболочек.	B20.4	1	3,8
Криптококковый сепсис. Криптококковый менингит. Нижнедолевая сегментарная пневмония слева.	B20.5	1	3,8
Пневмоцистная пневмония	B20.6	2	7,7
1. Пневмококковый менингоэнцефалит, пневмония двусторонняя очагово-сливная. 2. Двусторонняя пневмония. Ветряная оспа, тяжелое течение. Полиорганная недостаточность. ДВС-синдром. 3. Вирусно-бактериальная двусторонняя очаговая пневмония. Вирусный острый эрозивный гастроэнтероколит. 4. Двусторонняя крупноочаговая сливная геморрагическая стафилококковая бронхопневмония. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением кишечника. 5. Пневмония смешанной этиологии (пневмоцистная, бактериальная) 6. Двусторонняя очаговая фибринозно-гнойная пневмония. Гнойный цереброспинальный лептоменингит. 7. Двусторонняя пневмоцистная пневмония. Грибково-бактериальный сепсис. 8. Двусторонняя пневмоцистная Гнойный цереброспинальный лептоменингит. 9. Двусторонняя тотальная пневмония смешанной этиологии (пневмоцистная и бактериальная)	B20.7	9	34,6
1. Сепсис-некротизирующий энтероколит. 2. Генерализованная вирусно-бактериально-грибковая инфекция. Двусторонняя пневмоцистная пневмония. БЦЖ-инфекция.	B20.8	2	7,7
Правосторонняя нижнедолевая пневмония	B20.9	1	3,8
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии	B22.0	2	7,7

Двусторонняя пневмония. Гипотрофия.	B22.2	1	3,8
Панцитопения. Тромбоцитопения. ДВС-синдром	B23.2	1	3,8
Двусторонняя пневмония. Фиброзирующий альвеолит.	B23.8	1	3,8
всего		26	100

Как видно из таблицы 19, у большинства детей (34%) по данным патологоанатомических заключений, умерших из-за прогрессирования ВИЧ-инфекции, по МКБ 10 установлен код B20.7 (Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций).

Причины смерти детей, умерших по другим причинам (не вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции), 16 детей:

1. J15.8 (Другие бактериальные пневмонии) – 4 ребенка.
2. I63 (Инфаркт мозга) – 2 ребенка.
3. X00 (Воздействие неконтролируемого огня (пожара) в здании или сооружении) – 2 ребенка.
4. T71 (Асфиксия) – 2 ребенка.
5. I46.9 (Остановка сердца неуточненная) – 1 ребенок.
6. K92.8 (Другие уточненные болезни органов пищеварения) – 1 ребенок.
7. W13 (Падение со (из) здания или сооружения) – 1 ребенок.
8. B99 (Другие неуточненные инфекционные болезни) – 1 ребенок.
9. T17.8 (Инородное тело в другом или нескольких отделах дыхательных путей) – 1 ребенок.
10. R99 (Неточно обозначенные и неизвестные причины смерти) – 1 ребенок.

3.5 Резюме

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Свердловской области имеет ряд особенностей. За весь период наблюдения выявлено 1100 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Основные 3 причины инфицирования ВИЧ детей явились: пребывание женщины в «серонегативном окне» и, как следствие, грудное вскармливание (26,7%),

отсутствие полноценного пренатального наблюдения ВИЧ-инфицированной беременной женщины, как на этапе женской консультации, так и у инфекциониста (21,2%), низкая приверженность к АРТ (20%).

Ежегодно продолжают выявляться дети по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям. За весь период наблюдения из 1184 детей, подлежащих наблюдению в КДО №2, по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям выявлен каждый четвертый ребенок (266 детей – 22,5%). Основной путь инфицирования – перинатальный (86,8%), но у части детей, по итогам эпидемиологического расследования, установлен путь передача ВИЧ посредством парентеральных контактов в быту. Наибольшая доля (38,3%) детей, выявленных по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям, приходится на возраст от 3 до 7 лет, но 9% составили дети в возрасте старше 10 лет. Таким образом, обследование всех детей в возрасте только до 10 лет (в соответствии с СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции») при выявлении ВИЧ-инфекции у женщины на территории Свердловской области в условиях генерализованной стадии эпидемии недостаточно.

Среди детей, выявленных по клиническим показаниям, отмечается существующая и поныне стереотипность восприятия людей, затронутых ВИЧ-инфекцией, что не позволяет врачам, анализирующим клиническую картину обратившегося пациента, предложить своевременное обследование на ВИЧ. Данная особенность, бытующая в социуме, не дает возможности своевременно оказать помощь в лечении данного заболевания. Нередко, если перед врачом любой специальности оказывается человек с определенной клинической картиной, но не с подходящим социальным статусом (то есть «благополучным»), обследование на ВИЧ зачастую не предлагается.

На 01.01.2020 года диспансерная группа ВИЧ-инфицированных детей от 0 до 18 лет составляет 1014 детей, из них преобладают девочки (54,5%). Основная доля детей приходится на возраст от 10 до 18 лет. Это возраст препубертатного и пубертатного периода, который важен в связи с заболеванием ВИЧ-инфекция, как период для сообщения диагноза и адаптации к нему.

Согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006 г., по стадиям ВИЧ-инфекции дети распределились следующим образом: 2А/2Б/2В – 20 детей (2%), 3 - 379 (37,3%) ребенок, 4А - 440 (43,4%) детей, 4Б - 141 (13,9%) детей, 4В - 32 (3,2%) детей, неуточненная стадия – 2 (0,2%) ребенка. Получают антиретровирусную терапию 948 детей (93,5%) и доля неопределяемой вирусной нагрузки (через 24 недели лечения и более) составила 90%.

За все годы наблюдения на 01.01.2020г. по Свердловской области умерли 42 ВИЧ-инфицированных ребенка, из них по причине ВИЧ-инфекции 26 детей (61,9%).

ГЛАВА 4. АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

4.1 Эффективность антиретровирусной терапии у детей в Свердловской области

В настоящее время, ВИЧ-инфекция стала медикаментозно контролируемым заболеванием. Получая современные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного взрослого ожидается примерно такой же, как и у человека без нее [167]. О ВИЧ-инфицированных детях, пока таких данных нет. Правильно подобранная первая линия АРТ у ребенка при сформированной приверженности к лечению позволяет ребенку принимать ее долгие годы и, тем самым, избежать как формирования резистентных штаммов ВИЧ, так и снизить риск развития нежелательных явлений. Необходимо стремиться к индивидуализированной АРТ, с учетом сопутствующих заболеваний, образа жизни, особенностей пациента [26, 39]. Это, возможно, позволит ребенку с перинатальной ВИЧ-инфекцией иметь продолжительность жизни, как и у ребенка без ВИЧ.

На 01.01.20г. в Свердловской области из 1014 ВИЧ-инфицированных детей, состоящих на учете, получают АРВТ 948 детей. Распределение детей, получающих АРВТ, по возрасту следующее: до 1 года – 18 (1,9%) детей, от 1 до 3 лет – 62 (6,5%) ребенка, от 3 до 7 лет – 228 (24,1%) детей, от 7 до 10 лет – 143 (15,1%) ребенка, от 10 до 17 лет – 497 (52,4%) детей. Средняя продолжительность АРВТ составила $6,2 \pm 0,14$ (95% ДИ 5,9–6,5). Среди всей диспансерной группы охват АРВТ составил 93,5%, при этом эффективность АРВТ в целом составила 90% (доля неопределяемой вирусной нагрузки через 24 недели лечения и более). В зависимости от комбинации схемы АРТ, ее эффективность варьирует (таблица 20).

Таблица 20 - Эффективность АРТ в зависимости от схемы лечения

Схема	Всего получают, абс (%)	Эффективность, %
ИП+2НИОТ	620 детей (65,4%)	87,2
ННИОТ+2НИОТ	209 детей (22%)	95
ИИ+2НИОТ	113 детей (12%)	96,1
Нестандартные схемы	6 детей (0,6%)	83
Итого	948 детей (100%)	

Примечание. Нестандартные схемы были представлены следующими комбинациями: 3ТС+NVP+LPV/r, DRV/r+DTG, DRV/r+ABC+3ТС+RAL, RAL+LPV/r, RAL+3ТС.

Более низкая эффективность лечения отмечалась при использовании схем на основе ИП, как препарата выбора, в условиях сомнительной или низкой приверженности к лечению.

Также мы изучили, как меняется эффективность АРТ за длительный (с 2010-2019 гг.) период (таблица 21).

Таблица 21 - Динамика эффективности и удельного веса схем АРТ

Годы	Схемы							
	ИП+2НИОТ		ННИОТ+2НИОТ		ИИ+2НИОТ		Нестандартные	
	всего, абс. (%)	эффек-ть, %	всего, абс. (%)	эффек-ть, %	всего, абс. (%)	эффек-ть, %	всего, абс. (%)	эффек-ть, %
2010	264 (79,8)	92,9	63 (19)	91,4	-	-	4 (1,2)	100
2011	310 (80,9)	90,7	70 (18,3)	88	-	-	3 (0,8)	66,7
2012	352 (79,6)	88,3	85 (19,2)	88,7	2 (0,5)	100	3 (0,7)	66,7
2013	397 (80,9)	88,1	86 (17,5)	88,4	2 (0,4)	100	6 (1,2)	66,7

2010	532	331	62,2	317	95,8	291	91,8
2011	589	383	65,0	364	95,0	321	88,2
2012	649	442	68,1	424	95,9	371	87,5
2013	690	491	71,2	467	95,1	406	86,9
2014	750	549	73,2	509	92,7	449	88,2
2015	797	602	75,5	581	96,5	507	87,3
2016	835	666	79,8	612	91,9	527	86,1
2017	830	678	81,7	646	95,3	566	87,6
2018	1007	855	84,9	807	94,4	687	85,1
2019	1014	948	93,5	898	94,7	808	90,0

Программа ЮНЭЙДС и ВОЗ «90-90-90» [50], направленная на прекращение эпидемии СПИДа, подразумевает не только количественные показатели, как доля людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), знающих о своем статусе, и получающих лечение, но и качество проводимого лечения (у 90 % людей, получающих АРТ, должна наблюдаться вирусная супрессия). На территории Свердловской области за последние годы данный показатель достиг 90% только в 2019 году. Проблема с приверженностью к лечению у детей является очень актуальной. Одним из инструментов, с помощью которого можно повысить приверженность к АРТ, является уменьшение кратности приема препаратов. В 2019 году на территории Свердловской области режим приема АРТ 1 раз в сутки получали 223 (23,5%) ребенка, и эффективность составила 92,9% (выше среднеобластного, который составил 90%). Упрощение режима лечения - еще один способ повышения приверженности к лечению, особенно у подростков [11].

Используются такие термины как схема АРТ и линия АРТ (схемы АРТ первого, второго, и т.д. ряда) [30]. В соответствии с терминологией, под схемой АРТ подразумевают любую комбинацию антиретровирусных препаратов. Если смена АРТ происходит по причине неэффективности первой линии АРТ (схемы АРТ первого ряда), то пациент начинает получать 2 линию АРТ, а далее 3 и т.д. Если

же смена АРТ проводится по какой либо другой причине (нежелательное явление, оптимизация и т.д.), то пациент продолжает получать первую линию АРТ.

Рассмотрено количество схем АРТ у отдельно взятого пациента с целью определения причин смены лечения, а также линии АРТ с целью оценки формирования резистентных штаммов ВИЧ на примере когорты детей в возрасте от 0 до 18 лет за период с 2010 по 2019гг (таблица 23).

Таблица 23 - Динамика удельного веса количества схем АРТ у детей по Свердловской области

Годы	всего	1 схема		2 схема		3 схема		4 схема		5 схема		6 схема		7 схема	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2010	331	226	68,3	83	25,1	18	5,4	4	1,2	0	0	0	0	0	0
2011	383	259	67,6	97	25,3	21	5,5	5	1,3	1	0,3	0	0	0	0
2012	442	298	67,4	112	25,3	22	5,0	8	1,8	2	0,5	0	0	0	0
2013	491	339	69,0	117	23,8	24	4,9	9	1,8	2	0,4	0	0	0	0
2014	549	373	67,9	129	23,5	31	5,7	13	2,4	2	0,4	1	0,2	0	0
2015	602	425	70,6	126	20,9	30	5,0	16	2,7	3	0,5	2	0,3	0	0
2016	666	489	73,4	120	18,0	37	5,6	11	1,7	6	0,9	3	0,5	0	0
2017	678	445	65,6	155	22,9	59	8,7	11	1,6	5	0,7	3	0,4	0	0
2018	855	488	57,1	251	29,4	77	9,0	27	3,2	7	0,8	5	0,6	0	0
2019	948	531	56,0	262	27,6	110	11,6	34	3,6	5	0,5	5	0,5	1	0,1

Как видно из таблицы 23, доля детей, получающих 1 схему АРТ, снижается (с 68,3% в 2010 году до 56% в 2019 году), что объясняется увеличением доли детей с длительным приемом АРТ. На 01.01.2020г. большинство детей (56%) получают 1 схему АРТ. Основные причины, повлекшие смену АРТ, представлены в таблице 24 (дети, получающие 2 и более схемы).

Таблица 24 - Основные причины смены АРТ у детей, n=417

Причина	Количество смен АРТ, абс. (%)		
Нежелательные явления	182 (28,4%)		
Вирусологическая неэффективность	119 (18,6%)	подтвержденная тестом	83 (69,7%)
		без теста	36 (30,3%)
Оптимизация/упрощение	114 (17,8%)		
Другие причины:			
Отсутствие препарата	181 (28,3%)		
Отказ/снят с АРТ по решению ВК	24 (3,8%)		
Отказ от компонента схемы (непереносимость органолептических свойств препарата)	11 (1,7%)		
Взаимодействие с другими препаратами	9 (1,4%)		
Итого	640		

Как видно из таблицы 24, наибольшее количество смен схемы АРТ (28,4%) происходило по причине нежелательных явлений.

Вирусологическая неэффективность – как причина смены схемы лечения составила 18,6%. В большинстве случаев (69,7%) смена лечения проводилась после выполнения анализа на лекарственную устойчивость. В 30,3% случаях данный анализ не был проведен в связи с отсутствием тест-систем для выявления мутаций резистентности ВИЧ (у пациентов, которым изменяли схему лечения до 2008 года). В ранее проведенном исследовании, на более малочисленной группе детей Свердловской области, доля вирусологической неэффективности, как причины смены АРТ, наблюдалась в 33% [9].

Смена схемы АРТ по причине оптимизации/упрощения наблюдалась в 17,8%. В основном, это дети подросткового возраста с целью упрощения режима приема АРТ.

Смена схемы АРТ по причине отсутствия препаратов составила 28,3%. В основном, это связано с постепенным снятием препаратов с производства и переходом на более современные и безопасные антиретровирусные препараты (нелфинавир, детская форма фосампренавира, диданозин, ставудин).

Отказ от АРТ или снятие ребенка с лечения по решению врачебной комиссии (ВК) наблюдалось в 3,8% случаев как причина смены схемы лечения. В связи с отсутствием приверженности к лечению ребенок прекращал прием АРТ (с предварительным тестированием на лекарственную устойчивость). В дальнейшем, АРТ возобновлялась либо в прежней схеме, либо схема АРТ менялась.

Отказ от компонента схемы послужил причиной изменения лечения в 1,7% случаях и, в основном, был связан с непереносимостью органолептических свойств жидких форм лопинавира/ритонавира и фосампренавира. По причине нежелательного взаимодействия с другими лекарственными препаратами, изменение схемы АРВ отмечено в 1,4% случаях.

Определение линии АРТ, в отличие от схемы, может служить относительным показателем формирования резистентных штаммов ВИЧ в детской когорте. Первую линию АРТ на 01.01.2020г. получают 88,8% детей (таблица 25). Таким образом, в Свердловской области формирование резистентных штаммов ВИЧ у детей, получающих АРТ, наблюдается в 11,2% случаях. Статистических данных для сравнения нет. Но это те дети, которые в дальнейшем могут потребовать назначения более новых и эффективных антиретровирусных препаратов, перекрывающих профиль резистентности уже активно используемых на сегодняшний день у детей (ННИОТ, ИП, ИИ).

Таблица 25 - Линии АРТ у детей, n=948

Линия АРТ	Количество детей, абс. (%)	Длительность АРТ, годы M±m (ДИ)
1 линия	842 (88,8%)	5,6±0,14 (95% ДИ 5,3-5,9)
2 линия	97 (10,2%)	10,9±0,4 (95% ДИ 10,1-11,6)
3 линия	7 (0,7%)	11,2±1,4 (95% ДИ 7,8-14,6)
4 линия	1 (0,1%)	11,9±0,14
5 линия	1 (0,1%)	11,8±0,14

Примечание. Стандартную ошибку и доверительный интервал у пациентов, получающих 4 и 5 линии АРТ не определяли, поскольку количество наблюдений составило 1.

4.2 Нежелательные явления антиретровирусной терапии у детей в Свердловской области

Согласно определению ВОЗ, нежелательное явление – это любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначалось лекарственное средство, независимо от причинно-следственной связи с его применением [33].

С целью анализа нежелательных явлений АРТ проанализированы истории болезни 948 детей за период с 2001 по 2019 гг.

Как мы уже отмечали ранее, наибольшее количество смен схемы АРТ у детей в Свердловской области происходило по причине нежелательных явлений - 182 ребенка (28,4%).

Все нежелательные явления у детей Свердловской области за изучаемый период, в зависимости от пораженного органа или системы, представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Нежелательные явления АРТ у детей, n=182

Нежелательное	Кол-во смен	Нежелательное явление	Кол-во смен
---------------	-------------	-----------------------	-------------

явление АРТ	АРТ, абс.(%)	АРТ	АРТ, абс.(%)
дислипидемия	47 (25,8%)		
гепатотоксичность	40 (22%)	гепатит	15 (37,5%)
		гипербилирубинемия, не связанная с атазанавиром	20 (50%)
		желтуха	5 (12,5%)
липодистрофия	35 (19,2%)		
гематологические	28 (15,4%)	анемия	24 (85,7%)
		нейтропения	3 (10,7%)
		иммунологическая неэффективность	1 (3,6%)
аллергические реакции	16 (8,8%)	РГЧ (реакция гиперчувствительности)	8 (50%)
		ТАД (токсико-аллергический дерматит)	8 (50%)
нежелательные явления со стороны ЖКТ	10 (5,5%)		
нежелательные явления со стороны ЦНС	3 (1,6%)		
остеопения и остеопороз	1 (0,5%)		
нефротоксичность	1 (0,5%)		
гинекомастия	1 (0,5%)		
ИТОГО	182 (100%)		

В структуре нежелательных явлений первое место (25,8%) занимают дислипидемии, которые связаны как препаратами из группы ИП, так и из группы ННИОТ [19, 52, 87].

На втором месте по частоте встречаемости наблюдается гепатотоксичность (22%), которая, в зависимости от состава АРТ, проявлялась по-разному.

Явления гепатита (повышение трансаминаз) было характерно для группы ННИОТ (невирапин, эфавиренз), желтуха в связи с нарастание билирубина (за счет непрямой фракции) характерна для атазанавира. Отдельно выделили группу детей, у которых отмечалась гипербилирубинемия, не связанная с атазанавиром: стабильно повышенные уровни общего билирубина за счет непрямой фракции (как правило, не более 35-40 мкмоль/л) у детей получающих лопинавир/ритонавир. Замена лопинавира/ритонавира, в большинстве случаев, приводила к нормализации уровня билирубина.

Липодистрофия как причина смены АРТ встречалась в 19,2% случаев. Из НИОТ причиной липоатрофии были ставудин, реже диданозин, зидовудин. Если говорить о липогипертрофии, то прослеживалась связь с ИП (лопинавир/ритонавир). Учитывая распространенность применения ИП, у большинства детей встречался смешанный тип (комбинированный) липодистрофии.

Гематологические нарушения наблюдались у 15,4% пациентов, которым изменяли схему АРТ. Анемия наблюдалась при назначении зидовудина и фосфазида, причем анемии тяжелой степени, развивающиеся после нескольких лет приема препарата, характерны для фосфазида. Преимущественное угнетение нейтрофилов наблюдалось при приеме зидовудина. У одного ребенка была зафиксирована иммунологическая неэффективность и в схеме АРТ был заменен НИОТ (данная замена оценивается как сомнительная).

Аллергические реакции, по причине которых была проведена смена АРТ, встречались у 8,8% детей. В 50% случаях это было связано с развитием РГЧ на абакавир, и в остальных 50% случаях развитие ГАД на невирапин и эфавиренз (эфавиренз только в дозе 600 мг).

Нежелательные явления со стороны ЖКТ в основном проявлялись диареей и были связаны с приемом ИП (лопинавир/ритонавир).

Нежелательные явления со стороны ЦНС у детей встречались редко (1,6% случаев). У двух детей были связаны с приемом эфавиренза, еще у одного ребенка с приемом ралтегравира.

Остеопения и остеопороз – данную причину смены АРТ наблюдали у одного ребенка, длительно получающего ИП (лопинавир/ритонавир), нарастала деформация грудной клетки. В связи с отсутствием должного обследования (денситометрия, уровня витамина D, гормонального профиля), окончательно вопрос о причинном факторе не уточнен.

Нефротоксичность наблюдалась у одного ребенка и проявлялась снижением СКФ на фоне приема тенофовира. Важно отметить, что препарат тенофовир у детей в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» начал применяться с 2018 года.

Геникомастия наблюдалась у одного ребенка (0,5%) на фоне применения эфавиренза.

4.3 Резюме

На примере ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области был проанализирован длительный период приема АРТ: линии и схемы анализировались за период с 2001 по 2019 гг., эффективность АРВТ - с 2010 по 2019 гг.

Охват детей АРТ по Свердловской области продолжает увеличиваться: в 2010г. – 62,2%, в 2011г. – 65,0%, в 2012г. – 68,1%, в 2013г. – 71,2%, в 2014г. – 73,2%, в 2015г. – 75,5%, в 2016г. - 79,8%, в 2017г. – 81,7%, в 2018г.- 84,9%, 2019г. 93,5%.

Основная доля детей получают первую схему терапии (56%). Отмечены немногочисленные случаи применения 4, 5, 6 и 7 схем АРТ. Основными причинами смены АРТ явились: нежелательные явления (28,4%), вирусологическая неэффективность (18,6%), оптимизация/упрощение схемы АРТ

(17,8%). Смена схемы АРТ по причине отсутствия препаратов хоть и составила 28,3%, но, в основном, была связана с постепенным снятием препаратов с производства и переходом на более современные и безопасные антиретровирусные препараты (нелфинавир, детская форма фосампренавира, диданозин, ставудин).

Первую линию АРТ получают 88,8% детей. Определение линии АРТ может служить относительным показателем формирования резистентных штаммов ВИЧ в детской когорте. По Свердловской области этот показатель среди детей, получающих АРТ, составил 11,2%.

ГЛАВА 5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

5.1 Биохимические параметры у ВИЧ-инфицированных детей при приеме антиретровирусной терапии и без приема антиретровирусной терапии

С целью изучения влияния АРТ на изменение биохимических показателей, дети с ВИЧ-инфекцией (343 ребенка), были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли 167 детей, получающих АРТ на основе ИП, во 2 группу вошли 68 детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, в 3 группу вошли 108 детей, не получающих АРТ (таблица 27).

Таблица 27 - Показатели биохимического анализа крови у ВИЧ-инфицированных детей (основные группы), n=343

Показатель	Группа 1 (ИП) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	Группа 2 (ННИОТ) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	Группа 3 (без АРВТ) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
ОХ, ммоль/л	5,2±0,07 (5,0–5,3) 5,2 (4,5-5,7)	4,7±0,08 (4,6–4,9) 4,7 (4,3-5,0)	3,7±0,07 (3,5–3,8) 3,7 (3,2-4,0)	p₁₂=0,00075 p₁₃=2,98×10⁻³³ p₂₃=1,93×10⁻¹⁷
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,02 (1,3–1,4) 1,3 (1,2-1,4)	1,4±0,04 (1,3–1,5) 1,4 (1,2-1,6)	0,87±0,03(0,8–0,9) 0,9 (0,7-1,0)	p ₁₂ =0,12 p₁₃=1,55×10⁻²³ p₂₃=2,03×10⁻¹⁶
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,06 (2,8–3,1) 2,9 (2,4-3,5)	2,4±0,06 (2,3–2,5) 2,4 (2,2-2,7)	2,1±0,09 (1,9–2,3) 2,0 (1,6-2,5)	p₁₂=1,55×10⁻⁷ p₁₃=1,89×10⁻¹² p₂₃=0,000828
ТГ, ммоль/л	1,6±0,04 (1,6–1,7) 1,5 (1,3-1,9)	1,0±0,06 (0,9–1,1) 0,8 (0,7-1,3)	1,0±0,05 (0,9–1,1) 0,9 (0,7-1,3)	p₁₂=1,11×10⁻¹⁵ p₁₃=3,33×10⁻¹⁵ p ₂₃ =0,975
ИА	2,9±0,06 (2,8–3,0) 2,8 (2,4-3,3)	2,5±0,09 (2,3–2,7) 2,3 (2,0-3,0)	3,4±0,21 (3,0–3,9) 3,1 (2,4-4,0)	p₁₂=0,000142 p₁₃=0,001309 p₂₃=0,000025
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,02 (4,3–4,4) 4,3 (4,2-4,5)	4,4±0,04 (4,3–4,5) 4,4 (4,1-4,7)	4,3±0,07 (4,2–4,5) 4,3 (4,0-4,6)	p ₁₂ =0,171 p ₁₃ =0,67 p ₂₃ =0,36
Креатинин, мкмоль/л	57,4±0,69 (56,0–58,8) 57,3 (51,0 -63,5)	57,0±1,12 (54,8–59,2) 56,0 (51,9 -61,6)	53,2±1,5 (50,2–56,2) 53,7 (47,0 -60,9)	p ₁₂ =0,76 p₁₃=0,0046 p ₂₃ =0,068
Амилаза, Ед/л	51,8±1,66 (48,6–55,1) 47,9 (38,4-62,5)	48,7±2,26 (44,2–53,3) 45,8 (37,1-58,0)	53,3±4,29 (44,8–61,8) 46,9 (32,1-64,5)	p ₁₂ =0,3 p ₁₃ =0,7 p ₂₃ =0,4
АЛТ, Ед/л	17,7 ±0,61 (16,5–18,9)	20,3±0,83 (18,7–22,0)	25,6 ±2,54 (20,6–30,7)	p₁₂=0,015

	16,5 (13,4-19,2)	19,3 (15,5-24,7)	17,9 (14,8-23,3)	p₁₃=0,0006 p ₂₃ =0,11
АСТ, Ед/л	32,3±0,75 (30,9–33,8) 31,0 (26,9-36,1)	30,4±0,81 (28,8–32,0) 30,2 (25,8-33,6)	42,1±6,72 (28,8–55,5) 32,4 (27,6-39,5)	p ₁₂ =0,12 p ₁₃ =0,09 p ₂₃ =0,17
Общий билирубин, мкмоль/л	10,4±0,27 (9,9–10,9) 9,9 (8,1-12,4)	5,7±0,2 (5,3–6,1) 5,5 (4,7-6,4)	9,6±0,92 (7,7–11,4) 7,9 (5,9-10,2)	p₁₂=5,53×10⁻²² p ₁₃ =0,3 p₂₃=0,0013
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,25±0,09 (2,1–2,4) 2,1 (1,5-2,6)	1,2±0,05 (1,1–1,3) 1,2 (1,0-1,5)	2,1±0,22 (1,6–2,5) 1,7 (1,1-2,5)	p₁₂=3,32×10⁻¹² p ₁₃ =0,36 p₂₃=0,00009
Непрямой билирубин, мкмоль/л	8,1±0,23 (7,7–8,6) 7,8 (6,2-9,8)	4,6±0,19 (4,2–4,9) 4,3 (3,6-5,1)	5,9±0,47 (5,0–6,8) 5,5 (3,5-7,5)	p₁₂=6,74×10⁻¹⁸ p₁₃=0,000004 p₂₃=0,006
ГГТП, Ед/л	15,4±0,6 (14,3–16,6) 14,1 (11,8-16,7)	34,4±2,0 (30,4–38,4) 31,0 (22,4-43,8)	20,3±4,7 (10,9–29,7) 11,1 (9,2-16,3)	p₁₂=1,18×10⁻²⁴ p ₁₃ =0,1 p₂₃=0,0035
Щелочная фосфатаза, Ед/л	484,6±18,4 (448,2–521,0) 464,7 (341,4-618,1)	629,3±33,24 (562,3–696,3) 610,2 (488,5-776,4)	460,9±26,77 (404,0–514,8) 455,3 (368,0-581,7)	p₁₂=0,0001 p ₁₃ =0,5 p₂₃=0,0001

Примечание. При расчете показателей: АЛТ, АСТ и ГГТП не учитывались дети с ко-инфекцией ВИЧ+ХВГС (29 детей). В скобках приведены границы 95% доверительного интервала. МЕ медиана (LQ- граница нижнего квартиля UQ). Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0, 017 согласно правилу Бонферрони.

Группы 1 и 2 (получающие АРТ) были сопоставимы по возрасту, полу, различались по длительности АРТ, длительности применения 3 компонента и возрасту начала АРТ. Возраст детей 3 группы несколько отличался и в 3 группе преобладали девочки.

Корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от возраста, длительности лечения и изменениями липидного спектра, но выявлены отрицательные корреляции между возрастом начала АРТ -0,23 (p=0,0006) и ЛПНП, между возрастом начала АРТ -0,14 (p=0,029) и ТГ : чем позже назначается АРТ, тем ниже показатели ЛПНП и ТГ (таблица 28). Зависимость от пола и изменениями липидного спектра не выявлена, также не отмечено влияние ХГС на изменения липидного спектра.

Таблица 28 - Корреляции с возрастом пациента, длительностью и возрастом начала лечения с изменениями липидного профиля (ранговые корреляции Спирмена)

Показатели		Критерий Спирмена	p
возраст, лет	ХС, ммоль/л	0,047890	0,378695
	ЛПНП, ммоль/л	-0,064636	0,284596
	ТГ, ммоль/л	-0,050118	0,386252
	ЛПВП, ммоль/л	0,028875	0,634786
возраст начала АРВТ, мес.	ХС, ммоль/л	-0,098672	0,131496
	ЛПНП, ммоль/л	-0,227063	0,000550
	ТГ, ммоль/л	-0,143008	0,029079
	ЛПВП, ммоль/л	0,001356	0,983789
Длит-ть АРВТ, мес.	ХС, ммоль/л	-0,005046	0,938668
	ЛПНП, ммоль/л	0,010790	0,871278
	ТГ, ммоль/л	-0,098040	0,135681
	ЛПВП, ммоль/л	0,000383	0,995425
Длит-ть приема ИП/ННИОт, мес.	ХС, ммоль/л	0,036845	0,574112
	ЛПНП, ммоль/л	0,019962	0,764333
	ТГ, ммоль/л	-0,093300	0,155722
	ЛПВП, ммоль/л	0,065340	0,327058

Поскольку были выявлены отрицательные корреляции между возрастом начала АРТ и изменениями ЛПНП и ТГ, а дети 1 и 2 группы отличалась по возрасту начала лечения мы дополнительно сформировали массив парных выборок. Брали наблюдения из 1 группы с одним возрастом и из 2 группы с равным возрастом с помощью датчика случайных чисел СЛУЧМЕЖДУ(), далее ему подбиралась пара, затем с помощью парного t-теста вычислялась значимость (таблица 29).

Таблица 29 - Парные выборки в зависимости от возраста начала АРТ

Показатель	Группа 1 (ИП) M±s	Группа 2 (ННИОТ) M±s	p
ОХ, ммоль/л	5,26±0,88	4,74±0,72	p=0,004
ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,34	1,53±0,39	p=0,033
ЛПНП, ммоль/л	3,13±0,67	2,34±0,49	p=1,62×10⁻⁷
ТГ, ммоль/л	1,67±0,55	0,92±0,36	p=1,84×10⁻⁷

Примечание: M ± s (стандартное отклонение).

Проанализирована динамика биохимических показателей у детей в зависимости от наличия и получаемой схемы АРТ (таблица 27). В группе детей, получающих АРТ на основе ИП, зарегистрированы достоверно более высокие показатели ОХ ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$) по сравнению с детьми, получающими АРТ на основе ННИОТ (рисунок 6, 7). В сравнении с ВИЧ-инфицированными детьми, не получающими АРТ, дети, получающие АРТ независимо от 3 компонента (1, 2 группы) имели достоверно более высокие показатели ОХ ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$).

В соответствии с основными показателями липидного обмена у детей (NCEP) только в группе детей, получающих ИП, уровень ОХ превысил верхнюю границу нормы (ВГН), во 2 группе – в пределах ВГН, в 3 группе – в пределах допустимых значений. Уровень ЛПНП в 1 группе находился в пределах ВГН, во 2 и 3 группах находился в пределах допустимых значений.

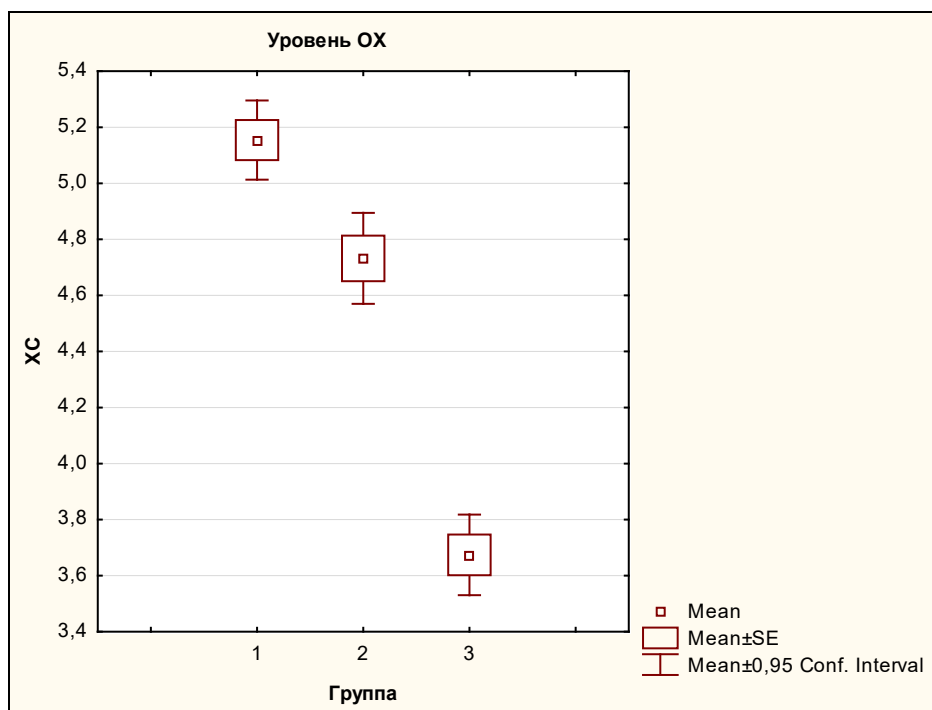


Рисунок 6 – Показатели ОХ у детей основных 3 групп

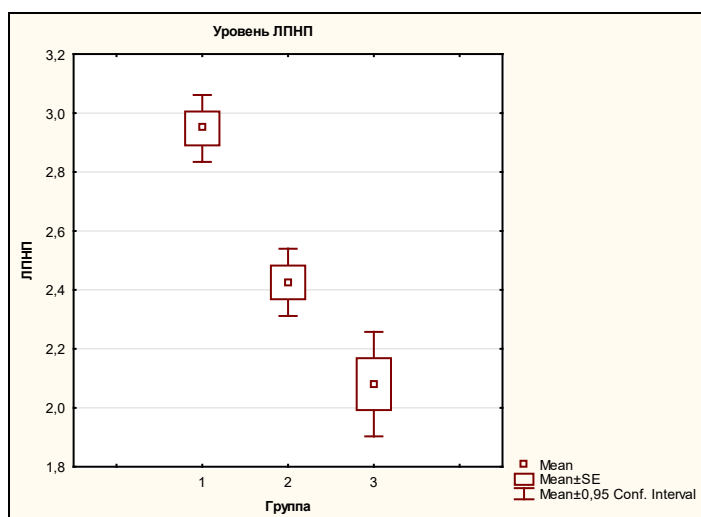


Рисунок 7 – Показатели ЛПНП у детей основных 3 групп

Показатели ТГ оказались достоверно более высокими ($p < 0,001$) и превысили ВГН только в 1 группе детей по сравнению с детьми 2 и 3 группы (рисунок 8). Достоверной разницы между 2 и 3 группами не получено и уровень ТГ в этих группах находился в пределах ВГН.

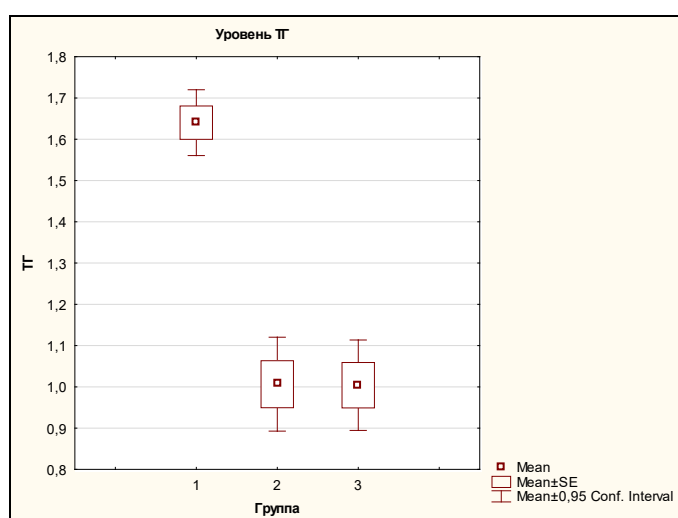


Рисунок 8 - Показатели ТГ у детей основных 3 групп

Различий в уровне ЛПВП (рисунок 9) в зависимости от схемы АРТ не получено, в тоже время уровень ЛПВП у ВИЧ-инфицированных детей без АРТ оказался достоверно ниже, по сравнению с детьми, получающими лечение ($p < 0,001$).

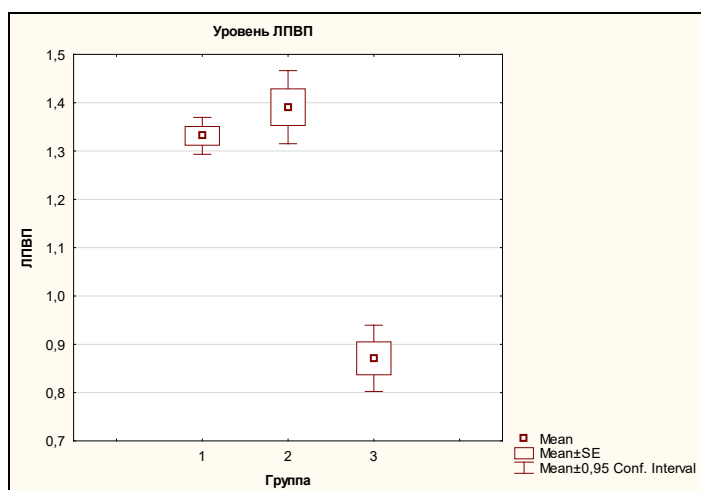


Рисунок 9 - Показатели ЛПВП у детей основных 3 групп

Таким образом, у детей, получающих АРТ на основе ИП, отмечаются более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получающими АРТ на основе ННИОТ, так и с детьми, не получающими АРТ. Дети, получающие АРТ на основе ННИОТ в сравнении с детьми, не получающими АРТ, имели достоверно более высокие уровни ОХ и ЛПНП, при этом достоверных различий в показателях ТГ не получено.

Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был достоверно выше по сравнению с группой детей без АРТ, что является важным показателем для профилактики атерогенных нарушений у детей.

Нормативных показателей, характеризующих индекс атерогенности (ИА) у детей нет. В нашей работе мы сравнили суммарный атерогенный риск, который оценивался по значению расчетного индекса атерогенности А. Н. Климова: $ИА = (ОХ - ХС \text{ ЛПВП}) / ХС \text{ ЛПВП}$.

Индекс атерогенности (рисунок 10) среди детей, получающих АРТ, оказался достоверно выше у детей 1 группы по сравнению со 2 группой ($p < 0,001$), в тоже время, среди ВИЧ-инфицированных детей без АРТ он превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение ($p < 0,001$).

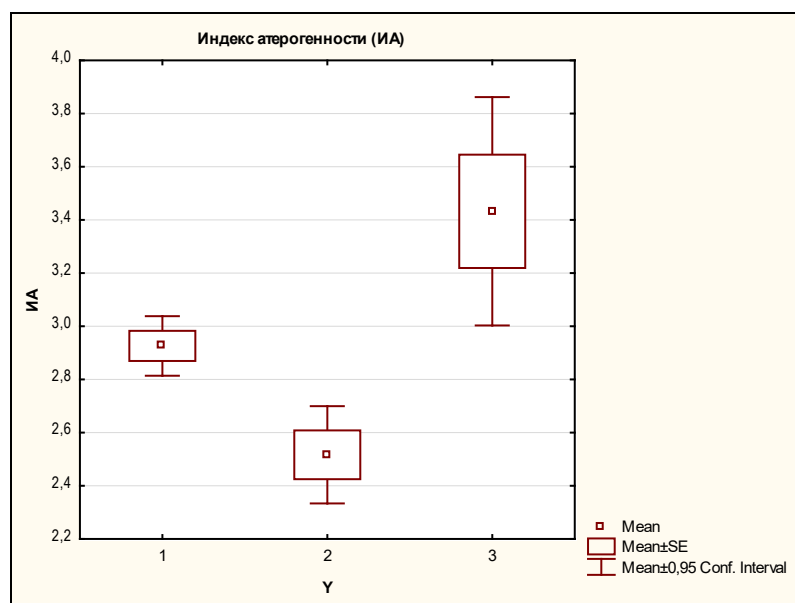


Рисунок 10 - Показатель индекса атерогенности у детей основных 3 групп

Не получено различий по уровню глюкозы натощак, амилазы, которые находились в пределах нормы среди детей основных 3 групп.

Уровень креатинина оказался достоверно выше в 1 группе по сравнению с 3 группой ($p < 0,001$), но оставался в пределах нормы. Возможно, это связано с незначительным количеством детей, которые получали TDF за период исследования, с которым, в основном, связана ренальная дисфункция у детей.

Показатели АЛТ оказались достоверно выше во 2 и 3 группах детей ($p = 0,015$ и $p < 0,001$ соответственно). Возможно, это связано с более выраженным гепатотоксическим эффектом ННИОТ и ВИЧ-ассоциированным поражением печени (ВИЧ-ассоциированный гепатит) у детей 3 группы в отсутствие АРТ. При этом во всех 3 группах показатели оставались в пределах нормы.

Не получено различий по уровню АСТ, который превысил ВГН в 1 и 3 группах, как проявление хронического инфекционного процесса. Уровень общего билирубина и его фракций оставался в пределах нормы во всех 3 группах.

Показатели ГГТП, щелочной фосфатазы во 2 группе оказались выше по сравнению с 1 и 3 группами ($p < 0,001$), что является проявлением гепатоксичного воздействия ННИОТ.

Частота встречаемости метаболических нарушений у детей на фоне АРТ, по данным различных исследований неоднозначна. В таблице 30 представлена частота встречаемости дислипидемий при использовании нормативных показателей NCEP.

Таблица 30 - Частота встречаемости дислипидемий у детей с ВИЧ-инфекцией (основные группы), %

Показатель	Всего	1 группа (ИП)	2 группа (ННИОТ)	3 группа (без АРТ)	p
ОХ>5,1 ммоль/л	31,5	54,4	19,1	2,9	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001
		44,3			
ЛПНП>3,34 ммоль/л	19,2	31,1	4,5	0	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ =0,1374
		23,2			
ТГ>1,3 ммоль/л	50,2	72,5	19,7	17	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ =0,46
		57,5			
ЛПВП<1,034 ммоль/л	20,9	7,5	13,4	78,3	p ₁₂ =0,16 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001
		9,3			

Примечание: при расчете ТГ брали средний нормативный показатель. Сравнение с нормами NCEP. Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0,017 согласно правилу Бонферрони.

В нашем исследовании распространенность гиперхолестеринемии среди всех пациентов (превышение уровня ОХ выше 5,1 ммоль/л) на фоне АРТ составила 31,5%. Среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, гиперхолестеринемия наблюдалась достоверно чаще, по сравнению с ВИЧ-инфицированными детьми без АРТ (p<0,001). При этом среди детей, получающих АРТ на основе ИП, частота гиперхолестеринемии составила 54,4% против 19,1% в группе детей, получающих ННИОТ (p<0,001).

Дислипидемия за счет повышения уровня ЛПНП среди всех групп (превышение уровня ЛПНП выше 3,34 ммоль/л) составила 19,2%, при этом в 1 группе детей по сравнению со 2 и 3 группами встречалась достоверно чаще (31,1% в 1 группе, против 4,5% во 2 группе и 0% в 3 группе, $p < 0,001$). Распространенность гипертриглицеридемии составила 50,2% (превышение уровня ТГ выше 1,3 ммоль/л), опять же только в 1 группе детей по сравнению со 2 и 3 группами встречалась достоверно чаще (72,5% в 1 группе, против 19,7% во 2 группе и 17% в 3 группе, $p < 0,001$).

Снижение ЛПВП ниже допустимых значений (снижение уровня ЛПВП менее 1,034 ммоль/л) достоверно чаще встречалось среди ВИЧ-инфицированных детей без АРТ, по сравнению с детьми, получающими лечение ($p < 0,001$).

Таким образом, из дислипидемий среди всех ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречается гипертриглицеридемия. На фоне АРТ дислипидемия за счет гиперхолестеринемии наблюдается чаще, независимо от схемы лечения, а дислипидемия за счет повышения ЛПНП и триглицеридов только в группе детей, получающих АРТ на основе ИП, по сравнению с детьми, получающими ННИОТ и не получающими лечение.

При этом достоверно часто снижение уровня ЛПВП наблюдается у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих АРТ, что, возможно, связано с непосредственным воздействием ВИЧ.

Учитывая, что, на сегодняшний день, отсутствуют стандартизованные показатели обмена липидов у детей на территории именно Российской Федерации, мы сравнили наши результаты с нормами липидного спектра у детей, полученными на территории Свердловской области (таблица 31).

Таблица 31 - Частота встречаемости дислипидемий у детей с ВИЧ-инфекцией (основные группы), %

Показатель	Всего	1 группа (ИП)	2 группа (ННИОТ)	3 группа (без АРТ)	p
------------	-------	------------------	---------------------	-----------------------	---

ОХ>4,5 ммоль/л	50,9%	73,7	61,8	7,6	p ₁₂ =0,07 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001
		70,2			
ЛПНП>2,46 ммоль/л	56,2	69,6	43,3	29,2	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ =0,123
		61,8			
ТГ>1,23 ммоль/л	57,5	81,4	27,3	27,9	p ₁₂ <0,001 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ =0,93
		66,1			
ЛПВП<1,09 ммоль/л	26	13,1	16,4	84,8	p ₁₂ =0,52 p ₁₃ <0,001 p ₂₃ <0,001
		14,1			

Примечание: сравнение с нормами, разработанными на территории Свердловской области. Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0,017 согласно правилу Бонферрони.

При рассмотрении полученных результатов с учетом изменения нормативных показателей, то наши данные меняются. Дислипидемия за счет гиперхолестеринемии наблюдалась чаще и среди всех пациентов (превышение уровня ОХ выше 4,5 ммоль/л) составила 50,9%. Среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, гиперхолестеринемия наблюдалась достоверно чаще, по сравнению с ВИЧ-инфицированными детьми без АРТ ($p<0,001$), но при этом зависимости от 3 компонента в схеме АРТ мы уже не наблюдаем. Дислипидемия за счет повышения уровня ЛПНП среди всех групп (превышение уровня ЛПНП выше 2,46 ммоль/л) составила 56,2%, при этом наиболее часто наблюдалась среди детей, получающих АРТ на основе ИП ($p<0,001$).

Распространенность гипертриглицеридемии составила 57,5% (превышение уровня ТГ выше 1,23 ммоль/л), опять же только в 1 группе детей по сравнению со 2 и 3 группами встречалась достоверно чаще (81,4% в 1 группе, против 27,3% во 2 группе и 27,9% в 3 группе, $p<0,001$).

При сравнении уровня ЛПВП получены аналогичные данные, как и среди основных групп: снижение ЛПВП ниже допустимых значений (снижение уровня ЛПВП менее 1,09 ммоль/л) достоверно чаще встречалось среди ВИЧ-инфицированных детей без АРТ, по сравнению с детьми, получающими лечение ($p<0,001$).

Таким образом, если пересмотреть нормы липидемического профиля у детей, наши данные также меняются, и из дислипидемий среди всех ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречаются гипертриглицеридемия и дислипидемия за счет повышения ЛПНП. У детей, на фоне АРТ независимо от применяемого 3 компонента (ИП/ННИОТ), дислипидемия за счет гиперхолестеринемии наблюдается чаще, по сравнению с детьми, не получающими лечение. Дислипидемия за счет повышения ЛПНП и триглицеридов встречалась также только в группе детей, получающих АРТ на основе ИП, по сравнению с детьми, получающими ННИОТ и не получающими лечение.

При этом снижение уровня ЛПВП также наблюдалась чаще у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих АРТ.

5.2 Биохимические параметры у ВИЧ-инфицированных детей при начале приема антиретровирусной терапии с первого года жизни

С целью определения влияния АРТ на биохимические параметры у детей при условии начала лечения с первого года жизни, было выделено 3 подгруппы (таблица 32). Дети с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ с первого года жизни, на основе ИП составили 1 подгруппу (n=53 ребенка), на основе ННИОТ составили 2 подгруппу (n=15 детей). Биохимические параметры оценивали с начала приема АРТ до 2 лет жизни. В качестве группы сравнения, были определены биохимические показатели у детей с перинатальным контактом по ВИЧ в возрасте до 2 лет, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена – 3 подгруппа (n=92 ребенка).

Таблица 32 - Показатели биохимического анализа крови у ВИЧ-инфицированных детей (подгруппы), n=160

Показатель	Подгруппа 1 (ИП) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	Подгруппа 2 (ННИОТ) M±m (ДИ)	Подгруппа 3 (R75) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
------------	--	------------------------------------	---	---

		Me (LQ-UQ)		
ОХ, ммоль/л	4,9±0,14 (4,6–5,2) 4,9 (4,3-5,5)	4,7±0,23 (4,2–5,2) 4,7 (4,2-5,4)	4,2±0,07 (4,1–4,4) 4,3 (3,7-4,7)	p ₁₂ =0,56 p₁₃=0,000009 p₂₃=0,016
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,05 (1,1–1,3) 1,2 (1,1-1,3)	1,4±0,13 (1,1–1,7) 1,4 (1,2-1,7)	1,28±0,08 (1,1–1,4) 1,3 (1,1-1,3)	p ₁₂ =0,11 p ₁₃ =0,56 p ₂₃ =0,72
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,13 (2,6–3,2) 2,9 (2,3-3,4)	2,6±0,27 (2,0–3,2) 2,3 (2,2-2,6)	2,6±0,09 (2,4–2,8) 2,6 (2,2-3,0)	p ₁₂ =0,24 p ₁₃ =0,05 p ₂₃ =0,99
ТГ, ммоль/л	2,1±0,12 (1,9–2,4) 2,1 (1,5-2,5)	1,3±0,17 (0,9–1,6) 1,4 (0,7-1,6)	0,9±0,06 (0,7–1,0) 0,8 (0,5-1,1)	p₁₂=0,009 p₁₃=6,99×10⁻¹⁸ p₂₃=0,012
ИА	3,2±0,22 (2,7–3,6) 3,0 (2,7-3,7)	2,5±0,24 (1,9–3,0) 2,4 (1,9-3,0)	2,5±0,14 (2,2–2,8) 2,3 (1,9-2,9)	p ₁₂ =0,08 p₁₃=0,006580 p ₂₃ =0,964
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,31 (4,0–5,2) 4,4 (4,1-4,6)	4,4±0,16 (4,1–4,8) 4,4 (4,1-4,7)	4,5±0,08 (4,3–4,7) 4,4 (4,0-4,9)	p ₁₂ =0,78 p ₁₃ =0,64 p ₂₃ =0,83
Креатинин, мкмоль/л	44,8±1,33 (42,1–47,5) 45,0 (40,6 -48,3)	46,3±2,47 (40,6–52,0) 46,0 (40,1 -51,1)	48,2±0,75 (46,7–49,7) 47,0 (44,0 -51,0)	p ₁₂ =0,59 p ₁₃ =0,02 p ₂₃ =0,45
Амилаза, Ед/л	35,0±3,4 (28,1–41,9) 30,4 (20,7-42,8)	33,7±5,79 (21,1–46,3) 32,8 (17,1-42,5)	61,3±6,8 (47,7–74,8) 50,0 (41,0-65,0)	p ₁₂ =0,85 p₁₃=0,013 p ₂₃ =0,14
АЛТ, Ед/л	27,5 ±2,4 (22,7–32,3) 22,6 (18,9-27,9)	26,4±2,24 (21,6–31,3) 26,4 (21,9-31,8)	17,0 ±0,59 (15,8–18,2) 16,2 (12,8-20,2)	p ₁₂ =0,82 p₁₃=4,4×10⁻⁷ p₂₃=3,77×10⁻⁷
АСТ, Ед/л	46,7±2,48 (41,8–51,7) 43,3 (36,8-48,6)	38,1±2,04 (33,7–42,5) 35,8 (32,6-45,3)	37,3±0,92 (35,4–39,1) 36,0 (31,5-41,7)	p ₁₂ =0,08 p₁₃=0,00004 p ₂₃ =0,75
Общий билирубин, мкмоль/л	7,6±0,55 (6,5–8,7) 6,7 (5,1-8,8)	4,2±0,21 (3,7–4,6) 4,0 (3,4-4,9)	8,4±0,4 (7,6–9,3) 7,5 (5,4-11,3)	p ₁₂ =0,001 p ₁₃ =0,22 p₂₃=0,00004
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,9±0,25 (1,4–2,4) 1,6 (1,1-2,5)	1,3±0,18 (0,9–1,7) 1,3 (0,7-1,8)	2,0±0,18 (1,7–2,4) 1,9 (0,8-3,3)	p ₁₂ =0,14 p ₁₃ =0,67 p ₂₃ =0,08
Непрямой билирубин, мкмоль/л	5,7±0,59 (4,5–6,9) 5,0 (3,8-6,1)	2,8±0,23 (2,3–3,3) 3,1 (2,2-3,5)	6,7±0,36 (6,0–7,4) 6,0 (4,2-8,8)	p₁₂=0,004 p ₁₃ =0,15 p₂₃=0,00003
ГГТП, Ед/л	16,8±6,05 (4,0–29,6) 10,3 (8,8-13,0)	38,0±7,94 (18,5–57,4) 34,8 (24,3-64,5)	10,6±0,4 (9,7–11,4) 9,7 (7,8-12,0)	p ₁₂ =0,06 p ₁₃ =0,03 p₂₃=5,98×10⁻¹⁸
Щелочная фосфатаза, Ед/л	686,7±97,23 (481,5– 892,0) 667,8 (308,6-837,5)	641,9±100,28 (363,5– 920,4) 720,6 (450,6-782,2)	637,3±16,5 (604,5– 670,0) 654,0 (536,0-739,0)	p ₁₂ =0,82 p ₁₃ =0,38 p ₂₃ =0,95

Примечание. При расчете показателей: АЛТ, АСТ и ГГТП не учитывались дети с ко-инфекцией ВИЧ+ХВГС (4 ребенка). В скобках приведены границы 95% доверительного интервала. ME медиана (LQ- граница нижнего квартиля UQ). Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0, 017 согласно правилу Бонферрони.

В таблице 32 представлены биохимические показатели трех подгрупп у детей в зависимости от наличия и получаемой схемы АРТ. В подгруппах детей, получающих АРТ (1 и 2 подгруппы), зарегистрированы достоверно более высокие

показатели ОХ ($p < 0,001$ и $p = 0,016$ соответственно), в сравнении с контрольной подгруппой, но при этом значения не выходили за ВГН. Различий по уровню ЛПНП, ЛПВП между подгруппами не получено.

Показатели ТГ оказались достоверно более высокими ($p < 0,001$) и превысили ВГН среди детей подгрупп, получающих АРТ, по сравнению с контрольной подгруппой. При этом у детей, получающих ИП, уровень ТГ был выше по сравнению с детьми, получающими ННИОТ ($p < 0,001$).

Таким образом, дети, получающие АРТ, уже в раннем возрасте имеют более высокие показатели ОХ, ТГ по сравнению со здоровыми детьми.

Индекс атерогенности (рисунок 11) оказался достоверно выше только у детей 1 подгруппы по сравнению с 3 подгруппой ($p < 0,001$).

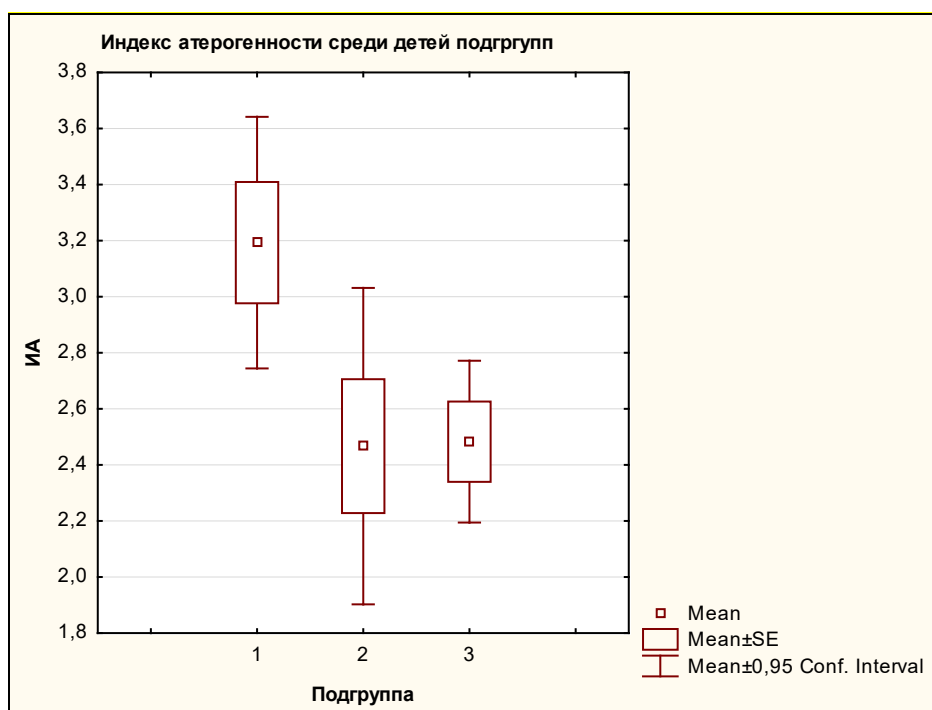


Рисунок 11 - Индекс атерогенности у детей первых 2 лет жизни

Не получено различий по уровню глюкозы натощак, креатинина, а уровень амилазы хоть и оказался достоверно выше в контрольной подгруппе, но находился в пределах нормы.

Показатели АЛТ оказались достоверно выше у детей, получающих АРТ, по сравнению с контрольной подгруппой ($p < 0,001$), но при этом оставались в

пределах нормы. Уровень АСТ был выше нормы во всех 3 подгруппах, но достоверно повышался в 1 группе, как неспецифический показатель хронического воспалительного процесса, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Уровень общего билирубина и его фракций оставался в пределах нормы во всех трех подгруппах.

Показатели ГГТП во 2 подгруппе превысил ВГН и оказался выше по сравнению с контрольной группой, что является проявлением гепатоксичного воздействия ННИОТ.

Не получено различий по уровню щелочной фосфатазы среди подгрупп.

В таблице 33 представлена частота встречаемости дислипидемий при использовании нормативных показателей NСЕР.

Таблица 33 - Частота встречаемости дислипидемий у детей с ВИЧ-инфекцией и перинатальным контактом по ВИЧ (подгруппы), %

Показатель	Всего	Подгруппа 1 (ИП)	Подгруппа 2 (ННИОТ)	Подгруппа 3 (R75)	p
ОХ > 5,1 ммоль/л	22,2%	41,2	26,7	10,9	$p_{12}=0,3$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,09$
		37,9			
ЛПНП > 3,34 ммоль/л	16,7	26,1	12,5	13,9	$p_{12}=0,43$ $p_{13}=0,18$ $p_{23}=0,92$
		22,6			
ТГ > 1,13 ммоль/л	51,3	97,4	54,6	22,2	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,03$
		88			
ЛПВП < 1,034 ммоль/л	22	21,7	25	21,7	$p_{12}=0,85$ $p_{13}=1,0$ $p_{23}=0,84$
		22,6			

Примечание: Сравнение с нормами NСЕР. Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0,017 согласно правилу Бонферрони.

Распространенность гиперхолестеринемии среди всех пациентов первых двух лет жизни (превышение уровня ОХ выше 5,1 ммоль/л) на фоне АРТ составила 22,2%. Среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРВТ на фоне ИП, гиперхолестеринемия наблюдалась достоверно чаще, по сравнению со здоровыми

детьми ($p < 0,001$). Дислипидемия за счет повышения уровня ЛПНП среди всех подгрупп (превышение уровня ЛПНП выше 3,34 ммоль/л) составила 16,7%, при этом достоверных различий по частоте встречаемости между подгруппами не обнаружено. Распространенность гипертриглицеридемии составила 51,3% (превышение уровня ТГ выше 1,13 ммоль/л), при этом только в 1 подгруппе детей по сравнению со 2 и 3 подгруппами встречалась достоверно чаще (97,4% в 1 подгруппе, против 54,6% во 2 подгруппе и 22,2% в 3 подгруппе, $p < 0,001$).

Разницы в снижение ЛПВП ниже допустимых значений (снижение уровня ЛПВП менее 1,034 ммоль/л) не отмечалось.

Таким образом, из дислипидемий у детей первых 2 лет жизни, получающих ИП, в сравнении со здоровыми детьми, достоверно чаще наблюдается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия ($p < 0,001$).

Проведено сравнение с нормами липидного спектра у детей, полученными на территории Свердловской области (таблица 34).

Таблица 34 - Частота встречаемости дислипидемий у детей с ВИЧ-инфекцией и перинатальным контактом по ВИЧ (подгруппы), %

Показатель	Всего	Подгруппа 1 (ИП)	Подгруппа 2 (ННИОТ)	Подгруппа 3 (R75)	p
ОХ > 4,5 ммоль/л	47,5%	60,8	60	38	$p_{12}=0,96$ $p_{13}=0,009$ $p_{23}=0,11$
		60,6			
ЛПНП > 2,46 ммоль/л	59,4	73,9	37,5	56,9	$p_{12}=0,064$ $p_{13}=0,15$ $p_{23}=0,3$
		64,5			
ТГ > 1,23 ммоль/л	46,9	89,7	54,6	19,1	$p_{12}=0,007$ $p_{13} < 0,001$ $p_{23}=0,01$
		82			
ЛПВП < 1,09 ммоль/л	26	26,1	25	26,7	$p_{12}=0,95$ $p_{13}=0,96$ $p_{23}=0,92$
		25,8			

Примечание: сравнение с нормами, разработанными на территории Свердловской области. Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0,017 согласно правилу Бонферрони.

Как видно из таблицы 34, распространенность гиперхолестеринемии среди всех пациентов первых двух лет жизни (превышение уровня ОХ выше 4,5 ммоль/л) составила 47,5%. Среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ на фоне ИП, гиперхолестеринемия также наблюдалась достоверно чаще, по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,009$). Дислипидемия за счет повышения уровня ЛПНП среди всех подгрупп (превышение уровня ЛПНП выше 2,46 ммоль/л) составила 59,4%, при этом достоверных различий по частоте встречаемости между подгруппами не обнаружено. Распространенность гипертриглицеридемии составила 46,9% (превышение уровня ТГ выше 1,23 ммоль/л), при этом среди детей 1 и 2 подгрупп по сравнению с детьми 3 подгруппы встречалась достоверно чаще ($p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,01$).

Разницы в снижение ЛПВП ниже допустимых значений (снижение уровня ЛПВП менее 1,09 ммоль/л) не отмечалось.

Таким образом, из дислипидемий у детей первых 2 лет жизни, получающих ИП, в сравнении со здоровыми детьми, достоверно чаще наблюдается гиперхолестеринемия, а также гипертриглицеридемия как среди детей, получающих ИП, так и ННИОТ.

5.3 Динамика липидного профиля у ВИЧ-инфицированных детей при переключении на схемы АРТ с ингибитором интегразы

С целью изучения показателей липидного обмена у детей при изменении схемы лечения, проанализирована динамика данных показателей у 25 детей, которым в связи с развитием нежелательных явлений (дислипидемии) было проведено переключение с ИП на ИИ.

Общая продолжительность АРТ составила $9,2\pm 3,4$ лет (95% ДИ 7,8–10,6), длительность приема ИП составила $7,6\pm 2,7$ лет (95% ДИ 6,4–8,7), а длительность приема ИИ - $1,7\pm 1,7$ лет (95% ДИ 1,0–2,3). Показатели липидного профиля у ВИЧ-инфицированных детей после переключения на ИИ представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Показатели липидного обмена у ВИЧ-инфицированных детей на фоне приема ИП и после переключения на ИИ, n=25

Показатель	АРВТ на основе ИП M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	АРВТ на основе ИИ M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
ОХ, ммоль/л	5,7±0,18 (0,98–1,53)	4,5±0,14 (0,98–1,53)	p₂₃=1,47×10⁻⁹
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,06 (0,06–0,18)	1,4±0,07 (0,06–0,18)	p=0,31
ЛПНП, ммоль/л	3,3±0,17 (0,29–0,89)	2,7±0,17 (0,29–0,89)	p=0,0005
ТГ, ммоль/л	1,7±0,12 (0,46–0,95)	0,9±0,09 (0,46–0,95)	p=0,000005
ИА	2,9±0,15 (0,26–1,0)	2,3±0,12 (0,26–1,0)	p=0,002

Примечание. В скобках приведены границы 95% доверительного интервала разности.

Таким образом, при переключении детей с ИП на схемы на основе ИИ наблюдается снижение ОХ, ЛПНП, ТГ (p<0,001). Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ на основе ИП, после переключения на ИИ также оставался в пределах нормы и достоверно не изменялся после переключения на ИИ.

Индекс атерогенности (рисунок 12) у детей, получающих АРТ на основе ИП, при переключении на ИИ снижался (p<0,001).

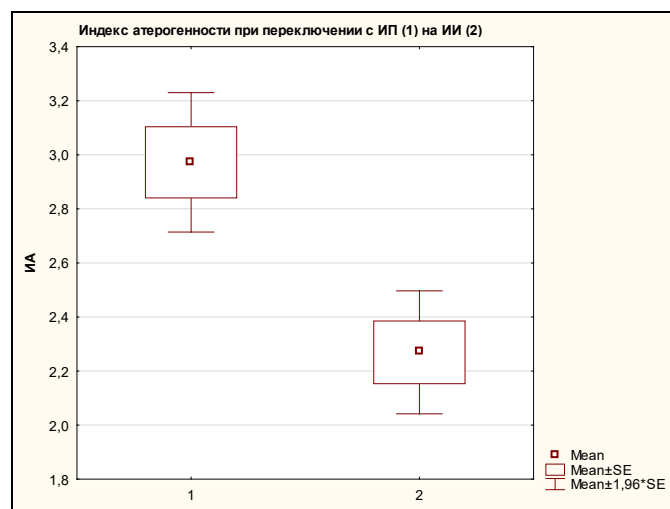


Рисунок 12 - Индекс атерогенности при переключении с ИП на ИИ

5.4 Использование УЗДГ – как метод определения возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, получающих АРТ

Из инструментальных методов с целью определения наличия сердечно-сосудистой патологии использовали ультразвуковую доплереграфию брахиоцефальных сосудов и транскраниальную доплереграфию (УЗДГ сосудов головы и шеи) с целью определения толщины комплекса интима-медиа (тКИМ).

УЗДГ была проведена как среди детей, получающих схемы на основе ИП (63 ребенка), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (13 детей).

Из них на момент проведения УЗДГ возраст детей, получающих ИП, составил $12,3 \pm 3,5$ года (95% ДИ 11,4–13,1) и длительность лечения - $9,7 \pm 3,1$ года (95% ДИ 8,9–10,5), среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил $13,8 \pm 2,9$ года (95% ДИ 12,0–15,5), а длительность лечения - $7,2 \pm 2,4$ года (95% ДИ 5,8–8,6). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, но различались по длительности АРТ и возрасту начала АРТ. Показатели липидного профиля, а также тКИМ представлены в таблице 36.

Таблица 36 - тКИМ у детей, получающих АРТ, по данным УЗДГ

Показатель	АРВТ на основе ИП M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	АРВТ на основе ННИОТ M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
ОХ, ммоль/л	$5,4 \pm 0,1$ (5,2–5,7) 5,4 (4,9–6,1)	$4,9 \pm 0,19$ (4,4–5,3) 4,9 (4,5–5,1)	p=0,02
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,03$ (1,3–1,4) 1,3 (1,2–1,5)	$1,4 \pm 0,09$ (1,2–1,6) 1,4 (1,2–1,6)	p=0,5
ЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 0,1$ (2,9–3,3) 3,1 (2,5–3,5)	$2,6 \pm 0,16$ (2,2–2,9) 2,5 (2,3–2,9)	p=0,015
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,06$ (1,6–1,8) 1,6 (1,3–1,9)	$1,2 \pm 0,16$ (0,8–1,5) 1,1 (0,8–1,6)	p=0,0009
ИА	$3,1 \pm 0,1$ (2,9–3,3) 3,0 (2,5–3,7)	$2,6 \pm 0,2$ (2,1–3,0) 2,3 (1,9–3,1)	p=0,02
тКИМ, мм	$0,48 \pm 0,008$ (0,45–0,49) 0,5 (0,4–0,5)	$0,51 \pm 0,019$ (0,47–0,56) 0,5 (0,5–0,6)	p=0,04

Частота встречаемости тКИМ более 0,5 мм (%)	66,7%	84,6%	p=0,2
---	-------	-------	-------

Примечание. В скобках приведены границы 95% доверительного интервала. ME медиана (LQ- граница нижнего квартиля UQ).

Получена достоверная разницы в толщине комплекса интима-медиа между детьми, получающими лечение на основе ИП, по сравнению с группой детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, несмотря на более высокие показатели ЛПНП и ТГ в группе детей, получающих ИП. Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от пола, длительности лечения и тКИМ, но выявил положительную корреляцию 0,33 ($p=0,004$) между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель тКИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ и доказывает вазопротективный эффект АРТ.

В качестве нормативных показателей для сравнения мы использовали референсные значения тКИМ на ОСА с использованием перцентильных таблиц [92]. В соответствии с перцентильными таблицами в зависимости от возраста тКИМ ОСА у детей обеих групп увеличена (более 0,467 мм), значения располагаются более 95 перцентиле, хотя по частоте встречаемости увеличения тКИМ между группами достоверной разницы не было.

5.5 Инсулинорезистентность у детей, получающих АРТ

В нашем исследовании за длительный период наблюдения не выявлено гипергликемии у детей, получающих АРТ, поэтому с целью исследования инсулинорезистентности определяли не гликированный гемоглобин, а индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), который является информативным показателем развития нарушений толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с уровнем глюкозы ниже 7 ммоль/л. Он рассчитывается по формуле: $\text{НОМА-IR} = \frac{\text{инсулин натощак (мМЕ/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5}$. Повышение значений НОМА-IR отмечается при повышении уровня глюкозы или инсулина натощак. Это соответствует повышению резистентности клеток и тканей к инсулину и повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение индекса НОМА-IR было проведено как среди детей, получающих схемы на основе ИП (20 детей), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (10 детей).

Из них на момент проведения исследования, возраст детей, получающих ИП, составил $10,8 \pm 3,7$ года (95% ДИ 9,0–12,5) и длительность лечения - $9,7 \pm 3,2$ года (95% ДИ 7,9–10,9), среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил $13,2 \pm 3,1$ года (95% ДИ 11,0–15,5), а длительность лечения - $9,0 \pm 3,2$ года (95% ДИ 6,6–11,3). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АРТ, но различались по возрасту начала лечения. Показатели липидного профиля, а также индекса НОМА-IR у детей представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Определение индекса НОМА-IR у детей, получающих АРТ

Показатель	АРТ на основе ИП M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	АРТ на основе ННИОТ M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
ОХ, ммоль/л	$5,2 \pm 0,1$ (4,9–5,5) 5,2 (4,7-5,6)	$4,8 \pm 0,16$ (4,5–5,2) 5,0 (4,6-5,0)	p=0,13
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,07$ (1,2–1,5) 1,4 (1,2-1,5)	$1,6 \pm 0,1$ (1,4–1,8) 1,5 (1,4-2,0)	p=0,06
ЛПНП, ммоль/л	$2,9 \pm 0,1$ (2,7–3,1) 3,0 (2,7-3,2)	$2,5 \pm 0,1$ (2,3–2,7) 2,5 (2,2-2,6)	p=0,01
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,09$ (1,5–1,9) 1,6 (1,4-1,9)	$1,0 \pm 0,1$ (0,7–1,3) 0,8 (0,8-1,4)	p=0,00008
ИА	$2,8 \pm 0,1$ (2,5–3,1) 2,8 (2,5-3,3)	$2,1 \pm 0,1$ (1,7–2,4) 2,0 (1,8-2,3)	p=0,0012
Глюкоза, ммоль/л (за весь период наблюдения)	$4,3 \pm 0,06$ (4,2–4,4) 4,3 (4,1-4,4)	$4,5 \pm 0,1$ (4,2–4,8) 4,5 (4,3-4,7)	p=0,07
Глюкоза, ммоль/л (на момент определения индекса НОМА-IR)	$4,5 \pm 0,07$ (4,3–4,6) 4,4 (4,2-4,8)	$4,9 \pm 0,1$ (4,6–5,2) 5,0 (4,5-5,2)	p=0,0046
Инсулин, мМЕ/л (на момент определения)	$6,2 \pm 0,77$ (4,6–7,8) 6,0 (3,2-9,2)	$7,5 \pm 1,2$ (4,7–10,3) 6,8 (4,7-8,5)	p=0,34

индекса НОМА-IR)			
Индекс НОМА- IR, усл. ед.	1,25±0,16 (0,9–1,6) 1,2 (0,6-1,8)	1,65±0,3 (1,0–2,3) 1,5 (1,0-1,9)	p=0,2

Примечание. В скобках приведены границы 95% доверительного интервала. ME медиана (LQ- граница нижнего квартиля UQ).

В нашем исследовании не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ. При этом в группе детей, получающих ННИОТ, на момент исследования определялись более высокие уровни глюкозы натощак, данный результат требует дальнейшего изучения.

Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от длительности и возраста начала лечения и индексом НОМА-IR, но выявил положительную корреляцию 0,397 ($p=0,03$) между возрастом на момент обследования и индексом НОМА-IR: с увеличением возраста детей показатель НОМА-IR повышается, независимо от наличия АРТ. Зависимости от пола индекса НОМА-IR не выявлено (Хи-квадрат 1,67, $p=0,2$).

В нашем исследовании не было группы сравнения со здоровыми детьми по уровню НОМА-IR.

Таким образом, у детей, получающих АРТ на основе ИП, отмечаются более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получающими АРТ на основе ННИОТ, так и с детьми, не получающими лечение. Дети, получающие АРТ на основе ННИОТ в сравнении с детьми, не получающими АРТ, имели достоверно более высокие уровни ОХ и ЛПНП, при этом достоверных различий в показателях ТГ не получено. Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был достоверно выше по сравнению с группой детей без АРТ, что является важным показателем для профилактики атерогенных нарушений у детей.

Индекс атерогенности среди детей, получающих АРТ, оказался достоверно выше у детей 1 группы по сравнению со 2 группой ($p<0,001$), в тоже время, среди

ВИЧ-инфицированных детей без АРТ он превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение ($p < 0,001$).

Из дислипидемий у детей первых 2 лет жизни, получающих ИП, в сравнении со здоровыми детьми, достоверно чаще наблюдается гиперхолестеринемия (среди детей, получающих ИП) и гипертриглицеридемия (среди детей, получающих как ИП, так и ННИОТ). При переключении детей с ИП на схемы на основе ИИ наблюдается снижение ОХ, ТГ и ЛПНП, а также ЛПНП, при этом уровень ЛПВП не изменяется. Получена достоверная разницы в толщине комплекса интима-медиа между детьми, получающими лечение на основе ННИОТ, по сравнению с группой детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, несмотря на более высокие показатели ЛПНП и ТГ в группе детей, получающих ИП. Проведенный корреляционный анализ выявил положительную корреляцию 0,33 ($p = 0,004$) между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель ТИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ и доказывает вазопротективный эффект АРТ. Не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ.

5.6 Алгоритм смены АРТ при наличии дислипидемии в зависимости от возраста ребенка и приверженности к АРТ

По результатам нашего исследования, предложен алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям при возникновении у ребенка такого нежелательного явления как дислипидемия.

На первом этапе, согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ 2020 года [8], при постановке на диспансерный учет с диагнозом ВИЧ-инфекция, ребенок проходит клинико-лабораторное обследование, которое включает: сбор анамнеза, физикальное обследование, определение стадии заболевания, регистрация вторичных и сопутствующих заболеваний, рентгенография грудной клетки, диагностика туберкулеза, УЗИ органов брюшной полости, уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ, общий

(клинический) анализ крови развернутый, биохимический анализ крови терапевтический, оценка липидного обмена биохимическая, уровень креатинина, глюкозы, неорганического фосфора, кальция в крови, общий анализ мочи, маркеры ВГ В и С, определение HLA-антигенов, оценка НЯ, оценка сопутствующего лечения. Постановка на диспансерный учет и дальнейшее ведение ребенка с применением междисциплинарного подхода, который обязательно включает консультацию психолога и сопровождение социальной службой, при необходимости равного консультанта.

Все дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ. При назначении АРВП детям необходимо учитывать возраст ребенка и приверженность к лечению, а также предыдущую историю АРТ и наличие (или предполагаемое наличие) резистентных штаммов ВИЧ, сопутствующую патологию и доступность АРПВ у детей.

Следующий этап – диспансерное наблюдение ребенка с ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ с обязательным психо-социальным сопровождением. В процессе диспансерного наблюдения при наличии показаний ребенку проводится смена АРТ. Основными причинами смены АРТ у детей являются нежелательные явления, резистентность ВИЧ, оптимизация схемы лечения. При изменении схемы АРТ в связи с нежелательными явлениями необходимо исключение причин, не связанных с АРТ: консультация кардиолога, гастроэнтеролога, гематолога, невролога, аллерголога и др.

При наличии дислипидемии на фоне АРТ проводится физикальный осмотр с определением ИМТ, измерение АД (с использованием ширины манжеты в соответствии возрасту ребенка). Высокоинформативные показатели для установления дислипидемии у ребенка, получающего АРТ (при исключении причин, не связанных с АРТ) являются показатели ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ИА. Исходя из данных нашего исследования, малоинформативными показателями являются индекс НОМА-IR, тКИМ (УЗДГ), поэтому данные исследования не будут рекомендоваться в рутинной практике. Проведение УЗДГ с определением

тКИМ рекомендовано как дополнительное обследование у детей с поздним началом АРТ и развитием дислипидемии.

В случае отсутствия эффекта после смены АРТ, исходя из принципов междисциплинарного подхода, дети с дислипидемией должны консультироваться кардиологом, липидологом.

Третий этап – это выбор схемы АРТ с более благоприятным липидным профилем с учетом приверженности к АРТ у законных представителей и/или подростка. Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ 2020 года, у детей с рождения до 2 недель жизни предпочтительным препаратом является невирапин, с 2 недель - лопинавир/ритонавир, а в качестве альтернативного препарата – невирапин. При развитии дислипидемии в первые 2 года жизни рекомендовано продолжить прием лопинавира/ритонавира, особенно если есть проблемы с приверженностью. При высокой приверженности к лечению в возрасте 2 лет возможно назначение ралтегравира из группы ИИ, которая характеризуется наименьшим влиянием на липидный обмен, с 3 лет – эфавиренза, а также возможно рассмотреть переключение на невирапин в первые 2 года жизни при неопределяемом уровне РНК ВИЧ, высокой приверженности и отсутствия приема невирапина на 3 этапе профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Хотя на фоне приема ННИОТ старого поколения (эфавиренз, невирапин) также наблюдается дислипидемия, но частота встречаемости, как показало наше исследование, ниже в сравнении с препаратами из класса ИП. Еще один плюс – однократный прием (эфавиренз), что для части родителей является важным для сохранения приверженности с началом посещения ДДУ и большей социализаций ребенка (кружки, спортивные секции и т.д.). Если есть проблемы с приверженностью, то до 6-летнего возраста рекомендовано пролонгировать прием лопинавира/ритонавира как препарата с высоким барьером резистентности, поскольку даже на фоне длительного приема АРТ и дислипидемии мы не наблюдаем у детей, в отличие от взрослых, метаболического синдрома.

С 6-летнего возраста выбор АРВП у детей увеличивается и возможно использование еще одного препарата из группы ИИ – биктегравира (в России он доступен только в виде комбинированного препарата - биктегравир/тенофовира алафенамид/эмтрицитабин), а также этравирина – представителя ННИОТ нового поколения с благоприятным липидным профилем. Еще один препарат из группы ИИ – элвитегравир, лекарственная форма которого бустирована кобицистатом, но данный препарат может рассматриваться как альтернативный на фоне дислипидемии.

Для пациентов с низкой приверженностью с 6-летнего возраста также препаратом выбора может быть биктегравир, но и бустированные формы ИП как дарунавир и атазановир (возможно улучшение липидного профиля за счет снижения дозы ритонавира по сравнению с лопиновиром/ритонавиром). Результаты недавнего исследования NADIA (2021 год) на протяжении 48 недель говорят о схожей вирусологической эффективности дарунавира по сравнению с долутегравиром.

С 12-летнего возраста можно использовать еще один препарат из группы ИИ – долутегравир с высоким барьером резистентности, а также рилпивирин – представителя ННИОТ нового поколения с благоприятным липидным профилем (в России он доступен только в виде комбинированного препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин). Альтернативными препаратами остаются элвитегравир, эфавиренз в дозе 400 мг, невирапин. Для пациентов с низкой приверженностью с 12-летнего возраста препаратом выбора может быть долутегравир, биктегравир, но и бустированные формы ИП как дарунавир, атазановир.

Всем детям с дислипидемией рекомендуется (согласно клиническим рекомендациям «Семейная гиперхолестеринемия» МЗ РФ, 2018 год):

1) диета, разработанная совместно с диетологом, с целью снижения уровня ОХ и ЛПНП:

- ограничение потребления насыщенных жиров (< 7% от потребляемых кал/день) и транс-жиров (< 1% кал/день) за счет введения в рацион моно-

(нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (непальмовые растительные масла) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30% суточного калоража;

- ограничить потребление холестерина до 200 мг/день;
- регулярное потребление пищи, богатой растительной клетчаткой (по крайней мере, 5 порций овощей и фруктов в день);
- регулярное потребление пищевых продуктов, обогащенных станолами и стеролами.

2) физическая активность:

- аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше по согласованию с врачом) по меньшей мере 30 минут в день в течение не менее, чем 5 дней в неделю;
- при выборе физической активности отдавать предпочтение той, которая была бы максимально доступна для пациента в ежедневном режиме, к примеру, быстрая ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде.

3) отказ от курения (актуально для подростков): рекомендуется доводить до сведения всех некурящих пациентов с дислипидемией о необходимости избегать как активного, так и пассивного курения, поскольку они уже имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

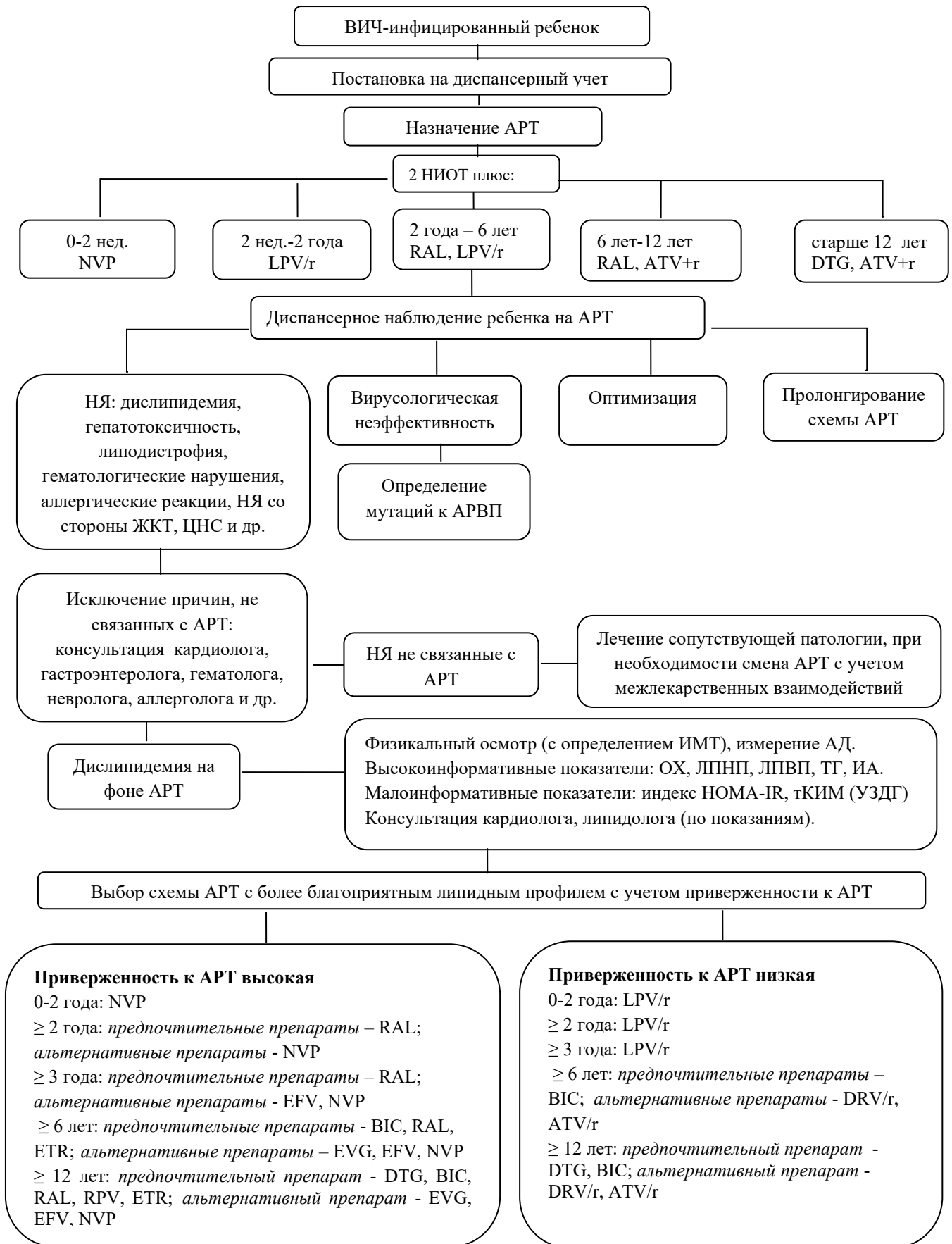


Рисунок 13 - Алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям с дислипидемией

Предложенный нами алгоритм оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией позволяет оптимизировать процесс подбора лечения ВИЧ-инфекции у детей, с учетом возникновения дислипидемии и приверженности к лечению у законных представителей и/или подростка (рисунок 13).

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации, как и во всем мире, с вовлечением в эпидемиологический процесс все большего количества женщин, увеличивается и число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Если за весь период наблюдения на 31.12.10г. в РФ родилось 26 816 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 3 725 из них подтверждена ВИЧ-инфекция (13,9%), то на 31.12.19г. родилось уже 205 675 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 11 322 из них подтверждена ВИЧ-инфекция (5,5%). [35, 43].

На современном этапе цель лечения ВИЧ-инфекции у детей не только сохранение жизни, но и сохранение качества жизни для полной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни.

В этой связи, рассмотрение и изучение нежелательных явлений АРТ на территории РФ с анализом применяемых схем лечения представило актуальную проблему.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация комплексной лекарственной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией на основании анализа течения ВИЧ-инфекции, оценки нежелательных явлений и метаболических нарушений (дислипидемий) на фоне антиретровирусной терапии.

Для решения поставленных в исследовании задач было проведено исследование на базе клинико-диагностического отделения №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» города Екатеринбурга.

Показана общая характеристика и особенности ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области за весь период наблюдения на диспансерной группе детей, которая составила 1184 ребенка. За все годы выявлено 1100 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Основные 3 причины инфицирования ВИЧ детей явились: пребывание женщины в «серонегативном окне» и, как следствие, грудное вскармливание (26,7%), отсутствие полноценного пренатального наблюдения ВИЧ-инфицированной беременной женщины, как на этапе женской

консультации, так и у инфекциониста (21,2%), низкая приверженность к АРТ (20%).

Среди 1184 детей по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям выявлен каждый четвертый ребенок (266 детей – 22,5%). Основной путь инфицирования – перинатальный (86,8%), но у части детей, по итогам эпидемиологического расследования, установлен путь передачи ВИЧ посредством парентеральных контактов в быту. Наибольшая доля (38,3%) детей, выявленных по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям, приходится на возраст от 3 до 7 лет, но 9% составили дети в возрасте старше 10 лет.

На 01.01.2020 года диспансерная группа ВИЧ-инфицированных детей от 0 до 18 лет составляет 1014 детей, из них преобладают девочки (54,5%). Основная доля детей приходится на возраст от 10 до 18 лет. Стадии заболевания устанавливались согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 2006). Получали антиретровирусную терапию 948 детей (93,5%) и доля неопределяемой вирусной нагрузки (через 24 недели лечения и более) составила 90%.

За все годы наблюдения на 01.01.2020г. по Свердловской области умерли 42 ВИЧ-инфицированных ребенка, из них по причине прогрессирования ВИЧ-инфекции 26 детей (61,9%).

Проведен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей от 0 до 18 лет, получающих АРТ. История АРТ (линии, схемы) анализировалась за период с 2001 по 2019 гг., эффективность АРТ - с 2010 по 2019 гг. (за 10 лет).

Охват детей АРТ по Свердловской области продолжает увеличиваться: в 2010г. – 62,2%, в 2011г. – 65,0%, в 2012г. – 68,1%, в 2013г. – 71,2%, в 2014г. – 73,2%, в 2015г. – 75,5%, в 2016г. - 79,8%, в 2017г. – 81,7%, в 2018г.- 84,9%, 2019г. 93,5%. Основная доля детей получает первую схему терапии (56%). Отмечены немногочисленные случаи применения 4, 5, 6 и 7 схем АРТ. Основной причиной смены АРТ являются нежелательные явления, в структуре которых первое место занимают дислипидемии.

Первую линию АРТ получают 88,8% детей. Определение линии АРВТ может служить относительным показателем формирования резистентных штаммов ВИЧ в детской когорте. По Свердловской области этот показатель среди детей, получающих АРТ, составил 11,2%.

Исследование нежелательных явлений носило проспективно-ретроспективный характер. В исследование включены 435 детей, из них 235 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 0 до 18 лет, получающие АРТ, 108 детей с ВИЧ-инфекцией без АРТ и 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ. Основной путь инфицирования – перинатальный (95,6%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных детей $10,6 \pm 4,5$ года (95% ДИ 10,1–11), из них мальчики составили 41,1% (141 ребенок) и девочки – 58,9% (202 ребенка). Средний возраст детей с перинатальным контактом по ВИЧ составил $1,7 \pm 0,03$ года (95% ДИ 1,6–1,7), из них мальчики составили 54,3% (50 детей) и девочки – 45,7% (42 детей).

С целью изучения влияния АРТ на изменение биохимических показателей, дети с ВИЧ-инфекцией (343 ребенка), были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли 167 детей, получающих АРТ на основе ИП, во 2 группу вошли 68 детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, в 3 группу вошли 108 детей, не получающих АРТ. Средний возраст пациентов 1 группы составил $11,1 \pm 4,2$ года (95% ДИ 10,4–11,7), пациентов 2 группы $11,2 \pm 4,0$ года (95% ДИ 10,2–12,2), пациентов 3 группы $9,4 \pm 5,0$ года (95% ДИ 8,5–10,4). В качестве ИП в 95,2% (159 человек) случаев применялся лопинавир/ритонавир, в 4,8% (8 человек) фосампренавир бустированный ритонавиром, среди ННИОТ невирапин составил 79%, эфавиренз – 21% соответственно.

Группы 1 и 2 (получающие АРТ) были сопоставимы по возрасту, полу, различались по длительности АРТ, длительности применения 3 компонента и возрасту начала АРТ. Возраст детей 3 группы несколько отличался и в 3 группе преобладали девочки.

Корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от возраста, длительности лечения и изменениями липидного спектра. Зависимость от пола и изменениями липидного спектра также не выявлено.

Для выявления метаболических нарушений оценивали показатели липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, индекс атерогенности), углеводного обмена (содержание глюкозы в крови, индекс инсулинорезистентности).

У детей, получающих АРТ на основе ИП, отмечаются более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получающими АРТ на основе ННИОТ, так и с детьми, не получающими АРТ. Дети, получающие АРТ на основе ННИОТ в сравнении с детьми, не получающими АРТ, имели достоверно более высокие уровни ОХ и ЛПНП, при этом достоверных различий в показателях ТГ не получено.

Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был достоверно выше по сравнению с группой детей без АРТ, что является важным показателем для профилактики атерогенных нарушений у детей.

Индекс атерогенности среди детей, получающих АРТ, оказался достоверно выше у детей 1 группы по сравнению со 2 группой ($p < 0,001$), в тоже время, среди ВИЧ-инфицированных детей без АРТ он превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение ($p < 0,001$), что позволяет говорить о вазопротективном действии АРТ.

Среди дислипидемий среди всех ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречается гипертриглицеридемия. На фоне АРВТ дислипидемия за счет гиперхолестеринемии наблюдается чаще, независимо от схемы лечения, а дислипидемия за счет повышения ЛПНП и триглицеридов только в группе детей, получающих АРТ на основе ИП, по сравнению с детьми, получающими ННИОТ и не получающими лечение.

При этом достоверно часто снижение уровня ЛПВП наблюдается у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих АРТ, что, возможно, связано с непосредственным воздействием ВИЧ.

С целью исследования наличия инсулинорезистентности проведено определение индекса НОМА-IR было проведено как среди детей, получающих

схемы на основе ИП (20 детей), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (10 детей). Из них на момент проведения исследования, возраст детей, получающих ИП, составил $10,8 \pm 3,7$ года (95% ДИ 9,0–12,5) и длительность лечения - $9,7 \pm 3,2$ года (95% ДИ 7,9–10,9), среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил $13,2 \pm 3,1$ года (95% ДИ 11,0–15,5), а длительность лечения - $9,0 \pm 3,2$ года (95% ДИ 6,6–11,3). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АРТ, но различались по возрасту начала лечения.

В нашем исследовании не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ. Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от длительности и возраста начала лечения и индексом НОМА-IR, но выявил положительную корреляцию 0,397 ($p=0,03$) между возрастом на момент обследования и индексом НОМА-IR: с увеличением возраста детей показатель НОМА-IR повышается, независимо от наличия АРТ.

Из инструментальных методов с целью определения наличия сердечно-сосудистой патологии использовали ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов и транскраниальную доплерографию (УЗДГ сосудов головы и шеи) с целью определения тКИМ.

УЗДГ была проведена как среди детей, получающих схемы на основе ИП (63 ребенка), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (13 детей).

Из них на момент проведения УЗДГ возраст детей, получающих ИП, составил $12,3 \pm 3,5$ года (95% ДИ 11,4–13,1) и длительность лечения - $9,7 \pm 3,1$ года (95% ДИ 8,9–10,5), среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил $13,8 \pm 2,9$ года (95% ДИ 12,0–15,5), а длительность лечения - $7,2 \pm 2,4$ года (95% ДИ 5,8–8,6). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, но различались по длительности АРТ и возрасту начала АРТ.

Получена достоверная разницы в толщине комплекса интима-медиа между детьми, получающими лечение на основе ННИОТ, по сравнению с группой детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, несмотря на более высокие показатели ЛПНП и ТГ в группе детей, получающих ИП. Проведенный корреляционный

анализ показал отсутствие зависимостей от пола, длительности лечения и ТИМ, но выявил положительную корреляцию 0,33 ($p=0,004$) между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель тКИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ и доказывает вазопротективный эффект АРТ.

В качестве нормативных показателей для сравнения мы использовали референсные значения тКИМ на ОСА с использованием перцентильных таблиц В соответствии с перцентильными таблицами в зависимости от возраста тКИМ ОСА у детей обеих групп увеличена (более 0,467 мм), значения располагаются более 95 перцентиля, что потенциально может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний в более зрелом возрасте.

С целью определения влияния АРТ на биохимические параметры у детей при условии начала лечения с первого года жизни, было выделено 3 подгруппы. Дети с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ с первого года жизни, на основе ИП составили 1 подгруппу ($n=53$ ребенка), на основе ННИОТ составили 2 подгруппу ($n=15$ детей). Биохимические параметры оценивали с начала приема АРТ до 2 лет жизни. В качестве группы сравнения, были определены биохимические показатели у детей с перинатальным контактом по ВИЧ в возрасте до 2 лет, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена – 3 подгруппа ($n=92$ ребенка).

Дети, получающие АРТ, уже в раннем возрасте имеют более высокие показатели ОХ, ТГ по сравнению со здоровыми детьми.

Таким образом, из дислипидемий у детей первых 2 лет жизни, получающих ИП, в сравнении со здоровыми детьми, достоверно чаще наблюдается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия ($p<0,001$).

С целью изучения показателей липидного обмена у детей при изменении схемы лечения, проанализирована динамика данных показателей у 25 детей, которым в связи с развитием нежелательных явлений (дислипидемии) было проведено переключение схемы АРТ с ИП на ИИ.

Общая продолжительность АРТ составила $9,2 \pm 3,4$ лет (95% ДИ 7,8–10,6), длительность приема ИП составила $7,6 \pm 2,7$ лет (95% ДИ 6,4–8,7), а длительность приема ИИ - $1,7 \pm 1,7$ лет (95% ДИ 1,0–2,3).

Таким образом, при переключении детей с ИП на схемы на основе ИИ наблюдается снижение ОХ, ЛПНП, ТГ ($p < 0,001$). Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ на основе ИП, после переключения на ИИ также оставался в пределах нормы и достоверно не изменялся после переключения на ИИ.

На протяжении длительного приема АРТ у детей диспансерной группы не наблюдалось сердечно-сосудистых заболеваний. Также не отмечено развитие метаболического синдрома, описанного у ВИЧ-инфицированных взрослых на фоне приема АРТ [16]. Возможно, это связано либо с отсутствием, либо с меньшей частотой встречаемости у детей таких модифицируемых факторов риска как курение, алкоголь, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, избыточный вес и ожирение, низкая физическая нагрузка, которые непосредственно связаны с риском развития ССЗ [22], ведь повышенный риск развития ССЗ и раннего атеросклеротического поражения сосудов в подростковом и молодом возрастах тесно связан с детским ожирением, нарушениями углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензией [1, 53].

По результатам проведенного нами исследования был предложен алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям при возникновении у ребенка такого нежелательного явления как дислипидемия.

Алгоритм охватывает наблюдение ребенка начиная от выявления ВИЧ-инфекции, назначения АРТ и последующего диспансерного наблюдения, с дальнейшим изменением схемы АРТ в зависимости от причины. При изменении схемы лечения в связи дислипидемией, подбор новой схемы лечения осуществляется в зависимости от возраста ребенка и приверженности к АРТ.

Предложенный нами алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям при возникновении дислипидемии на фоне АРТ позволяет адаптировать лечение

ребенка и минимизировать в дальнейшем риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. В современных условиях эпидемии ВИЧ-инфекции основными причинами передачи вируса от матери ребенку являются грудное вскармливание детей при наличии «серонегативного окна» у женщин в период беременности (26,7%), отсутствие пренатального наблюдения (21,1%), низкая приверженность к АРТ (20,0%).

2. Среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявленных по клиническим показаниям, наибольшую долю составили дети первого года жизни (64,2%). Основными клиническими проявлениями, послужившими причинами для обследования на ВИЧ-инфекцию, явились: тяжелые, затяжные или повторные пневмонии (29,4%), тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура (14,7%), генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия (8,8%).

3. Наиболее частой причиной смены схемы АРТ у детей стали нежелательные явления (28,4%), среди которых преобладали дислипидемия (25,8%), гепатотоксичность (22,0%), липодистрофия (19,2%), гематологические нарушения (15,4%), что обусловлено выбором препаратов в схеме АРТ, а также вирусологическая неэффективность и оптимизация/упрощение схемы АРТ.

4. У детей с ВИЧ-инфекцией, получающих схему АРТ на основе ИП, отмечались более высокие показатели общего холестерина и атерогенных фракций по сравнению с детьми, получающими схему АРТ на основе ННИОТ и не получающими лечение ($p < 0,001$). Индекс атерогенности среди детей, получающих АРТ, оказался достоверно выше у детей 1 группы по сравнению со 2 группой ($p < 0,001$), в тоже время, среди ВИЧ-инфицированных детей без АРТ он превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение независимо от схемы АРТ ($p < 0,001$). При позднем начале антиретровирусной терапии отмечаются изменения комплекса интимы-медиа сосудов, что может свидетельствовать о вазопротективном эффекте терапии.

5. Не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ.

Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от длительности и возраста начала лечения и индексом НОМА-IR, но выявил положительную корреляцию 0,397 ($p=0,03$) между возрастом на момент обследования и индексом НОМА-IR: с увеличением возраста детей показатель НОМА-IR повышается, независимо от наличия АРТ. Зависимости от пола индекса НОМА-IR не выявлено (Хи-квадрат 1,67, $p=0,2$).

6. Из дислипидемий у пациентов с ВИЧ-инфекцией первых двух лет жизни, получающих ИП, по сравнению со здоровыми детьми чаще наблюдаются гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

7. Разработанный алгоритм проведения АРТ у детей с учетом возраста, наличия метаболических нарушений (дислипидемий), приверженности к АРТ позволяет обеспечить эффективность, безопасность и удобство схемы лечения, что улучшает приверженность, снижает риски прогрессирования и осложнений ВИЧ-инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С увеличением количества женщин, вовлекаемых в эпидемиологический процесс, увеличивается число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, поэтому детальный анализ причин инфицирования детей на уровне каждого субъекта РФ будет полезен для последующей разработки мер по их устранению (в том числе обследование полового партнера беременной женщины и наблюдения контактной ВИЧ-инфицированным партнером беременной).

2. На фоне АРТ у детей наблюдаются нежелательные явления, в том числе и метаболические нарушения (дислипидемии), а по мере взросления ребенка с появлением модифицируемых факторов (курение, малоподвижный образ жизни и др.), повышающих риск развития ССЗ, необходима своевременная коррекция, что позволит снизить риск развития ССЗ и цереброваскулярных нарушений во взрослом возрасте.

3. Вследствие прямого действия ВИЧ на повреждение интимы сосудов рекомендовано начинать лечение ВИЧ-инфекции у детей сразу после установления диагноза, а у детей с поздним началом АРТ и развитием дислипидемии как дополнительное обследование рекомендовано проведение УЗДГ с определением тКИМ.

4. Разработанный алгоритм оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией на фоне АРТ, адаптирован к практической деятельности врача-инфекциониста на уровне КИЗа. Это позволит оптимизировать процесс подбора лечения ВИЧ-инфицированных детей с дислипидемией с учетом уровня приверженности к лечению у законных представителей и/или подростка, в том числе в условиях ограниченных ресурсов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АРВП – антиретровирусные препараты
АРТ – антиретровирусная терапия
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВГВ – вирус гепатита В
ВГН – верхняя граница нормы
ВН – вирусная нагрузка
ГГТП - гамма-глутамилтранспептидазы
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИИ – ингибитор интегразы
ИЛ-6 - интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
ИП – ингибитор протеазы
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МРТ - магнитно-резонансная томография
НИОТ - нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ - ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НЯ – нежелательные явления
ОСА – общая сонная артерия
ОХ – общий холестерин
ПАВ – психоактивные вещества
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РГЧ – реакция гиперчувствительности
РНК – рибонуклеиновая кислота
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТАД – токсико-аллергический дерматит

ТГ – триглицериды

тКИМ – толщина комплекса интима-медиа

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

ФНО- α - фактор некроза опухоли-альфа

ХБП - хроническая болезнь почек

ХГВ – хронический вирусный гепатит В

ХГС – хронический вирусный гепатит С

CD4 - Т-лимфоциты с рецептором CD4

НОМА-IR - индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

ОБОЗНАЧЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ф-AZT – фосфазид

ABC - абакавир

ATV - атазанавир

BIC – биктегравир

d4T - ставудин

ddI - диданозин

DRV - дарунавир

DTG - долутегравир

DTG/ЗТС – долутегравир/ламивудин

EFV - эфавиренз

ETR - этравирин

EVG - элвитегравир

EVG/COBI/TAF/FTC - элвитегравир/кобицистат/тенофовира

алафенамид/эмтрицитабин

EVG/COBI/TDF/FTC – элвитегравир/кобицистат/тенофовир/эмтрицитабин

FPV - фосампренавир

FTC - эмтрицитабин

LPV/r - лопинавир+ритонавир

NVP - невирапин

RAL - ралтегравир

RPV – рилпивирин

RPV/TDF/FTC - рилпивирин+тенфовир+эмтрицитабин

RTV, /r - ритонавир

TAF - тенофовира алафенамид

TDF - тенофовир

TDF/FTC – тенофовир/эмтрицитабин

ZDV - зидовудин

ЗТС - ламивудин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации / А. А. Александров, Л. А. Балыкова, М. Г. Бубнова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2012 – Т. 17, № 6 S1 – С. 1-39
2. Александрова Н. В. Современные модели психотерапии при ВИЧ/СПИДе: учебное пособие для врачей и психологов / Н. В. Александрова, М. Ю. Городнова, Э. Г. Эйдемиллер. – Санкт-Петербург: Речь, 2010. – 188 с.: ил.
3. Бартлет Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлет, Д. Галлант, П. Фам. – М.:р. Валент, 2012. – 527 с.
4. Барышникова Д. В. Особенности цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Д. В. Барышникова, Л. В. Пузырева, А. В. Мордык // Медицинский альянс. – 2019. – №4. – С. 17-21.
5. Вирус иммунодефицита человека — медицина. Под редакцией Н. А. Белякова и А. Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.: ил.
6. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. М., 2017. – 65 с.
7. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. М., 2017. – 47 с.
8. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. М., 2020. – 112 с.
9. Волынская М.М., Гордон Е.О., Подымова А.С. Опыт первой линии АРВТ у ВИЧ-инфицированных детей // Актуальные вопросы передачи ВИЧ-инфекции от

матери ребенку: материалы международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 10-11 июня 2015. - С. 53-57

10. Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева // Уральский медицинский журнал. - 2016. - №9 (142). - С. 6-8.

11. Воронин Е.Е. Дети с ВИЧ-инфекцией – особая группа пациентов / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева, К. Муссини // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. - №3. – С. 71-75.

12. Воронин Е.Е. Об итогах службы по профилактике и борьбе со СПИДом в Российской Федерации / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева // Уральский медицинский журнал. - 2020. - № 4 (187). - С. 5-6.

13. Глобальная статистика по ВИЧ. Информационный бюллетень [электронный ресурс] // ЮНЭЙДС, 2019. – URL: https://www.belaid.net/wp-content/uploads/2020/07/006_UNAIDS_FactSheet_ru.pdf

14. Глобальная стратегия противодействия СПИДу на период 2021-2026 гг. [электронный ресурс] // ЮНЭЙДС, 2021. – URL: https://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2020/july/20200709_next-global-aids-strategy

15. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ликвидации ВИЧ 2016-2021 [электронный ресурс] // ВОЗ, 2016. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255763/WHO-HIV-2016.05-rus.pdf>

16. Глухов Н.В. Метаболический синдром при ВИЧ-инфекции. Введение в проблему / Н.В. Глухов, С.Ю. Чубриева, В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1, №2. – С. 38-49.

17. Гордон Е.О. Анализ причин перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Свердловской области и пути совершенствования профилактики / Е.О. Гордон, А.С. Подымова, Д.А. Кадыров // Уральский медицинский журнал. – 2016. - №9 (142). – С. 30-37.

18. Гордон Е.О. Волынская М.М., Подымова А.С. Выявление ВИЧ-инфекции у детей по клиническим показаниям // Актуальные вопросы передачи ВИЧ-

инфекции от матери ребенку: материалы международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 10-11 июня 2015. - С. 189-191

19. Гордон Е.О. Метаболические нарушения у ВИЧ-инфицированных детей на фоне антиретровирусной терапии / Е.О. Гордон, Е.Б. Ястребова, А.С. Подымова // Журнал инфектологии. – 2019. – Приложение 1 Т. 11, №3. – С. 23-27

20. Гусева Е.В. Групповая и индивидуальная работа с ВИЧ-инфицированными детьми и их родителями. Профилактика сиротства: методическое пособие / Е.В. Гусева, М.В. Долганова, Е.А. Чагина. – Екатеринбург: Издательство АМБ, 2018.- 100 с.

21. Денисенко В.Б. Лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей / В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян // Детские инфекции. – 2013. - Т. 12, №1. – С. 8-11.

22. Жолин Б.К. Модифицируемые факторы риска и их влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний / Б.К. Жолин, Н.Б. Ешниязов, В.В. Медовщиков и др. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2017. – №1 (53) - С. 4-11.

23. Зайцева А.М. Начало жизни человека как граница конституционной правоспособности / А.М. Зайцева // Конституционное и муниципальное право. - 2012. – №10. – С. 17-24.

24. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца и В.А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. - 480 с.: ил.

25. Ковтун О. П. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112Aи A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль» / О. П. Ковтун, М. А. Устюжанина // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, №4. – С. 307–315.

26. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть I. Основные проблемы / Н. А. Беляков, В.В. Рассохин. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. - 184с.: ил.

27. Латыпов А.Б. ВИЧ-инфекция среди детского населения Республики Башкортостан / А.Б. Латыпов, Д.А. Валишин // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, №4 (69). – С. 19-24.
28. Латышева И.Б. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации / И.Б. Латышева, К.Н. Додонов, Е.Е. Воронин, А.Г. Рахманова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2012. - Т. 4, № 3. - С. 71-77.
29. Лебедев А.В. Толщина комплекса интима-медиа у детей и подростков с высоким нормальным артериальным давлением / А.В. Лебедев, С.И. Малявская, Е.В. Соболева // The journal of scientific articles “Health & education millennium”. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 22-23
30. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. - №6. – 72 с.
31. Орлов И.Н., Перекопская В.С. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 30–31 мая 2016. – С. 130-132
32. Остеопороз. Под редакцией О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с.
33. Повышение безопасности больных ТБ. Практическое пособие по фармаконадзору за противотуберкулезными лекарственными средствами [электронный ресурс] // ВОЗ, 2012. – URL: https://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco_TB_R_LR.pdf
34. Подымова А.С. Результативность системных мер по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в Свердловской области / А.С. Подымова, О.Г. Прохорова, Н.В. Ножкина // Уральский медицинский журнал. - 2020. - №4 (187). - С. 13-18
35. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень N35 // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. – М., 2011. - 51 с.

36. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень N44 // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. – М., 2019. - 58 с.
37. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2015. - 51 с.
38. Рассохин В. В. Поражения почек при ВИЧ-инфекции. Лекарственные повреждения. Вопросы для диагностики и лечения. Часть 2 / В. В. Рассохин, Т. М. Бобровицкая, Н. А.Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, №2. – С. 28-42
39. Рахманина Н.Ю. Оптимизация фармакотерапии ВИЧ-инфекции у детей и подростков / Н.Ю. Рахманина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, №2. – С. 7-22
40. Садыкова Д.И. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией / Д. И. Садыкова, Л. Ф. Галимова, И. В. Леонтьева, Е. С. Сластникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Том 63, №5. – С. 152-154
41. Самарина А.В. Коррекция нарушений липидного обмена у детей на фоне АРТ с применением ингибитора интегразы / А.В. Самарина, Н.С. Дылдина, Е.К. Фертих, Е.Б. Ястребова и др. // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, №3. – С. 63-70
42. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2010 году», Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.
43. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 году», Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

44. Улюкин И.М. Токсичность антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ инфекции / И.М. Улюкин, Е.С. Орлова, А.А. Шуклина // Российский биомедицинский журнал. - 2020. – Т. 21, №1. – С. 819-828
45. Ускорение мер для прекращения эпидемии СПИДа. Стратегия ЮНЭЙДС на 2016-2021 гг [электронный ресурс] // ЮНЭЙДС, 2016. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid_strategy_2016-2021_ru.pdf
46. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. – 442 с.
47. Хайретдинов Р. К. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции / Р.К. Хайретдинов, И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов и др. // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2010. – №3. – С. 129-132
48. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. — М.-СПб.: "Издательство БИНОМ"- "Невский Диалект", 2000. - 448 с.: ил.
49. Ястребова Е.Б. Педиатрические проблемы ВИЧ-инфекции и пути их решения в Санкт-Петербурге / Е.Б. Ястребова, А.В. Самарина, Е.К. Фертих, Л.В. Гутова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, №1. – С. 31-37.
50. 90-90-90 an ambitious target to help end the AIDS epidemic [Electronic resource] // UNAIDS, 2014. - URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
51. A super-fast-track framework for ending aids in children, adolescents and young women by 2020 [Electronic resource] // UNAIDS, 2020. - URL: <https://free.unaids.org>
52. Aldrovandi G.M. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth / G.M. Aldrovandi, J.C. Lindsey, D.L. Jacobson et al // AIDS. – 2009. – Vol. 23, №6. - P. 661-672
53. Al-Shorman A. Markers of subclinical atherosclerosis in schoolchildren with obesity and metabolic syndrome / A. Al-Shorman, H. Al-Domi, A. Faqih // Swiss Med Wkly. – 2017. – Vol. 147:w14446

54. Aragonès G. The deleterious influence of tenofovir-based therapies on the progression of atherosclerosis in HIV-infected patients / G. Aragonès, P. Pardo-Reche, L. Fernández-Sender et al // *Mediators Inflamm.* - 2012. – Vol. 2012:372305
55. Arenas-Pinto A. Risk of Suicidal Behavior With Use of Efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial / A. Arenas-Pinto, B. Grund, S. Sharma et al // *Clin Infect Dis.* – 2018. – Vol. 67, №3. – P. 420-429
56. Arpadi S. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy / S. Arpadi, S. Shiau, R. Strehlau et al // *Arch Dis Child.* – 2013. – Vol. 98 №4. – P. 258-264
57. Augustemak de Lima L.R. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVe Health Study / L. R. Augustemak de Lima, E. L. Petroski, Y. M. F. Moreno et al // *PLoS One.* – 2018. - Vol. 13, №1:e0190785
58. Bagella P. Lipid profile improvement in virologically suppressed HIV-1-infected patients switched to dolutegravir/abacavir/lamivudine: data from the SCOLTA project / P. Bagella, N. Squillace, E. Ricci et al // *Infect Drug Resist.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1385-1391
59. Baker A.N. Morbidity and Mortality of a Cohort of Peruvian HIV-infected Children 2003-2012 / A. N. Baker, A.M. Bayer, R.M. Viani et al // *Pediatr Infect Dis J.* – 2018. - Vol. 37, №6. – P. 564-569
60. Beng H. HIV-Associated CKDs in Children and Adolescents / H. Beng, N. Rakhmanina, A. Moudgil // *Kidney Int Rep.* - 2020. - Vol. 5, №12. – P. 2292-2300
61. Beregszaszi M. Longitudinal Evaluation and Risk Factors of Lipodystrophy and Associated Metabolic Changes in HIV-Infected Children / M. Beregszaszi, C. Dollfus, M. Levine et al // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2005. – Vol. 40, №2 – P. 161-168
62. Bienczak A. Determinants of virological outcome and adverse events in African children treated with paediatric nevirapine fixed-dosecombination tablets / A. Bienczak, P. Denti, A. Cook et al // *AIDS.* - 2017. - Vol. 31, №7 – P. 905-915

63. Birkus G. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors / G. Birkus, M. J. Hitchcock, T. Cihlar // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, №3. – P. 716–723
64. Bitnun A. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children / A. Bitnun, E. Sochett, P. T. Dick et al // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. - Vol. 90, №1. – P. 168-174
65. Blazquez D. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults / D. Blazquez, J. T. Ramos-Amador, T. Sainz et al // *BMC Infect Dis.* – 2015. - Vol. 15:119
66. Bloetzer C. Screening for cardiovascular disease risk factors beginning in childhood / C. Bloetzer, P. Bovet J.C. Suris et al // *Public Health Rev.* – 2015. – Vol. 36:9
67. Borrás-Blasco J. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection / J. Borrás-Blasco, A. Navarro-Ruiz, C. Borrás et al // *J Antimicrob Chemother.* – 2008. - Vol. 62, №5. – P. 879-888
68. Bositis C. M. Updates to the World Health Organization’s recommendations for the use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants / C. M. Bositis, I. Gashongore , D. M. Patel // *Med J Zambia.* – 2010. - Vol. 37. – P. 111–117
69. Bots M. L. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials / M.L. Bots, G.W. Evans, C.H. Tegeler, R. Meijer // *Chin Med J.* – 2016. - Vol. 129, №2. – P. 215-226
70. Briand C. Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study / C. Briand, C. Dollfus, A. Faye et al // *J Antimicrob Chemother.* – 2017. –Vol. 72, №3. – P. 837-843

71. Bunupuradah T. Incidence and predictors of severe anemia in Asian HIV-infected children using first-line antiretroviral therapy / T. Bunupuradah, A. Kariminia, K. C. Chan et al // *Int J Infect Dis.* – 2013. – Vol. 17, №10. – P. 806-810
72. Bunupuradah T. Prevalence of persistent renal dysfunction in perinatally HIV-infected Thai adolescents / T. Bunupuradah, T. Phupitakphol, J. Sophonphan et al // *Pediatr Infect Dis J.* - 2017. - Vol. 37, №1. – P. 66-70
73. Cahn P. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. / P. Cahn, J. S. Madero, J.R. Arribas et al // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2020. - Vol. 83, №3. – P. 310-318
74. Carey D. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebocontrolled, non-inferiority ENCORE1 study / D. Carey, R. Puls et al // *Lancet Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15, №7. – P. 793-802
75. Carey L. Pregnancy outcomes of women with HIV in a district general hospital in the UK / L. Carey, C. Desouza, A. Moorcroft et al // *J Obstet Gynaecol.* – 2018. - Vol. 38, №6. – P. 777-780
76. Carter R. J. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: a longitudinal analysis / R. J. Carter, J. Wiener, E. J. Abrams et al // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2006. - Vol. 41, №4. – P. 453-460
77. Casado J. L. Lipid-lowering effect and efficacy after switching to etravirine in HIV-infected patients with intolerance to suppressive HAART / J. L. Casado, I. de Los Santos, M. Del Palacio et al // *HIV Clin Trials.* – 2013. – Vol. 14, №1. – P. 1-9
78. Chanthong P. Echocardiography and carotid intima-media thickness among asymptomatic HIV-infected adolescents in Thailand / P. Chanthong, K. Lapphra, S. Saihongthong et al // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, №14. – P. 2071-2079
79. Charakida M. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy / M. Charakida, A. E. Donald, H. Green et al // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, №1. – P. 103-109

80. Charakida M. Increased arterial stiffness in HIV-infected children: Risk factors and antiretroviral therapy / M. Charakida, S. P. Loukogeorgakis, M. I. Okorie et al // *Antivir Ther.* - 2009. - Vol. 14, №8. – P. 1075-1079
81. Ciccullo A. Overall Tolerability of Integrase Inhibitors in Clinical Practice: Results from a Multicenter Italian Cohort / A. Ciccullo, G. Baldin, V. Borghi et al // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2021. – Vol. 37, №1. – P. 4-10
82. Cohen C. J. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials / C. J. Cohen, J. M. Molina, P. Cahn et al // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2012. – Vol. 60, №1, - P. 33-42
83. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – 2016. – 429 p.
84. Cooper E. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission / E. Cooper, M. Charurat, L. Mofenson et al // *Acquir Immune Defic Syndr.* - 2002. - Vol. 29, №5. – P. 484–494
85. Cossarizza A. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria / A. Cossarizza, G. Moyle // *AIDS.* - 2004. - Vol. 18, №2. – P. 137–151
86. Cotton M. F. Safety and efficacy of atazanavir powder and ritonavir in HIV-1-infected infants and children from 3 months to <11 years of age: the PRINCE-2 study / M. F. Cotton, A. Liberty, I. Torres-Escobar et al // *Pediatr Infect Dis J.*- 2018. - Vol. 37, №6. – P. 149-156
87. Dapena M. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease / M. Dapena, B. Jimenez, A. Noguera-Julian et al // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 25, №5-6. – P. 529-535
88. Davis C.M. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity / C. M. Davis, W. T. Shearer // *Clin Immunol.* – 2008. - Vol. 121, №4. – P. 826-832

89. De Lastours V. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients / V. de Lastours, E. Ferrari Rafael De Silva, M. Daudon et al // *J Antimicrob Chemother.* – 2013. - Vol. 68, №8. – P. 1850-1856
90. Dirajlal-Fargo S. HIV-positive youth who are perinatally infected have impaired endothelial function / S. Dirajlal-Fargo, A. Sattar, M. Kulkarni et al // *AIDS.* – 2017. – Vol. 31, №14. – P. 1917-1924
91. Dorenbaum A. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial / A. Dorenbaum, C.K. Cunningham et al // *JAMA.* – 2002. - Vol. 288, №2. – P. 189–198
92. Doyon A. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions / A. Doyon, D. Kracht, A. K. Bayazit et al // *Hypertension.* – 2013. - Vol. 62, №3. – P. 550-556
93. Dzwonek A. B. Body Fat Changes and Lipodystrophy in HIV-infected Children: Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy / A. B. Dzwonek, M. S. Lawson, T. J. Cole, V. Novelli // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2006. – Vol. 43, №1. – P. 121-123
94. Echeverría P. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia // P. Echeverría, A. Bonjoch, J. Puig et al // *HIV Med.* – 2017. - Vol. 18, №10. – P. 782-786
95. El-Sadr W. M. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort / W. M. El-Sadr, C. M. Mullin, A. Carr et al // *HIV Med.* – 2005. – Vol. 6, №2. – P. 114–121
96. Ending AIDS. Progress Towards the 90-90-90 Targets [Electronic resource] // UNAIDS, 2017. - URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf
97. Ene L. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study / L. Ene, T. Goetghebuer, M. Hainaut et al // *Eur J Pediatr.* – 2007. – Vol. 166, №1. – P. 13-21

98. Essex M. Reaching 90-90-90 in Botswana / M. Essex, J. Makhem, S. Lockman // *Curr Opin HIV AIDS*. - 2019. - Vol. 1, №6. - P. 442-448
99. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe / *AIDS*. - 2004. - Vol. 18, №10. - P. 1443-1451
100. Fabbiani M. Lipid-lowering effect of tenofovir in HIV-infected patients / M. Fabbiani, L. Bracciale, M. Doino et al // *J Antimicrob Chemother*. - 2011. - Vol. 66, №3. - P. 682-683
101. Fabiano V. Long-term body composition and metabolic changes in HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitors to efavirenz / V. Fabiano, V. Giacomet, A. Viganò et al // *Eur J Pediatr*. - 2013. - Vol. 172, №8. - P. 1089-1096
102. Feingold K. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B / K. Feingold, R. Krauss, M. Pang et al // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 1993. - Vol. 76, №6. - P. 1423-1427
103. Fisher S. D. Mild dilated cardiomyopathy and increased left ventricular mass predict mortality: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study / S. D. Fisher, K. A. Easley, E. J. Orav et al // *Am Heart J*. - 2005. - Vol. 150, №3. - P. 439-447
104. Ford N. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / N. Ford, Z. Shubber, A. Pozniak et al // *J Acquir Immune Defic Syndr*. - 2015. - Vol. 69, №4. - P. 422-429
105. Fortuny C. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents / C. Fortuny, A. Deya-Martinez, E. Chiappini et al // *Pediatr Infect Dis J*. - 2015. - Vol. 34, №5. - P. S36-S43
106. Geffner M. E. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) / M. E. Geffner, K. Patel, T. L. Miller et al // *Horm Res Paediatr*. - 2011. - Vol. 76, №6. - P. 386-391

107. Gisslén M. Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) / World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets / M. Gisslén, V. Svedhem, L. Lindborg et al. // *HIV Med.* – 2017. - Vol. 18, №4. – P. 305-307
108. Giuliano Ide C. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study / Ide C Giuliano, S. F. de Freitas, M. de Souza et al // *Coron Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19, №3. – P. 167-172
109. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis [Electronic resource] // WHO, 2014. - URL: <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/global-guidance-criteria-and-processes-validation-2014.pdf>
110. Global Health Observatory data. – URL: <https://www.who.int/gho/hiv/en/>
111. Grund B. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy / B. Grund, J. V. Baker, S. G. Deeks et al // *J. PLoS One.* - 2016. - Vol. 11, №5:e0155100
112. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) [Electronic resource] // *AIDSinfo*, July 10, 2019. – URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL003645.pdf>
113. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) [Electronic resource] // *AIDSinfo*, April 16, 2019. – URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/PediatricGuidelines003626.pdf>

114. Hart B.B. Inflammation-related morbidity and mortality among HIV-positive adults: how extensive is it? / B. B. Hart, A. D. Nordell, J. F. Okulicz et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2018. - Vol. 77, №1. – P. 1-7
115. Hoffman R. M. Effects of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa / R. M. Hoffman, V. Black, K. Technau et al // *J Acquir Immune Defic Syndr.* - 2010. – Vol. 54, №1. – P. 35-41
116. Huang J. S. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142 / J. S Huang, M. D. Hughes, S. A. Riddler et al // *HIV Clin Trials.* – 2013. - Vol. 14, №5. – P. 224-234
117. Idris N. S. Effects of HIV Infection on Pulmonary Artery Pressure in Children / N. S. Idris, CSPM Uiterwaal, D. P. Burgner et al // *Glob Heart.* - 2019. – Vol. 14, №4. – P. 367-372
118. Idris N. S. Effects of paediatric HIV infection on childhood vasculature / N. S. Idris, D. E. Grobbee, D. P. Burgner et al // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, №48. – P. 3610–3616
119. Innes S. High prevalence of lipoatrophy in pre-pubertal South African children on antiretroviral therapy: a cross-sectional study / S. Innes, M. F. Cotton, R. Haubrich et al // *BMC Pediatr.* - 2012. – Vol. 12:183
120. Jacobson D. L. Body fat distribution in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children in the era of highly active antiretroviral therapy: outcomes from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) / D. L. Jacobson, K. Patel, G. K. Siberry et al // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94, №6. – P. 1485–1495
121. Jacobson D.L. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected children / D. L. Jacobson, D. Spiegelman, C. Duggan et al // *J Ped Gastroenterol Nutr.* – 2005. - Vol. 41, №3. – P. 339-346
122. Jao J. Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study / J. Jao, W. Yu, K. Patel et al // *HIV Med.* – 2018. - Vol. 19, №3. – P. 175-183

123. Kakuda T. N. Pharmacology of nucleoside and nucleotid reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity / T. N. Kakuda // *Clin. Ther.* - 2000. - Vol. 22, №6. – P. 685–708
124. Kinabo G. D. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children in Tanzania on highly active antiretroviral therapy / G. D. Kinabo, M. Sprengers, L. J. Msuya et al // *Pediatr Infect Dis J.* – 2013. – Vol. 32, №1. – P. 39-44
125. Kopp J. B. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir / J. B. Kopp, K. D. Miller, J. A. Mican et al // *Ann Intern Med.* – 1997. - Vol. 127. – P. 119-125
126. Kourtis A. P. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention / A. P. Kourtis, F. K. Lee, E. J. Abrams et al // *Lancet Infect Dis.* – 2006.- Vol. 6, №11. – P. 726-732
127. Langat A. Lipid changes in Kenyan HIV-1-infected infants initiating highly active antiretroviral therapy by 1 year of age / A. Langat, S. Benki-Nugent, D. Wamalwa et al // *Pediatr Infect Dis J.* - 2013. – Vol. 32, №7. P. - 298-304
128. Lewis W. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective / W. Lewis, B. J. Day, W. C. Copeland // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2003. - Vol. 2, №10. P. 812–822
129. Lipshultz S. E. Cardiac status of HIV-infected children treated with long-term combination antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the NIH multicenter pediatric HIV/AIDS cohort study / S. E. Lipshultz, P. L. Williams, J. D. Wilkinson et al // *JAMA Pediatr.* – 2013. – Vol. 167, №6. - P. 520-527
130. Lucas G. M. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study / G. M. Lucas, J. A. Eustace, S. Sozio et al // *AIDS.* – 2004. - Vol. 18, №3. – P. 541-546
131. Mallon P. W. HIV and bone mineral density / P.W. Mallon // *Curr Opin Infect Dis.* - 2010. – Vol. 23, №1. – P. 1–8

132. Mandelbrot L. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception / L. Mandelbrot, R. Tubiana, J. Le Chenadec et al // *Clin Infect Dis.* – 2015. - Vol. 61, №11. – P. 1715-1725
133. McComsey G. A. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children / G. A. McComsey, M. O'Riordan, S. L. Hazen et al // *AIDS.* - 2007. - Vol. 21, №8. – P. 921-927
134. Molina J. M. Switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial / J. M. Molina, D. Ward, I. Brar et al // *Lancet HIV.* – 2018. - Vol. 5, №7. – P. 357-365
135. Mulenga V. Abacavir, zidovudine, or stavudine as paediatric tablets for African HIV-infected children (CHAPAS-3): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial / V. Mulenga, V. Musiime, A. Kekitiinwa et al // *Lancet Infect Dis.* – 2016. - Vol. 16, №2. – P. 169-179
136. Musiime V. Anthropometric measurements and lipid profiles to detect early lipodystrophy in antiretroviral therapy experienced HIV-infected children in the CHAPAS-3 trial / V. Musiime, A. Cook, J. Kayiwa et al. CHAPAS-3 trial team // *Antiviral therapy.* - 2014. – Vol.19, №3. – P. 269-276
137. Namuyonga J. Cardiac Dysfunction Among Ugandan HIV-infected Children on Antiretroviral Therapy / J. Namuyonga, S. Lubega, V. Musiime et al // *Pediatr Infect Dis J.* – 2016. – Vol. 35, №3. – P. 85-88
138. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents // *Pediatrics.* – 1992. – Vol. 89, №3. – P. 495-501
139. Naufil A. Body Fat Abnormality in HIV-Infected Children and Adolescents Living in Europe: prevalence and risk factors / A. Naufil, M. Cortina-Borja, T. Goetghebuer et al. European Paediatric HIV and Lipodystrophy Study Group in EuroCoord // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2012. – Vol. 59, №3. – P. 314–324

140. Ocampo A. Lipid changes and tolerability in a cohort of adult HIV-infected patients who switched to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir due to intolerance to previous combination ART: the PRO-STR study / A. Ocampo, P. Domingo, P. Fernández et al // *J Antimicrob Chemother.* – 2018. - Vol. 73, №8. – P. 2171-2176
141. Oumar A. A. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy: prospective study in children in sikasso (mali) / A. A Oumar, K. Diallo, J.P. Dembele et al // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2012. - Vol. 17, №4. – P. 382-388
142. Palacios R. Safety and Efficacy of Dolutegravir Plus Rilpivirine in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: The DORIVIR Study // R. Palacios, M. Mayorga, C. M. González-Domenech et al // *J Int Assoc Provid AIDS Care.* – 2018. – Vol. 17. – P. 1-4
143. Patel K. Aggregate risk of cardiovascular disease among adolescents perinatally infected with the human immunodeficiency virus / K. Patel, J. Wang, D. L. Jacobson et al // *Circulation.* – 2013. - Vol. 129, №11. – P. 1204-1212
144. Patel K. The impact of HAART on cardiomyopathy among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 / K. Patel K., R.B. Van Dyke, B. Russell et al // *AIDS.* – 2012. – Vol. 26, №16. – P. 2027-2037
145. PENTA HIV first and second line antiretroviral treatment. Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) [Electronic resource] //. – PENTA, 2019. - URL: https://penta-id.org/wp/wp-content/uploads/2016/11/PENTA_HIV-1st-2nd-Line-ARV-Treatment-Guidelines-2019_v1.0_20191109.pdf
146. Piloya T. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda: a cross sectional study / T. Piloya, S. Bakeera-Kitaka, A. Kekitiinwa, M. R. Kama // *J Int AIDS Soc.* – 2012. – Vol. 15, №2:17427
147. Pinillos F. Case report: severe central nervous system manifestations associated with aberrant efavirenz metabolism in children: the role of CYP2B6 genetic variation / F. Pinillos, C. Dandara, M. Swart et al // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16:56
148. Progress towards the Start Free, Stay Free, AIDS Free targets. 2020 report [Electronic resource] // UNAIDS, 2020. - URL:

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report_en.pdf

149. Puthanakit T. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use / T. Puthanakit, T. Bunupuradah, P. Kosalaraksa et al // *Pediatr Infect Dis J.* – 2013. - Vol. 32, №3. – P. 252-253
150. Rabie H. Tuberculosis and pneumonia in HIV-infected children: an overview / H. Rabie, P. Goussard // *Pneumonia (Nathan).* – 2016. - Vol. 8:19
151. Raitakari O.T. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / O.T. Raitakari, M. Juonala, M. Kähönen et al. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, №17. – P. 2277-2283
152. Ramraj T. Adolescent Access to Care and Risk of Early Mother-to-Child HIV Transmission / T. Ramraj, D. Jackson, T. H. Dinh // *J Adolesc Health.* – 2018. - Vol. 62. №4. – P. 434-443
153. Ramsuran D. The spectrum of HIV-related nephropathy in children / D. Ramsuran, R. Bhimma, P.K. Ramdial et al // *Pediatr Nephrol.* – 2012. - Vol. 27, №5. – P. 821-827
154. Reay R. CYP2B6 Haplotype Predicts Efavirenz Plasma Concentration in Black South African HIV-1-Infected Children: A Longitudinal Pediatric Pharmacogenomic Study / R. Reay, C. Dandara, M. Viljoen et al // *OMICS.* – 2017. – Vol. 21, №8. – P. 465-473
155. Ross A. C. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls / A. C. Ross, N. Storer, M. A. O'Riordan et al // *Pediatr Infect Dis J.* – 2010.- Vol. 29, №7. – P. 634-638
156. Sainz T. Cardiac Function in Vertically HIV-infected Children and Adolescents in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy / T. Sainz, M. Alvarez-Fuente, R. Fernandez-Jimenez et al // *Pediatr Infect Dis J.* – 2015. – Vol. 34, №5. – P. 125–131

157. Sainz T. Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: the CaroVIH Study / T. Sainz, M. Alvarez-Fuente, M. L. Navarro et al // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2014. – Vol. 65, №1. – P. 42-49
158. Sax P. E. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study / P. E. Sax, A. Zolopa, I. Brar et al // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2014. – Vol. 67, №1. – P. 52-58
159. Sculier D. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study / D. Sculier, A. Gayet-Ageron, M. Battegay et al // *BMC Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17, №1:476
160. Singh P. Cardiac manifestations in HIV infected children / P. Singh, A. Hemal, S. Agarwal et al // *Indian J Pediatr.* – 2015. – Vol. 82, №3. – P. 230-234
161. Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study / Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. C. Smith, C.A. Sabin, J.D. Lundgren et al // *AIDS.* – 2010. - Vol. 24, №10. – P. 1537–1548
162. Steinl D. C. Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis / D. C. Steinl, B. A. Kaufmann // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16, №5. – P. 9749–9769
163. Strehlau R. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy / R. Strehlau, A. Coovadia, E. J. Abrams et al // *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* - 2012. - Vol. 60, №4. – P. 369-376
164. The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration, (EPPICC) study group in EuroCoord.. Safety of zidovudine/lamivudine scored tablets in children with HIV infection in Europe and Thailand. / *Eur J of Clin Pharm.* – 2017. - Vol. 73, №4. – P. 463-468
165. The Lancet HIV. U=U taking off in 2017 // *Lancet HIV.* - 2017. – Vol. 4, №11:e475
166. Townsend C. L. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011 / C. L. Townsend, L. Byrne, M. Cortina-Borja et al // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, №7. – P. 1049-1057

167. Trickey A. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies / A. Trickey, M. T. May, J. J. Vehreschild et al // *Lancet HIV*. – 2017. - Vol. 4, №8. – P. 349-356
168. Turkova A. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial / A. Turkova, C. L. Moore , K. Butler et al // *PLoS One*. – 2018. - Vol. 13, №4:e0196239
169. Unsal A. B. Effect of Antiretroviral therapy on bone and renal health in young adults with HIV in early life / A. B. Unsal, A. S. Mattingly, S. E. Jones et al // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2017. - Vol. 102, №8. – P. 2896-2904
170. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. [Electronic resource] // WHO, 2019. - URL <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
171. Van Dyke R. B. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children / R. B. Van Dyke, L. Wang, P.L. Williams et al // *J Infect Dis*. - 2008. - Vol. 198, №11. – P. 1599-1608
172. Viganò A. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults / A. Viganò, G. Bedogni, C. Cerini et al // *Curr HIV Res*. – 2010. – Vol. 8, №5. – P. 411-417
173. Viganò A. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children / A.Viganò, G. M. Aldrovandi, V. Giacomet et al // *Antiviral therapy*. – 2005. - Vol. 10, №8. – P. 917-924
174. Visser M. Evaluating progress towards triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B in the Netherlands / M. Visser et al // *BMC Public Health*. – 2019. - Vol. 19, №1:353
175. Waters L. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with

- continuing central nervous system adverse events to etravirine / L.Waters, M. Fisher, A. Winston et al // AIDS. – 2011. – Vol. 25 №1. – P. 65-71
176. Wattanuchariya N. Effectiveness and safety of protease inhibitor-based regimens in HIV-infected Thai children failing first-line treatment / N. Wattanuchariya, V. Sirisanthana, P. Oberdorfer // HIV Med. – 2013. - Vol. 14, №4. – P. 226-232
177. Wegzyn C. M. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants / C. M. Wegzyn, L. M. Fredrick, R.O. Stubbs et al // J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). – 2012. - Vol. 11, №4. – P. 252-259
178. WHO validates elimination of mother to child transmission of HIV and syphilis in Cuba [Electronic resource] // WHO, 2015. - URL: <http://who.int/reproductivehealth/topics/rtis/emtct-validation-cuba/en/>
179. WHO validation for the elimination of mother-to-child transmission of HIV and/or syphilis [Electronic resource] // WHO, 2020. - URL: <https://www.who.int/reproductivehealth/congenital-syphilis/WHO-validation-EMTCT/en/>
180. Wu P. Y. Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naive HIV-positive patients receiving non-nucleoside reversetranscriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan / P.Y. Wu, C.Y. Cheng, C.E. Liu et al // PLoS One. – 2017. - Vol. 12, №2:e0171596
181. Yonaba C. Lipodystrophy among Children Infected with Human Immunodeficiency Virus and on Antiretroviral Treatment in Ouagadougou / C. Yonaba et al // Open Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 5, №3. – P. 199-206
182. Zuniga J. M. UNAIDS 90-90-90 Opportunity in Every Difficulty / J. M. Zuniga // J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care. - 2018. - Vol. 17. – P. 34-39