

*На правах рукописи*

**Гордон Евгения Олеговна**

**Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с  
ВИЧ-инфекцией**

3.1.22 – инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург - 2022

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Ястребова Елена Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Воронин Евгений Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Федерального казенного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Тимченко Владимир Николаевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им.С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного Совета 21.2.050.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, корп. 44, зал заседания Ученого Совета, ауд. 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул., Л. Толстого, д. 6-8 и на сайте <http://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Александров Альберт Леонидович**

**Актуальность исследования.** 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 [Global Health Observatory data. – URL: <https://www.who.int/gho/hiv/en/>; Воронин Е.Е., 2020]. 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 [ЮНЭЙДС, 2019. – URL: [www.belaid.net/wp-content/uploads/2020/07/006\\_UNAIDS\\_FactSheet\\_ru.pdf](http://www.belaid.net/wp-content/uploads/2020/07/006_UNAIDS_FactSheet_ru.pdf)]. 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%) [Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 году»].

На сегодняшний день, все имеющиеся клинические рекомендации [Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020; рекомендации ВОЗ, 2016; DHNS, 2019; PENTA, 2019] говорят о необходимости начинать лечить всех детей с рождения. В условиях ограниченных ресурсов и недостаточной приверженности не всегда можно назначить ребенку самую безопасную схему антиретровирусной терапии (АРТ).

Исследования на взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдают осложнения, возникающие при АРТ, которые в дальнейшем увеличивают риск развития 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. [Глухов Н.В., Чубриева С. Ю., Рассохин В.В., 2009]. При этом атеросклероз, который лежит в основе большинства ССЗ, начинает формироваться уже в детском и подростковом возрасте [Bloetzer C., Bovet P., Suris J.C., 2015].

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 [Александров А. А., Балыкова Л. А., Бубнова М. Г., 2012].

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: УЗДГ сосудов головы и шеи с целью определения толщины комплекса интима-медиа (тКИМ). Для анализа значимости выявленных закономерностей применяли современные статистические методы оценки.

### **Основные 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 различия 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 клинко-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.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом наблюдений с использованием современных методов исследования, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам. 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. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

#### **Материалы диссертации представлены**

Фрагменты работы опубликованы в печати, сообщены на научно-практических конференциях в 2017–2021 гг. 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 проведении исследования.** Автором была составлена комплексная программа исследования. Общая характеристика и особенности ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области проведены за весь период наблюдения на диспансерной группе детей, которая составила 1184 ребенка. Проведен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей от 0 до 18 лет, получающих АРТ (схемы, линии АРТ). В исследование нежелательных явлений 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. Доля участия автора в сборе информации – 100%, в обработке данных – 100%, в обобщении и анализе материала – 100%.

#### **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.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось в период с 2015-2020 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской

области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» города Екатеринбурга (ГБУЗ СО «ОЦ СПИД»).

Общая характеристика и особенности ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области проведены за весь период наблюдения на диспансерной группе детей, 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 01.01.2020г. Линии, схемы АРТ анализировались за период с 2001 по 2019 гг., эффективность АРТ - с 2010 по 2019 гг. 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. Основной путь инфицирования – перинатальный (95,6%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных детей составил  $10,6 \pm 4,5$  года, из них мальчики - 41,1% (141 ребенок) и девочки – 58,9% (202 ребенка). Средний возраст детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции составил  $1,7 \pm 0,03$  года, 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 нунуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) - 68 (29%) детей. Общая продолжительность АРТ у ВИЧ-инфицированных детей в среднем составила  $8,6 \pm 3,7$  лет.

#### 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. На момент включения в исследование средний возраст пациентов 1 группы составил  $11,1 \pm 4,2$  года, пациентов 2 группы  $11,2 \pm 4,0$  года, пациентов 3 группы  $9,4 \pm 5,0$  года. Группы 1 и 2 (получающие АРТ) были сопоставимы по возрасту, возраст детей 3 группы несколько отличался. В группах 1 и 2 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%). Общая продолжительность АРТ в 1 группе составила  $9,0 \pm 3,7$  лет, во 2 группе –  $7,5 \pm 3,7$

лет. 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. 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. Одной из важных характеристик АРТ является возраст начала АРТ. Среди детей 1 группы возраст начала лечения составил  $25,5 \pm 25,4$  месяцев, во 2 группе –  $43,6 \pm 39,9$  месяцев. 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 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)). 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 инструментальных исследований проведена УЗДГ сосудов головы и шеи. УЗДГ была проведена как среди детей, получающих схемы на основе ИП (63 ребенка), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (13 детей). 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 [Doyon A., 2013] с использованием перцентильных таблиц.

В ходе исследования, в связи с развитием метаболических нарушений, у части пациентов проведена смена АРТ: замена ИП на ИИ, с последующей оценкой биохимических изменений (25 детей). Среди ИП использовался лопинавир/ритонавир, который был заменен на ралтегравир.

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 подгруппы (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).



С целью решения поставленных задач были проанализированы биохимические параметры у детей основных трех групп как получающих, так и не получающих АРТ (таблица 1), так и у детей в подгруппах (таблица 2).

Таблица 1 - Количество выполненных биохимических исследований у детей 3 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

Таблица 2 - 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, мкмоль/л	75	20	65
Прямой билирубин, мкмоль/л	75	20	65
ГГТП, Ед/л	35	15	89
Щелочная фосфатаза, Ед/л	55	11	90

В Российской Федерации нет четких нормативных показателей липидного обмена у детей. В кардиологической практике у детей используют классификацию NCEP [National Cholesterol Education Program, 1992]. С целью определения нормативных показателей для оценки липидного профиля у детей в нашей работе мы пользовались классификацией NCEP, а также показателями, разработанными на базе Детской городской клинической больницы №11 г. Екатеринбурга [О. П. Ковтун, М. А. Устюжанина, 2018].

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».

Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-IR, который 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». 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.

Статистический анализ полученных результатов анализировался с применением программы STATISTICA 10 в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Общая характеристика и особенности ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Свердловской области имеет ряд особенностей. С целью детального изучения причин инфицирования детей ВИЧ, проведен анализ 779 случаев перинатальной ВИЧ-инфекции за 12 лет. Основными причинами инфицирования ВИЧ детей явились: пребывание женщины в «серонегативном окне» и 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 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 с ВИЧ-инфекцией, выявленных по клиническим показаниям, таким как тяжелые, затяжные или повторные пневмонии, тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, наибольшую долю составляют дети первого года жизни (рисунок 1).

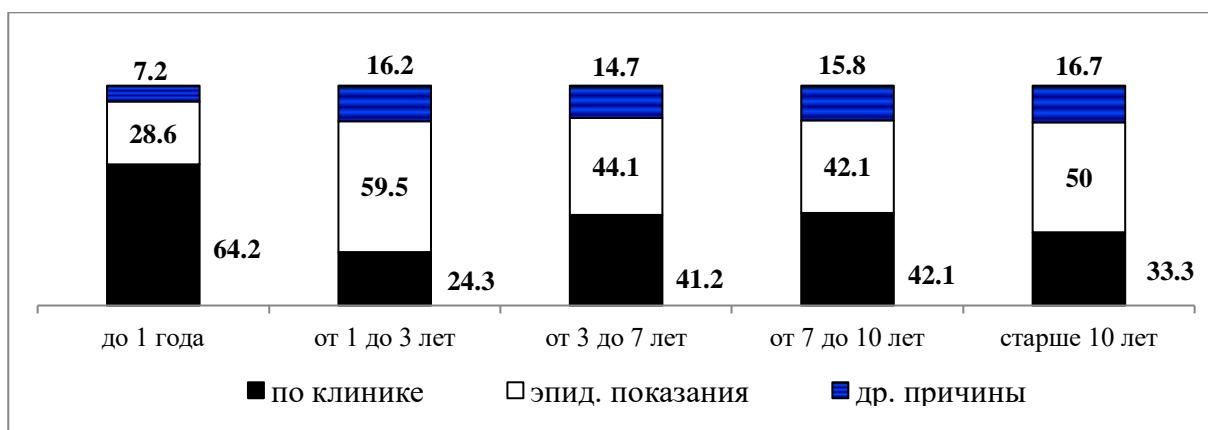


Рисунок 1 - Причина выявления ВИЧ-инфекции у ребенка, в зависимости от возраста, %

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 (52,4%). 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%) детей, 4А - 440 (43,4%) детей, 4Б - 141 (13,9%) ребенок, 4В - 32 (3,2%) ребенка, неуточненная стадия – 2 (0,2%) ребенка. Получают АРТ 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%).

#### Антиретровирусная терапия и нежелательные явления у детей в Свердловской области

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: с 62,2% в 2010 году до 93,5% в 2019 году.

На 01.01.20г. из 1014 ВИЧ-инфицированных детей, состоящих на учете, получают АРТ 948 детей, из них основная доля детей получают первую схему – 531 ребенок (56%), остальные – 417 (44%) 2, 3 и более схемы АРТ.

Основными причинами смены АРТ явились (таблица 3): нежелательные явления (28,4%), появление резистентных штаммов ВИЧ (18,6%), оптимизация/упрощение схемы лечения (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 АРВП (нелфинавир, детская форма фосампренавира, диданозин, ставудин).

Таблица 3 - 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		

В большинстве случаев схему АРТ меняли по причине нежелательных явлений (28,4%), среди которых наиболее часто встречаются дислипидемия, гепатотоксичность, липодистрофия, гематологические нарушения, что обусловлено выбором препаратов в схеме АРТ.

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 в 2020 году, составил 11,2%.

#### 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 4).

Таблица 4 - 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)	<b>p<sub>12</sub>=0,00075</b> <b>p<sub>13</sub>=2,98×10<sup>-33</sup></b> <b>p<sub>23</sub>=1,93×10<sup>-17</sup></b>
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 <sub>12</sub> =0,12 <b>p<sub>13</sub>=1,55×10<sup>-23</sup></b> <b>p<sub>23</sub>=2,03×10<sup>-16</sup></b>
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)	<b>p<sub>12</sub>=1,55×10<sup>-7</sup></b> <b>p<sub>13</sub>=1,89×10<sup>-12</sup></b> <b>p<sub>23</sub>=0,000828</b>
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)	<b>p<sub>12</sub>=1,11×10<sup>-15</sup></b> <b>p<sub>13</sub>=3,33×10<sup>-15</sup></b> p <sub>23</sub> =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)	<b>p<sub>12</sub>=0,000142</b> <b>p<sub>13</sub>=0,001309</b>

Примечание. 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.

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.

Индекс атерогенности (рисунок 2) 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).

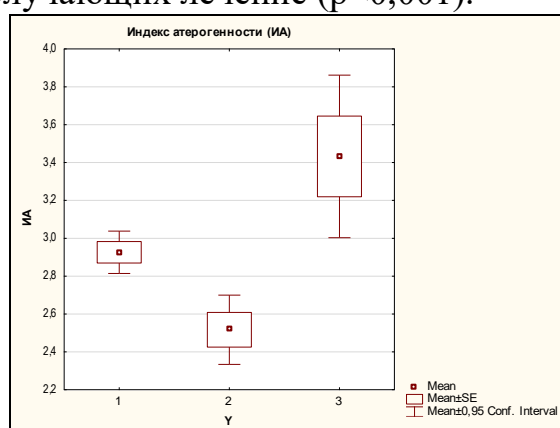


Рисунок 2 - Показатель индекса атерогенности у детей основных трех групп

Частота встречаемости метаболических нарушений у детей на фоне АРТ, по данным различных исследований неоднозначна. В таблице 5 представлена частота встречаемости дислипидемий при использовании нормативных показателей NCEP, в таблице 6 при использовании нормативных показателей, разработанными на базе Детской городской клинической больницы №11 г. Екатеринбурга

Таблица 5 - 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 <sub>12</sub> <0,001 p <sub>13</sub> <0,001 p <sub>23</sub> <0,001
		44,3			
ЛПНП>3,34 ммоль/л	19,2	31,1	4,5	0	p <sub>12</sub> <0,001 p <sub>13</sub> <0,001 p <sub>23</sub> =0,1374
		23,2			

ТГ>1,3 ммоль/л	50,2	72,5	19,7	17	p <sub>12</sub> <0,001 p <sub>13</sub> <0,001 p <sub>23</sub> =0,46
		57,5			
ЛПВП<1,034 ммоль/л	20,9	7,5	13,4	78,3	p <sub>12</sub> =0,16 p <sub>13</sub> <0,001 p <sub>23</sub> <0,001
		9,3			

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

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.

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

Примечание: критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0,017 согласно правилу Бонферрони.

Таким образом, если пересмотреть нормы липидов у детей, наши данные также меняются, и из дислипидемий у ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречаются гипертриглицеридемия и дислипидемия за счет повышения ЛПНП. У детей, на фоне АРТ независимо от применяемого третьего компонента 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.

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 7). Дети с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ с первого года жизни на основе ИП, составили 1 подгруппу (n=53 ребенка), на основе ННИОТ - 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 7 - 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) Me (LQ-UQ)	Подгруппа 3 (R75) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
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 <sub>12</sub> =0,56 <b>p<sub>13</sub>=0,000009</b> <b>p<sub>23</sub>=0,016</b>
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 <sub>12</sub> =0,11 p <sub>13</sub> =0,56 p <sub>23</sub> =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 <sub>12</sub> =0,24 p <sub>13</sub> =0,05 p <sub>23</sub> =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)	<b>p<sub>12</sub>=0,009</b> <b>p<sub>13</sub>=6,99×10<sup>-18</sup></b> <b>p<sub>23</sub>=0,012</b>
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 <sub>12</sub> =0,08 <b>p<sub>13</sub>=0,006580</b> p <sub>23</sub> =0,964

Примечание. 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.

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

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

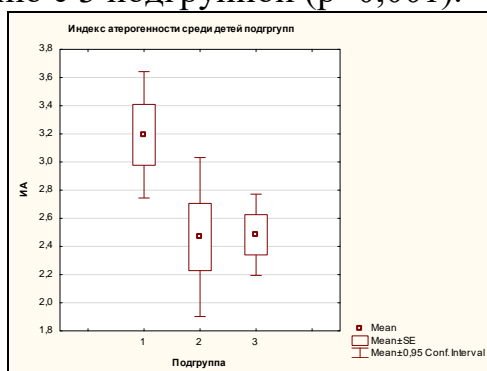


Рисунок 3 - Индекс атерогенности у детей первых 2 лет жизни

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, длительность приема ИП составила  $7,6 \pm 2,7$  лет, а длительность приема ИИ -  $1,7 \pm 1,7$  лет. Показатели липидного профиля у ВИЧ-инфицированных детей после переключения на ИИ представлены в таблице 8.

Таблица 8 - 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	$5,7 \pm 0,18$ (0,98–1,53)	$4,5 \pm 0,14$ (0,98–1,53)	<b><math>p_{23} = 1,47 \times 10^{-9}</math></b>
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,06$ (0,06–0,18)	$1,4 \pm 0,07$ (0,06–0,18)	p=0,31
ЛПНП, ммоль/л	$3,3 \pm 0,17$ (0,29–0,89)	$2,7 \pm 0,17$ (0,29–0,89)	<b>p=0,0005</b>
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,12$ (0,46–0,95)	$0,9 \pm 0,09$ (0,46–0,95)	<b>p=0,000005</b>
ИА	$2,9 \pm 0,15$ (0,26–1,0)	$2,3 \pm 0,12$ (0,26–1,0)	<b>p=0,002</b>

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 и ИА ( $p < 0,001$ ). Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ на основе ИП, после переключения на ИИ также оставался в пределах нормы и достоверно не изменялся.

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

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 и длительность лечения -  $9,7 \pm 3,1$  года, среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил  $13,8 \pm 2,9$  года, а длительность лечения -  $7,2 \pm 2,4$  года. Показатели липидного профиля, а также тКИМ представлены в таблице 9.

Таблица 9 - 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)	<b>p=0,02</b>
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)	<b>p=0,015</b>



ТГ, ммоль/л	1,7±0,06 (1,6–1,8) 1,6 (1,3-1,9)	1,2±0,16 (0,8–1,5) 1,1 (0,8-1,6)	<b>p=0,0009</b>
ИА	3,1±0,1 (2,9–3,3) 3,0 (2,5-3,7)	2,6±0,2 (2,1–3,0) 2,3 (1,9-3,1)	p=0,02
тКИМ, мм	0,48±0,008 (0,45–0,49) 0,5 (0,4-0,5)	0,51±0,019 (0,47–0,56) 0,5 (0,5-0,6)	<b>p=0,04</b>
Частота встречаемости тКИМ более 0,5 мм (%)	66,7%	84,6%	p=0,2

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

Получена достоверная разницы в тКИМ 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 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.

#### Инсулинорезистентность у детей, получающих АРТ

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). Возраст детей, получающих ИП, составил  $10,8\pm 3,7$  года и длительность лечения -  $9,7\pm 3,2$  года, среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил  $13,2\pm 3,1$  года, а длительность лечения -  $9,0\pm 3,2$  года. Показатели липидного профиля, а также индекса НОМА-IR у детей представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Индекс 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±0,1 (4,9–5,5) 5,2 (4,7-5,6)	4,8±0,16 (4,5–5,2) 5,0 (4,6-5,0)	p=0,13
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,07 (1,2–1,5) 1,4 (1,2-1,5)	1,6±0,1 (1,4–1,8) 1,5 (1,4-2,0)	p=0,06
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,1 (2,7–3,1) 3,0 (2,7-3,2)	2,5±0,1 (2,3–2,7) 2,5 (2,2-2,6)	<b>p=0,01</b>
ТГ, ммоль/л	1,7±0,09 (1,5–1,9) 1,6 (1,4-1,9)	1,0±0,1 (0,7–1,3) 0,8 (0,8-1,4)	<b>p=0,00008</b>
ИА	2,8±0,1 (2,5–3,1) 2,8 (2,5-3,3)	2,1±0,1 (1,7–2,4) 2,0 (1,8-2,3)	<b>p=0,0012</b>
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,07 (4,3–4,6) 4,4 (4,2-4,8)	4,9±0,1 (4,6–5,2) 5,0 (4,5-5,2)	<b>p=0,0046</b>

Инсулин, мМЕ/л	6,2±0,77 (4,6–7,8) 6,0 (3,2-9,2)	7,5±1,2 (4,7–10,3) 6,8 (4,7-8,5)	p=0,34
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 (Chi-квадрат 1,67, p=0,2).

#### 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 при постановке на диспансерный учет с диагнозом ВИЧ-инфекция, ребенок проходит клинико-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ 2020 года. Следующий этап – диспансерное наблюдение ребенка с ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ с обязательным психосоциальным сопровождением. В процессе диспансерного наблюдения при наличии показаний ребенку проводится смена АРТ. 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, поэтому данные исследования не будут рекомендоваться в рутинной практике. 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.

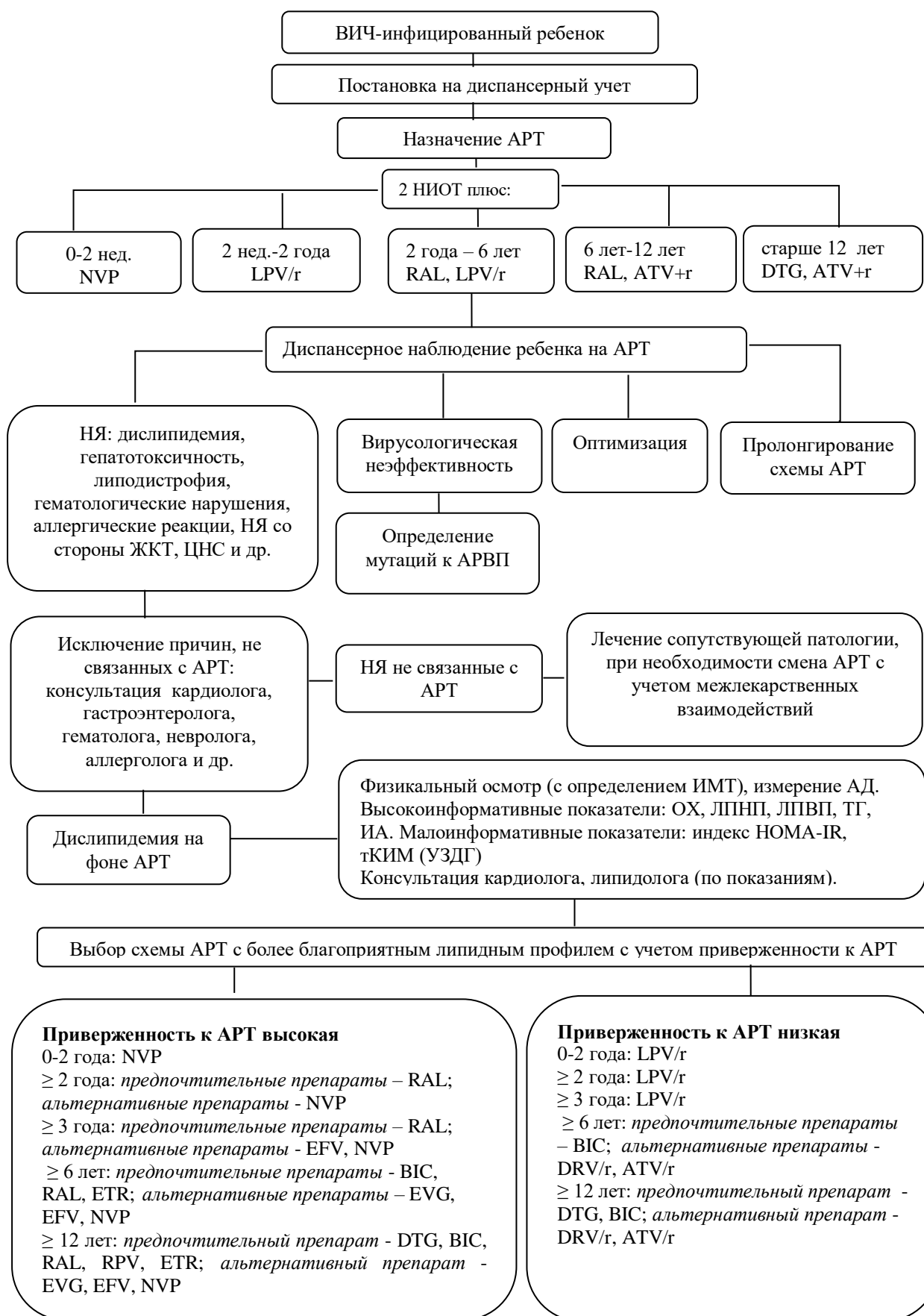


Рисунок 4 - Алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям с дислипидемией

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 4).

## 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 различия 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 (дислипдемий), 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 с 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 работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Волынская М.М. ВИЧ-инфекция у детей как следствие неэффективного первого этапа химиопрофилактики в Свердловской области / М. М. Волынская, Е. О. Гордон Е.О. // Журнал инфектологии. – 2017. – Приложение 1 Т. 9, №4. – С. 100

2. 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

3. Гордон Е. О. Обоснование и разработка алгоритма планирования семьи у ВИЧ-дискордантных пар / Е. О. Гордон, Л. А. Посохова, А. С. Подымова,

**Е. Б. Ястребова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. - Том 11, №1. - С. 38-45.**

**4. Гордон Е.О. Анализ применения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области и достижение глобальной цели «90-90-90» / Е.О. Гордон, Е.Б. Ястребова, А.С. Подымова // Уральский медицинский журнал. - 2020. - №4 (187). - С. 30-35**

**5. 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**

6. 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

**7. 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**

8. Подымова А. С. Результаты оценки клинико-экономической эффективности мероприятий по перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции в Свердловской области / А. С. Подымова, Е. О. Гордон, М. В. Журавлева // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - №3 (20). - С. 105-113.

9. Подымова А. С., Гордон Е.О., Кадыров Д.А. Результаты обследования на наличие ВИЧ-инфекции у половых партнеров беременных женщин в Свердловской области // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 30-31 мая 2016. - С. 139-142

10. Уфимцева М. А. Особенности микробиоты кожи у ВИЧ-инфицированных детей / М.А. Уфимцева, У. А.Сабитов, Н. В. Савченко, А. С. Подымова, Е. С. Ворошилина, Ю. М. Бочкарев, Е. О. Гордон // Уральский медицинский журнал. - 2020. - №4 (187). - С. 94-97

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АРТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТП - гамма-глутамилтранспептидазы

ИИ – ингибитор интегразы

ИМТ – индекс массы тела

ИП – ингибитор протеазы

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

НИОТ - нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

ННИОТ - нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

НЯ – нежелательные явления

ОСА – общая сонная артерия

ОХ – общий холестерин

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

тКИМ – толщина комплекса интима-медиа

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

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

#### СОКРАЩЕННЫЕ НАЗВАНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ATV - атазанавир

BIC – биктегравир

DRV - дарунавир

DTG - долутегравир

EFV - эфавиренз

ETR - этравирин

EVG - элвитегравир

LPV/r - лопинавир+ритонавир

NVP - невирапин

RAL - ралтегравир

RPV – рилпивирин

RTV, /r - ритонавир