

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГОРБАЧЕВА ДАРЬЯ НИКОЛАЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22. – Инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Борисова

Самара – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.....	14
1.1. ВИЧ-инфекция – актуальная проблема мирового здравоохранения...	14
1.2 История применения антиретровирусных препаратов: оглядываясь назад и двигаясь вперед	15
1.3 Основные принципы лечения ВИЧ-инфицированных детей.....	20
1.4 Ведущие причины неэффективности АРТ. Роль приверженности терапии в лечении детей	28
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.2 Общая характеристика детей обследуемых групп	40
2.3 Методы исследования	46
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АРТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ	54
3.1 Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей Самарского региона	54
3.2 Иммунологическая эффективность АРТ в исследуемых группах в зависимости от периода наблюдения	67
3.3 Вирусологическая эффективность АРТ в исследуемых группах в зависимости от периода наблюдения	82

ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АРТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ. ОЦЕНКА ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ	89
4.1. Особенности проведения АРТ у детей на современном этапе	89
4.2. Оценка проведения перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции, влияние на неэффективность АРТ.....	94
4.3. Предикторы неэффективности терапии	98
4.4. Основные мутации ВИЧ в процессе проведения АРТ	101
ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ. ПРОФИЛАКТИКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ У ДЕТЕЙ, РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО АЛГОРИТМА НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ	116
5.1. Адекватная приверженность лечению как предиктор эффективности терапии	91
5.2. Профилактика неэффективности терапии.....	141
5.3. Оптимальный алгоритм наблюдения пациентов	148
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	150
ВЫВОДЫ	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	167
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции [69, 38, 22, 87, 88, 13, 27, 68, 145, 190, 114, 113, 121, 176]. Несмотря на это, ВИЧ-инфекция остается неизлечимым заболеванием [22, 31, 78]. Однако пациент долгие годы может сохранять свою социальную активность при соответствующем образе жизни и своевременно начатой антиретровирусной терапии (АРТ) [58, 57, 45, 11, 90, 102, 149]. Максимальное и стойкое подавление вируса иммунодефицита человека (снижение уровня РНК вируса), восстановление и сохранение функций иммунной системы приводят к сохранению/повышению качества жизни пациента и уменьшению частоты летальных исходов, обусловленных заболеванием [1, 178, 133].

Первый препарат для лечения ВИЧ-инфекции – «Азидотимидин» (зидовудин, AZT, ZDV) был создан в 1986 г. [104]. С 1996 г. началось применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в США [118]. С появлением ВААРТ ВИЧ-инфекция перешла в разряд терапевтически контролируемых заболеваний. В настоящее время известны 6 классов антиретровирусных препаратов (АРВП) для лечения ВИЧ-инфекции [179].

Использование АРТ не только позволяет сохранить жизнь пациентам, значимо улучшить качество жизни и социальную активность, но и служит профилактикой заболевания («лечение как профилактика»), поскольку снижается вероятность передачи инфекции в связи с подавлением репликации РНК ВИЧ в крови больного, пациент становится менее опасным в эпидемическом плане [72, 17, 192, 175, 131, 107].

Однако несмотря на высокую эффективность современных схем АРТ, значительная часть пациентов (до 40%) сталкиваются с проблемой неэффективности лечения [40, 51, 30]. Чаще всего причиной этому является развитие лекарственной устойчивости ВИЧ вследствие возникновения мутаций в геноме вируса [16]. Все большее число людей в мире

инфицируется ВИЧ-резистентными штаммами (распространенность первичной резистентности составляет от 5 до 35% по данным различных авторов) [51, 141, 157, 144, 128].

Еще одной проблемой является необходимость пожизненного применения препаратов [35]. Многие авторы считают приверженность лечению основным фактором эффективности АРТ [42, 63, 60, 14, 96, 135]. Поэтому успех лечения зависит не столько от противовирусных свойств назначаемых препаратов, сколько от способностей пациента к точному и активному выполнению предписаний врача [3]. Высокая приверженность терапии, как правило, обеспечивает защиту от резистентности [51, 205].

Несмотря на достижения современной инфектологии, приверженность пациента лечению приобретает новую актуальность в свете развивающейся эпидемии ВИЧ-инфекции во многих регионах страны. А также увеличивается распространенность мутаций в геноме вируса среди ВИЧ-инфицированных больных, как ведущая причина формирования резистентности к АРТ. Поэтому планируемые цель и задачи диссертационного исследования чрезвычайно актуальны, проводятся своевременно, а возможности их научной и практической реализации представляют несомненный интерес.

Степень разработанности темы исследования

Благодаря внедрению концепции ВААРТ и быстрому появлению новых фармакологических групп АРВП появилась возможность достижения длительной супрессии репликации вируса [13, 36]. Наука не стоит на месте, и продолжают публиковаться все новые и новые открытия в этой области [22, 31, 51, 17, 102, 114, 93]. Однако относительно перинатальной ВИЧ-инфекции, из-за своей специфики, научных исследований не так много [49, 50, 64].

В регионах РФ проводятся эпизодические исследования по мониторингу резистентности к АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов [84, 85, 17; 77, 54].

Имеется ряд публикаций, посвященных приверженности пациента лечению [42, 43, 8, 9, 4].

В настоящее время стало ясным, что прогноз становится более благоприятным, чем раньше начинается профилактика перинатальной передачи и лечение ВИЧ-инфекции у детей на ранних стадиях ее развития [121, 109, 103]. Необходимо проведение новых исследований у пациентов с высоким риском формирования резистентности к терапии, выявление групп риска пациентов с нарушением приверженности лечению.

На современном этапе все большее внимание стали уделять снижению темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей [1, 11, 12]. Важно дальнейшее изучение механизмов развития и возможности коррекции сопутствующих заболеваний и осложнений, возникающих у детей на АРТ. Большой проблемой ранней диагностики ВИЧ-инфекции во всем мире и в нашей стране остается недостаточная эффективность ее выявления врачами первичного звена.

Необходимо дальнейшее совершенствование подходов к прогнозированию развития и профилактике неэффективного лечения ВИЧ-инфекции.

С учетом вышеизложенного, мы и предприняли настоящее исследование.

Цель исследования: прогнозирование неэффективности антиретровирусной терапии у детей и ее профилактика путем формирования приверженности больных лечению, определения резистентности ВИЧ к препаратам и разработки оптимального алгоритма наблюдения пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническое течение перинатальной ВИЧ-инфекции у детей Самарского региона, определить иммунологические и вирусологические критерии эффективности проводимой антиретровирусной терапии (АРТ).

2. Проанализировать схемы АРТ для каждой группы пациентов, оценить влияние на эффективность терапии используемых схем, а также препаратов для профилактики перинатальной передачи ВИЧ.
3. Установить основные предикторы неэффективности АРТ на основе изучения анамнестических, клиничко-лабораторных, иммунологических и вирусологических критериев.
4. Выявить частоту и характер мутаций вируса в процессе проведения АРТ и их влияние на формирование резистентности к лечению.
5. Оценить приверженность терапии у ВИЧ-инфицированных детей, определить значимость ее повышения путем составления уравнений линейной регрессии.
6. Разработать оптимальный алгоритм наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с целью профилактики неэффективности АРТ.

Научная новизна исследования

Проведен анализ клинического статуса детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в Самарском регионе, дана оценка иммунологической и вирусологической эффективности АРТ в сравнении со среднероссийскими и зарубежными данными.

Впервые определены региональные группы высокого риска по формированию неэффективности терапии. Приоритетно проанализированы частота и характер возникновения мутаций вируса при проведении лечения. Установлены прогностические критерии формирования лекарственной устойчивости с помощью таблицы диагностических коэффициентов признаков.

Выявлены основные причины неприверженности лечению у ВИЧ-инфицированных детей, дополнены методы оценки и контроля приверженности АРТ.

Впервые предложена программа «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов», позволяющая своевременно определить

количество выданных препаратов пациенту и рассчитать предполагаемую приверженность лечению (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022681899 от 24 ноября 2022 г.).

Разработан оптимальный алгоритм индивидуальной профилактики неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные на основе изучения клинических, иммунологических и вирусологических критериев эффективности АРТ факторы отрицательного прогноза позволят выделить группы детей высокого риска по формированию неэффективности терапии и применять индивидуальный подход к данным пациентам. Выделенные факторы формирования неприверженности АРТ будут способствовать своевременной терапии основного заболевания и его осложнений.

Выявленные особенности наблюдения за детьми с ВИЧ-инфекцией как на этапе специализированного центра СПИД, так и в условиях поликлиники могут быть использованы педиатрами первичного звена здравоохранения, врачами-инфекционистами при наблюдении данных пациентов.

Использование программы «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов», предназначенной для врачей, осуществляющих лечение и наблюдение ВИЧ-инфицированных пациентов и фармацевтов, отслеживающих льготное обеспечение, даст возможность контролировать количество препаратов у пациентов, чтобы уменьшить перерасходы дорогостоящих ЛП.

Профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования резистентности и неприверженности лечению способствуют уменьшению числа случаев с исходом в терминальную стадию и снижению летальности от ВИЧ-инфекции у детей.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании применены комплексные клиничко-анамнестические, иммунологические и молекулярные методы, адекватные методики статистического анализа.

В научном исследовании проспективно автором обследованы и пролечены 108 детей с ВИЧ-инфекцией, разделенные на группы в зависимости от эффективности терапии: 44 ребенка составили основную группу с эффективной АРТ; 64 пациента были включены в группы сравнения с неэффективным лечением (27 детей, неприверженных АРТ и 37 пациентов, резистентных к лечению).

Диссертационное исследование основано на изучении и обобщении существующих научных данных по ведению пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием современных методов АРТ. Исходя из поставленной цели и задач, автором разработан план выполнения каждого этапа исследования, дана подробная характеристика больных, использованы эффективные современные методы исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 версия (USA), Jamovi 1.1.9.0, StatTech v.2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вирусологическая эффективность АРТ отмечается через 4-8 недель после старта терапии ($p=0,037$), при этом она достигается на 6-12 мес. раньше, чем иммунологическая. Уровень РНК ВИЧ снижается ниже порогового через 6 мес. после старта АРТ ($p<0,001$). Иммунологическая эффективность АРТ отмечается через 12 мес. после старта терапии, $p=0,038$ (для относительного значения CD4+-лимфоцитов) и через 18 мес., $p=0,015$ (для абсолютного значения). У девочек выявлен более

высокий уровень восстановления иммунной системы во все периоды обследования, как в абсолютных, так и относительных значениях.

2. Основными предикторами неэффективности АРТ являются: отсутствие проведения АРТ у матери во время беременности; наличие неврологических осложнений у ребенка, анемии и/или тромбоцитопении, перенесенная пневмония в анамнезе; стадия вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (4Б, 4В); отсутствие изменения иммунной категории через 12 мес. от начала АРТ; отсутствие увеличения CD4+ через 4-8 нед. после старта АРТ; сохраняющийся определяемый уровень РНК ВИЧ через 6 мес. после начала АРТ и стартовая схема на основе ННИОТ.
3. Ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром, способны в большей мере поддерживать вирусную супрессию при условии приема препарата 80-95% от назначенного объема. При субоптимальной приверженности уровень РНК ВИЧ сохраняется на низких показателях (менее 1000 коп/мл), что приводит к дополнительным мутациям вируса и развитию резистентности.
4. Разработанный системный подход к профилактике формирования резистентности ВИЧ и повышению приверженности лечению на основе изучения предикторов неэффективности АРТ и выделения групп высокого риска позволит повысить эффективность терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией и, следовательно, снизить число осложнений от основного и вторичных заболеваний.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования обсуждены на XVI и XVII Конгрессах детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (г. Москва, 2016; 2017); XVIII съезде педиатров России с международным участием (г. Москва, 2017); Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией» (г. Санкт-Петербург, 2018); Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (г. Самара, 2020, 2021).

Основные положения диссертации обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций, инфекционных болезней с эпидемиологией, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней, акушерства и гинекологии института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 2 декабря 2022 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре детских инфекций и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Автор непосредственно проводила анализ современных литературных данных; проспективное обследование и лечение детей с ВИЧ-инфекцией (108 пациентов). Автором

ранжированы предикторы неэффективности терапии; предложена программа «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов» (получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022681899 от 24 ноября 2022 г.); проведен мониторинг клинических, иммунологических и вирусологических данных; представлен индивидуальный подход к ведению пациентов с неэффективностью АРТ.

Полученные результаты обследования подробно проанализированы и обработаны современными статистическими методами. Сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации.

Связь исследования с проблемным планом кафедры детских инфекций

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой «Эволюция этиопатогенеза и клинических проявлений соматических и инфекционных заболеваний в детском возрасте» (регистрационный номер 121051700036-4).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки), п.2 (Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов); п.4 (Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация); п.7 (Диспансерное динамическое наблюдение и экспертная оценка состояния здоровья после перенесенного острого инфекционного или на фоне хронического инфекционного заболевания).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 2 публикации в изданиях, входящих в перечень рецензируемых изданий, в том числе статья в международной базе цитирования Scopus, научная монография «ВИЧ-инфекция и дети». Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов» № 2022681899 от 24 ноября 2022 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 40 рисунками. Библиографический указатель содержит 218 источников, из них 90 отечественных и 128 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

1.1 ВИЧ-инфекция – актуальная проблема мирового здравоохранения

ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее актуальных проблем, вставших перед человечеством в конце прошлого века, затрагивающих многие области (здравоохранение, права человека и социальную сферу) [89, 22, 68].

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России продолжает оставаться напряженной, заболеваемость регистрируется во всех субъектах Российской Федерации. По состоянию на 31.12.2021 г. в нашей стране проживало 1 562 570 россиян с диагнозом ВИЧ-инфекция [79]. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил в РФ 48,7 на 100 тыс. населения, в Самарской области – 68,3 на 100 тыс. населения (13 место в РФ). Пораженность ВИЧ-инфекцией составила 782,0 на 100 тыс. населения России. При этом Самарская область входит в число наиболее пораженных субъектов Российской Федерации (5 место в РФ): зарегистрировано 1515,5 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения [79].

На 31 декабря 2021 г. за весь период наблюдения в нашей стране родилось 232 285 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 12 107 из них была подтверждена ВИЧ-инфекция (5,21%). В 2021 г. в России родилось 13 203 детей от ВИЧ-инфицированных матерей, из них у 146 детей (1,1%) была подтверждена ВИЧ-инфекция [80].

В настоящее время основным путем передачи ВИЧ-инфекции у детей остается перинатальная трансмиссия – до 90% случаев по данным отечественных и зарубежных авторов [27, 23, 67, 149].

Инфицирование трансплацентарным путем происходит в 15-30% случаев; интранатальным – в 50-75% случаев, значимо реже заражение происходит при грудном вскармливании [50, 2, 41, 167].

Еще в конце 80-х годов XX века ВИЧ-инфекция считалась фатальным заболеванием, неминуемо приводящим к развитию СПИДа и гибели человека [66]. Сегодня мы можем говорить о ВИЧ-инфекции как о хроническом управляемом заболевании [13, 82]. Это стало возможным благодаря созданию и широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРТ) [29, 161].

АРТ в настоящее время является основой лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, при этом необходимо одновременное применение нескольких препаратов, действующих на разные этапы жизненного цикла вируса, тем самым подавляя его размножение, что позволяет добиться контролируемого течения заболевания [45].

В 2021 г. в России получали антиретровирусную терапию 660 821 пациентов (включая 58 105 больных, находившихся в местах лишения свободы), из них 24 589 больных в 2021 г. прервали АРТ (3,84%). Охват лечением в 2021 г. в Российской Федерации составил 56,4% от числа пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекция и 82,0% от числа состоявших на диспансерном наблюдении [79, 80].

1.2 История применения антиретровирусных препаратов:

оглядываясь назад и двигаясь вперед

После открытия вируса иммунодефицита человека в 1983 году в двух лабораториях – Франции и США стала понятна причина возникновения СПИДа. С этого момента начался поиск препаратов против новой малоизученной инфекции.

В 1987 году в ряде стран было одобрено первое лекарство против ВИЧ-инфекции – «Азидотимидин» (зидовудин, AZT, ZDV) [83]. Препарат был

синтезирован в 1964 году и начал использоваться с 1987 года после успешно проведенных клинических испытаний.

В августе 1990 года были опубликованы результаты первого исследования в области лечения ВИЧ-инфекции, известного как ACTG 019 [196], которые показали, что зидовудин может замедлить прогрессирование ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа и продлить бессимптомное течение болезни [132].

В октябре 1990, FDA одобрило использование «Азидотимидина» (зидовудин, AZT, ZDV) для лечения детей, больных СПИДом [215].

В 1991 году FDA был одобрен другой препарат – «Видекс» (диданозин, ddI) для лечения взрослых и детей (старше 6 месяцев) с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией. С 1992 года были предприняты первые попытки использования для лечения ВИЧ не монотерапии, а двух препаратов: 19 июня 1992 FDA одобрило зальцитабин (ddC), для применения в комбинации с зидовудином (AZT, ZDV) в качестве варианта лечения для взрослых пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией, у которых наблюдались признаки клинического или иммунологического ухудшения [215].

С конца восьмидесятых, начала девяностых начали появляться исследования по поводу устойчивости вируса к зидовудину [187, 158, 124].

В 1994 году опубликованы результаты исследования Concorde [117]. Препарат AZT (ZDV), на который в марте 1987 года возлагались большие ожидания, оказался абсолютно неэффективным, как минимум в рамках монотерапии при ее раннем начале [26, 53, 184].

Исследование ACTG 076 показало, что «Азидотимидин» (зидовудин) снижает на две трети риск передачи ВИЧ от матери к ребенку [210].

В августе 1994 года Государственная служба здравоохранения США (CDC) рекомендует использование AZT (ZDV) для предотвращения передачи ВИЧ от матери к ребенку [215, 112]. Доктор Harold Jaffe из США отметил: «Это первый показатель того, что передача ВИЧ от матери к плоду может быть, как минимум уменьшена, если даже не полностью предотвращена. Это придает большой импульс к более активному выявлению ВИЧ+ женщин во

время беременности, и информировать их о пользе применения «Азидотимидина» ими самими и их детьми», – из публикации в «The New York Times».

В июне 1995 года FDA был одобрен первый ингибитор протеазы (ИП) – это второй класс препаратов АРТ. Этим препаратом стал саквинавир (SQV). Это послужило началом новой эры высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [215, 148]. В сентябре 1995 года два клинических исследования, Delta (Delta 1996) и ACTG 175 (Hammer 1996), продемонстрировали, что комбинация зидовудина с диданозином или зальцитабином, была более эффективна, чем монотерапия зидовудином в замедлении прогрессирования болезни и продления жизни пациентов со СПИДом [83, 118].

21 июня 1996 г. FDA одобрила применение препарата невирапин, первый из нового класса препаратов, относящихся к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ). 14 марта 1997 FDA предоставило ускоренное разрешение «Вирасепт» (нелфинавир), первого ингибитора протеазы, маркированного для применения у детей и взрослых и педиатрическую дозировку ингибитора протеазы «Норвир» (зидовудин) [215, 213]. В 1997 США был одобрен первый комбинированный препарат (зидовудин + ламивудин), содержащий фиксированные дозы, что позволило несколько упростить терапию и несколько уменьшить проблему приверженности [47, 213]. В 1998 FDA были разрешены абакавир и эфавиренз – второй препарат из группы ННИОТ. В 2001 г. в США появился тенофовир. В 2003 г. получил одобрение препарат принципиально нового класса, ингибиторов фузии (слияния), энфувиртид (Т-20). В этом же году создан еще один ИП – атазанавир. В 2004 в США впервые обнаружен штамм ВИЧ, резистентный практически ко всем известным препаратам. В 2007 г. FDA разрешила применение двух АРВ препаратов, относящихся к новым классам: ралтегравир – ингибитор интегразы, и маравирок – ингибитор ССR5 рецепторов. Эти препараты предназначены в основном для применения у

пациентов с резистентностью, то есть с устойчивостью вируса, к другим лекарственным средствам [39].

В 2016 г. получено разрешение к применению долутегравира у детей с 6 лет. Европейское медицинское агентство (ЕМА) расширило показания к применению данного препарата в странах Евросоюза. 15 декабря Комитет по лекарственным препаратам для человека (CHMP) одобрил применение у детей от 6 лет, ранее препарат был разрешен к применению в ЕС с 12 лет. В РФ зарегистрирован в июле 2014, разрешен с 12 лет [214, 33].

4 ноября 2016 года FDA расширило педиатрические показания для применения препарата маравирок. Препарат относится к блокаторам (ингибиторам) ко-рецепторов ВИЧ, что очень важно для пациентов с множественной лекарственной устойчивостью. Применение маравирока одобрено для детей от 2 лет и при массе тела от 10 кг. В США препарат доступен в двух педиатрических дозировках: 25 и 75 мг, а также в форме раствора для орального применения. В Российской Федерации доступны дозировки 150 мг и 300 мг. Инструкция по медицинскому применению для РФ на сегодня содержит следующую формулировку: «маравирок не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности» [217].

Эволюция применения АРТ представлена на рис. 1.

10-12 декабря 2018 года в Швейцарии состоялось 4 заседание по оптимизации антиретровирусных препаратов для детей (Paediatric Antiretroviral Drug Optimization PADO) [179], на котором были определены долгосрочные приоритеты для разработки педиатрических форм лекарственных средств и ускорения доступа к оптимальным препаратам для детей. Были рассмотрены последние достижения в отношении препаратов пролонгированного действия, которые в настоящее время находятся в стадии разработки и могут использоваться как для лечения, так и для профилактики ВИЧ. Это такие инъекционные препараты как каботегравир (САВ) и

рилпивирин (RPV), модифицированные моноклональные антитела (VRC01 LS и VRC07-523LS) и пероральные составы длительного действия.

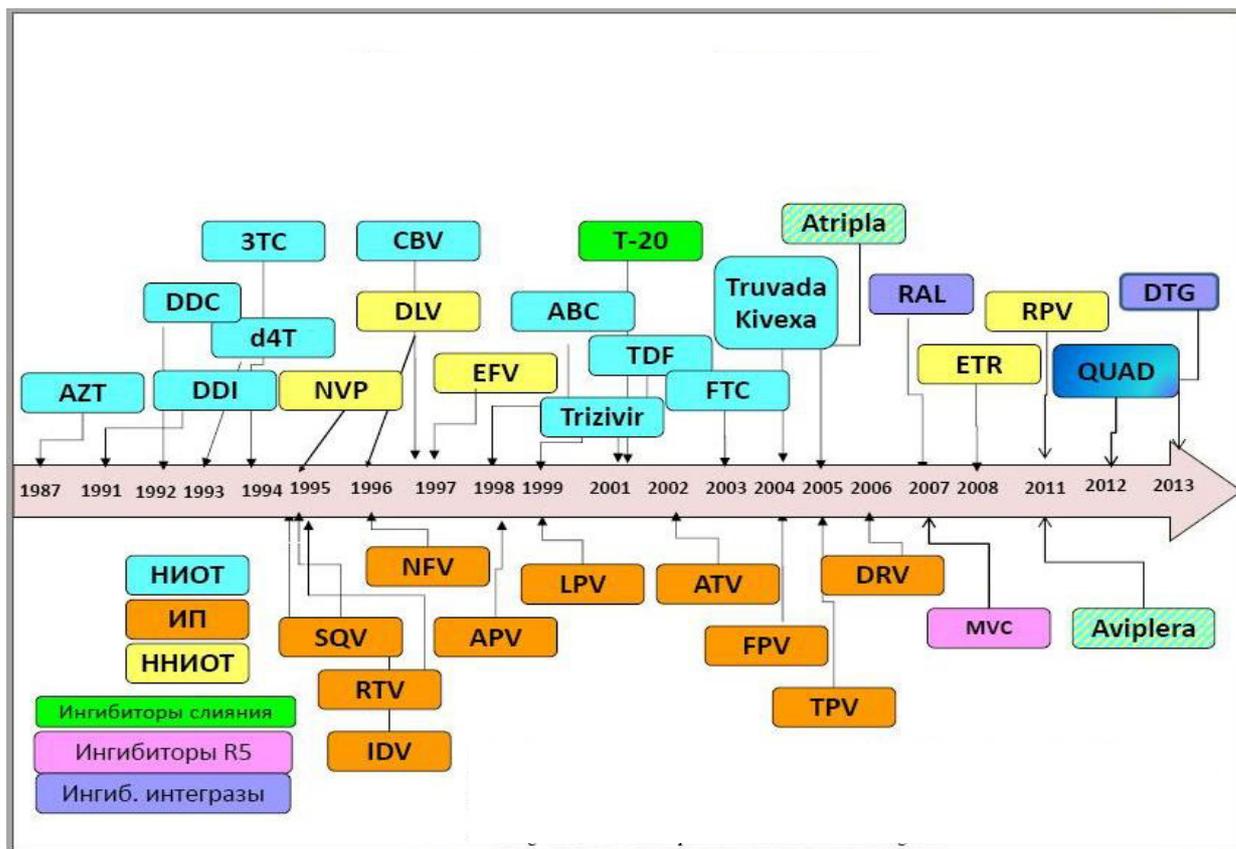


Рис. 1 Эволюция АРТ [216]

Пролонгированные препараты должны способствовать лучшему соблюдению режима лечения, предотвращать утомляемость от терапии и снижать стигматизацию.

В 2019 году были опубликованы результаты нового исследования IMPAАСТ P1112. Препарат VRC01 (нейтрализующие антитела широкого спектра действия) вводился новорожденным ВИЧ-инфицированным детям. Подтверждена безопасность и хорошая переносимость данного препарата. [121].

В настоящее время вирус иммунодефицита человека является одним из самых изученных вирусов в истории вирусологии и медицины. Безусловно, открытие ВААРТ дало возможность контролировать болезнь, поэтому ученые могут заниматься поисками средства окончательного излечения от ВИЧ-инфекции.

1.3 Основные принципы лечения ВИЧ-инфицированных детей

Главная цель АРТ – увеличить длительность активной жизни, не зависящей от заболевания, посредством достижения максимального подавления вирусной репликации и сохранения иммунологических функций организма [37, 74].

Целью антиретровирусной терапии у детей, является предотвращение прогрессирования заболевания, создание и восстановление иммунной системы, тем самым улучшение качества и продолжительности жизни, снижение уровня РНК ВИЧ до неопределяемого уровня (<50 копий/мл в плазме крови) и восстановления количества CD4+-лимфоцитов [31, 53, 52].

АРТ для ВИЧ-инфицированных детей прошла путь превращения из монокомпонентных и двухкомпонентных схем на основе нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) в 1980-х и начале 1990-х годов до современных сложных схем [75, 55].

В 1998 году Рабочая группа США по антиретровирусной терапии опубликовала рекомендации по комбинированной АРТ [108].

С 1998 года началось распространение ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия) с использованием ИП у детей. Согласно исследованию РАСТГ 219, проведенному в 2003 г., 51,3% детей получали ВААРТ с применением ИП; 12,3% - ВААРТ с применением ННИОТ; 16,3% - ВААРТ с применением ИП+ННИОТ; 12,5% получали 1, 2 или 3 НИОТ и 3,3% получали особые нетрадиционные режимы (только ИП, 1НИОТ+ИП, и др.). С 2000 по 2003 г. наиболее часто применяемыми были комбинации препаратов ламивудина, ставудина и нелфинавира – 18,7%, либо ламивудина, зидовудина и нелфинавира – 13,6% [108].

В 2002-2005 гг. проведено открытое рандомизированное международное многоцентровое исследование РЕНРАСТ-1 (PENTA 9/РАСТГ 390). В исследовании участвовало 266 детей, которые были рандомизированы на группы в зависимости от использования различных групп АРТ. В группе,

которой были назначены ИП, половина детей получали лопинавир/ритонавир, другая половина – нелфинавир. В группе с использованием ННИОТ 80% принимали эфавиренз, а 20% - невирапин. Исследователи отметили высокую эффективность и безопасность схем. На четвертом году наблюдения среднее снижение уровня РНК ВИЧ составило 3,19 log₁₀ копий/мл в группах ИП и 3,31 log₁₀ копий/мл в группах ННИОТ (разница – 0,15 log₁₀ копий/мл; p=0,26) [195].

Доля детей с уровнем РНК ВИЧ <400 копий/мл была сходной во всех группах. Средний прирост процента CD4+-лимфоцитов также не имел значительных различий между группами рандомизации. Различий по частоте развития нежелательных явлений в группах не было. Отмечалось значительное увеличение вероятности развития резистентности в группе детей, получающих ННИОТ, из подгруппы поздней смены первичной линии терапии (10 %). У детей, получающих ИП, данной закономерности выявлено не было [195].

До 2008 года по рекомендации ВОЗ основными предикторами начала лечения были младший возраст и низкий иммунный статус [116]. В 2008 году ВОЗ, США, PENTA принцип начала терапии был пересмотрен. Рекомендован старт АРТ всем детям до 12 месяцев, независимо от клиники и иммунного статуса [205].

В 2009 году были опубликованы результаты исследования CHER (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy study), где сравнивали группу с ранним началом АРТ (до 12 недель) и группу ВИЧ-инфицированных детей с отсроченной терапией до начала клинических или иммунологических проявлений. В результате были получены данные со снижением ранней смертности на 75 % в группе с ранним началом терапии [97].

Таким образом, рекомендации ВОЗ в 2010 году были распространены уже на всех детей до 24-х месяцев [204].

На сегодняшний момент ВОЗ, Министерство здравоохранения США DHHS, Международное общество противовирусных исследований США,

Европейское клиническое общество по борьбе со СПИДом EACS рекомендуют начинать АРТ независимо от клинической симптоматики и числа CD4+- лимфоцитов [85, 211]. Этой позиции придерживаются многие исследователи [114, 190, 139, 115].

16 апреля 2019 г. в США было обновлено базовое руководство по применению антиретровирусных препаратов у детей (DHHS). АРТ, согласно рекомендациям DHHS, США, должна быть начата у детей в общем случае в течение 1-2 недель после постановки диагноза ВИЧ-инфекции [130].

Согласно российским клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» 2017 г., поводом к безотлагательному началу АРТ у детей является возраст, клинические проявления, уровень CD4+-лимфоцитов [24].

Согласно российским клиническим рекомендациям, пересмотренным в 2020 г., рекомендуется начинать АРТ всем детям с подтвержденной ВИЧ-инфекцией, независимо от возраста и клинических проявлений и показателей [25].

Поводом к безотлагательному началу лечения является возраст младше 1 года (таблица 1).

Таблица 1

Показания к безотлагательному назначению АРТ у детей [25]

Критерий	АРТ показано безотлагательно	
Возраст	младше 1 года	
Клинические проявления	Стадии Российской классификации 2В, 4А, 4Б, 4В, 5	
Уровень CD4+	1-5 лет	≤ 500
	6 лет и старше	≤ 200

Препараты стартовой терапии согласно современным клиническим рекомендациям (2020 г.) назначаются в зависимости от возраста ребенка (таблица 2).

Таблица 2

Препараты стартовой АРТ в зависимости от возраста ребенка [25]

Возраст	Предпочтительные		Альтернативные	
	НИОТ	3-й препарат	НИОТ	3-й препарат
0 < 2 нед	ZDV** + 3TC**	NVP**	ddI** + 3TC** (в особых случаях)	
≥ 2 нед < 2 лет	ABC** + 3TC**	LPV/r**	ZDV** + 3TC** Ф-АЗТ** + 3TC**	NVP**
≥ 2 < 3 лет	ABC** + 3TC**	LPV/r** RAL**	ZDV** + 3TC** Ф-АЗТ** + 3TC**	NVP**
≥ 3 < 6 лет	ABC** + 3TC**	LPV/r** RAL**	ZDV** + 3TC** Ф-АЗТ** + 3TC**	EFV** FPV+r**
≥ 6 < 12 лет	ABC** + 3TC**	ATV+r** RAL**	ZDV** + 3TC** Ф-АЗТ** + 3TC**	EFV** DRV**+r** FPV+r** ETR**
			EVG/COBI/TAF/FTC	
≥ 12 лет	TDF** + 3TC** TDF** + FTC ABC** + 3TC**	DTG** ATV+r**	ZDV** + 3TC**	EFV** DRV**+r** RAL** FPV+r** ETR**
			RPV/TDF/FTC** EVG/COBI/TAF/FTC	

** - Препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Как правило, вслед за снижением уровня РНК ВИЧ на фоне начала АРТ происходит увеличение уровня CD4+-лимфоцитов. Прирост зависит не

только от степени подавления уровня РНК ВИЧ, но также от исходного количества лимфоцитов CD4+.

По данным литературы через 4-8 недель (после снижения уровня РНК ВИЧ в крови) CD4+-лимфоциты увеличиваются примерно на 50 кл/мкл. При условии хорошего вирусологического ответа количество CD4+- лимфоцитов увеличивается на 100-150 кл/мкл за первый год. Дальнейший прирост замедляется [6, 7]. Чем выше уровень РНК ВИЧ на момент начала АРТ, тем больше времени требуется для ее снижения до неопределяемого уровня. Особенно это выражено у детей до 1 года [7].

Выделяют клинические, иммунологические и вирусологические показатели эффективности АРТ.

Клиническими критериями неэффективности терапии являются [67]:

- прогрессирование неврологической симптоматики: нарушение роста головного мозга, изменение когнитивных функций, появление двигательных дисфункций. В таких случаях в схему терапии необходимо включить препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (зидовудин, невирапин или эфавиренз).
- Нарушение роста (несмотря на адекватное питание и в отсутствие других причин).
- Прогрессирование болезни, определяемое как переход из одной клинической категории в другую. У детей со стабильными иммунологическими и вирусологическими параметрами переход из одной клинической категории в другую можно не считать критерием для смены терапии. Например, появление новых вторичных заболеваний, особенно при наличии тяжелой иммуносупрессии, в первые недели лечения может свидетельствовать не о низкой эффективности терапии, а о сохраняющемся иммунодефиците на фоне адекватного лечения. Если прогрессирование болезни не связано с неврологическими нарушениями или задержкой роста, при решении вопроса об изменении терапии следует учитывать иммунологические и вирусологические показатели.

Иммунологические критерии неэффективности терапии [67]:

- отсутствие положительной динамики в течение 24 и более недель терапии;
- изменение иммунной категории в сторону ухудшения;
- быстрое и значительное снижение абсолютного числа CD4-лимфоцитов (более чем на 30% от исходного уровня за период менее 6 месяцев).

Достижение уровня CD4+>500 кл/мкл считают основным маркером восстановления иммунитета [159]. Но увеличивается количество сторонников отмены базового измерения CD4+- лимфоцитов [156]. Одни из сторонников отмены Ford N., et al, 2015, высказывались за ограниченную полезность в прогнозировании прогрессирования заболевания и высокой уровень РНК ВИЧ, вариабельность данного показателя у одного и того же человека, а также высокую стоимость данного исследования [134]. Но в Российской практике данный метод по-прежнему широко распространен.

ВИЧ-инфекция связана с прогрессирующей потерей CD4+- лимфоцитов в результате их разрушения или снижения выработки [18, 156, 160, 166, 125]. Таким образом, CD4+-лимфоциты является предиктором прогрессирования заболевания и смертности до и после начала АРТ [156, 147].

Значимым считают изменение абсолютного количества лимфоцитов CD4+ на 30% и изменение их относительного значения на 3% [63].

Количество CD4+- лимфоцитов зависит от времени года и времени суток: минимальный уровень обнаруживают в 12:30, а максимальный — в 20:30, причём суточные колебания не вполне соответствуют циркадным ритмам уровня кортикостероидов [162].

Снижение количества CD4+- лимфоцитов может отмечаться при острых инфекциях, после хирургических вмешательств и вакцинации, чрезмерных физических и психических нагрузках. Заболевания и состояния, для которых характерно низкое количество CD4+- лимфоцитов, включают синдром Шегрена, саркоидоз, лучевую болезнь, atopический дерматит, коллагенозы и

васкулиты, лимфомы, состояние после пересадки костного мозга и идиопатическую лимфопению CD4+ [63].

CHIPS в 2004 опубликовал, что иммунологический ответ лучше у детей младшего возраста и у детей с исходно низким уровнем CD4+- лимфоцитов [198]. В исследовании другой команды в 2008 г. были опубликованы данные, что к 2 месяцам АРТ смогли получить иммунологический ответ у 59% исследуемых. Наилучший ответ был получен в возрастных категориях до 2х лет, от 2-5 лет и от 6-12 лет (72%, 82% и 78% соответственно) [188].

Подавление репликации ВИЧ способствует восстановлению CD4+-лимфоцитов, но существует примерно 15-30% «иммунологических неответчиков» [138, 165].

По данным других исследований частота иммунных «неответов» составляет до 15-17% [166].

Основными факторами негативного влияния на восстановление CD4+-лимфоцитов являются прерывание АРТ, плохой вирусологический ответ, более старший возраст [153], мужской пол [103]. В другом исследовании относительно восстановления уровня CD4+-лимфоцитов в детском возрасте, только у 25% детей спустя 8 лет АРТ смогли добиться адекватного восстановления иммунитета [185].

Известно, что «неадекватное» восстановление CD4+- лимфоцитов на фоне АРТ может быть связано со многими факторами: генетической предрасположенностью, возрастом, наличием вторичных заболеваний (за счет гиперактивации иммунной системы) [48, 123, 206, 105, 146]. Некоторые авторы связывают менее выраженный иммунологический ответ с применением зидовудин - содержащих схем [126].

Ожидаемая скорость восстановления CD4+- лимфоцитов после начала АРТ составляет от 20 до 30 клеток в месяц в первые 6 месяцев, а затем от 5 до 10 клеток в месяц между 6-ю и 24 месяцами. Таким образом, в литературе используют понятие дискордантный иммунный ответ, дисгармоничный (DIR). Kelly С. и Gaskell К.М. (2016 г.) рекомендуют определять DIR как

повышение уровня CD4+- лимфоцитов менее 50 клеток через 6 месяцев после начала АРТ у пациентов, достигнувших вирусологического ответа (появление неопределяемого уровня РНК ВИЧ) [154].

Вирусологические критерии неэффективности терапии [67]:

- менее чем десятикратное снижение уровня РНК ВИЧ (на 1 log₁₀) от фоновых показателей у детей, получающих лечение по схеме 2НИОТ + 1ИП, или менее чем пятикратное (на 0,7 log₁₀) снижение у детей, получающих менее активную терапию, через 8–12 недель лечения.
- Отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ до неопределяемого через 24 недели лечения. Полное подавление репликации ВИЧ не всегда быстро достигается у детей, в связи с чем, данный признак не является абсолютным, и снижение на 1,5–2,0 log₁₀ (в 50–100 раз) по сравнению с фоновым уровнем позволяет продолжить ранее выбранную терапевтическую схему.
- Повторное определение уровня РНК ВИЧ после того, как были достигнуты неопределяемые уровни. Возможные причины – формирование лекарственной устойчивости, проблемы с соблюдением режима приема препаратов либо нарушение биодоступности препаратов.
- Продолжающееся нарастание уровня РНК ВИЧ во время текущей терапии более чем в 3 раза у детей старше 2 лет и более чем в 5 раз у детей младше 2 лет.

Определение уровня РНК ВИЧ в качестве маркера эффективности АРТ продолжает оставаться предпочтительным [138, 176, 182, 94]. Именно вирусологическая супрессия является основной детерминантой иммунологического восстановления на фоне АРТ [138].

Продолжают публиковаться статьи, предлагающие использовать в качестве альтернативы определение уровня РНК ВИЧ в пятнах высушенной

крови (Dried blood spot-DBS) [194] или использование экспресс-тестов (Xpert HIV-1 Viral Load) [176, 189].

Исследования Fokam J. et al, 2019, показывают, что у детей и подростков сложнее добиться вирусологического эффекта из-за более высокой репликации вируса и менее эффективного иммунного ответа у детей раннего возраста. Также в этом же исследовании были получены данные, что высокий показатель уровня РНК ВИЧ был отмечен у женщин, и в тоже время у пациентов, находящихся на TDF + 3ТС + EFV по сравнению с другими схемами на основе NNRTI или PI/r [133].

В исследовании, проведенном Bulage L. et al, 2017, более высокий процент «вирусологически не подавленных» пациентов отмечался в категории от 0 до 4 лет и 15-19 лет и при наличии активного туберкулеза [109].

Таким образом АРТ своим появлением остро актуализировала проблему неэффективности терапии ВИЧ-инфекции, связанной с формированием мутаций лекарственной устойчивости вируса и нарушением приверженности у детей и подростков.

1.4 Ведущие причины неэффективности АРТ.

Роль приверженности в лечении детей

Большинство авторов сходятся во мнении, что плохая приверженность антиретровирусным препаратам и лекарственная резистентность являются основными причинами неудачи лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов [84, 65, 102, 93, 171].

Лекарственная устойчивость (ЛУ) ВИЧ - способность вируса к репликации в присутствии антиретровирусных препаратов [17]. На практике истинная резистентность встречается в 30-40 % случаев неуспеха АРТ [17, 54].

ВИЧ имеет высокую скорость размножения, ежедневно образуется по данным разных авторов около 10^6 - 10^9 новых вирусных частиц [16, 181]. На фоне этого неизбежно возникает большое количество ошибок (мутаций).

Мутации могут образовываться как под действием внешних воздействий, так и внутренних (причина которых не всегда известна). Наиболее значимыми являются ошибки в работе обратной транскриптазы. Не всегда мутации закрепляются в потомстве вируса. Мутации могут снижать жизнеспособность вируса, носить нейтральный характер и способствовать повышению его жизнеспособности (фитнес). Таким образом, мутации в составе гена *pol* могут приводить к снижению чувствительности ВИЧ к лекарствам [17]. Иначе говоря, при появлении мутации, которая повышает фитнес вируса, резистентные штаммы оказываются наиболее адаптированными и начинают доминировать в присутствии лекарственных препаратов.

Различают 2 вида резистентности:

- приобретенная резистентность: возникает на фоне приема АРТ в результате образования мутаций вируса;
- первичная резистентность: передается при инфицировании от лица, у которого присутствовали резистентные штаммы [60].

Как первичная, так и приобретенная резистентность ВИЧ может приводить к снижению эффективности терапии ВИЧ-инфекции у отдельных пациентов и в популяции в целом, ограничивает возможности выбора антиретровирусных препаратов [59].

В большинстве стран Европы уровень первичной резистентности к ИП и НИОТ составляет 5-10%, однако, в некоторых европейских странах этот показатель достигает значений более 18% [17].

Распространенность передаваемой лекарственной устойчивости в Великобритании достигла своего пика в 15,5% в 2002 году и к 2009 году она упала до 11,0% [110].

По размещенным отчетам ВОЗ на 2017 год в ряде стран Африки, Азии и Латинской Америки уровень первичной резистентности составлял более 10% [218].

В США, по данным Alcorn K. et al, 2018, лекарственная устойчивость, составляет не более 14% на 2018 г. [93].

В Российской Федерации в 2006-2010 гг. в 18 исследуемых регионах передающаяся лекарственная устойчивость ВИЧ встречалась с низкой частотой – менее 5%, однако ее распространенность ежегодно увеличивалась [59]. По данным Российской базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ на 01.12.2019 г. ЛУ была выявлена у 5,5% наивных пациентов из 8 исследуемых регионов [208]. Сходные данные получены были в аналогичном исследовании Кириченко А.А.: уровень распространенности в 2019 г. составил 5,3%, что классифицируется ВОЗ как умеренный. Автор обращает внимание, что в 2016 году он уже достигал 6,1% [40].

Высокая приверженность терапии (>95%), как правило, обеспечивает защиту от резистентности [51]. Вопреки принятому мнению, в настоящее время доказано, что в случаях низкой приверженности (<70%) мутации в геноме вируса редко образуются [70, 17, 16, 78]. Максимальный риск развития устойчивости наблюдается при промежуточных значениях приверженности (70-95%), соответствующих при субоптимальной концентрации лекарственных препаратов в крови пациента [51].

Антиретровирусные препараты обладают различным генетическим барьером. Оценка генетического барьера в настоящее время основана на подсчете количества мутаций, необходимых для формирования резистентности ВИЧ. У препаратов с низким генетическим барьером одна точечная мутация в геноме ВИЧ может вызывать высокий уровень резистентности [16, 15, 78, 77, 98].

К ним относятся препараты из следующих групп:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) – ламивудин, эмтрицитабин.
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) – невирапин, эфавиренз; Между ними существует клинически значимая перекрестная резистентность.
- Ингибитор слияния – энфувиртид.
- Ингибитор протеазы – нелфинавир.

- Ингибиторы интегразы – ралтегравир [78].

Для препаратов с умеренным генетическим барьером необходимы несколько мутаций для формирования резистентности:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) – аналоги тимидина, абакавир, тенофовир, диданозин.
- Небустированные ингибиторы протеазы (ИП).

Для формирования резистентности к препаратам с высоким генетическим барьером необходимо большое количество мутаций, возникающие последовательно:

- бустированные ритонавиром ингибиторы протеазы – даруновир, типрановир [78].

Среди наиболее частых причин повышения уровня РНК ВИЧ является перерыв в приеме препаратов (28-40%) [24].

В литературе сформулировано множество определений термина приверженности, но все они в основном сводятся к следующему:

- пациент принимает рекомендованные ему препараты вовремя;
- принимает препараты в рекомендованных дозах;
- соблюдает рекомендации по диете [12].

На практике приверженность лечению – количественная величина, отражающая поведение человека по отношению к приему лекарственных средств. Ее значение может варьировать от 0%, когда не принята ни одна доза препарата, до >100, когда было принято большее количество препаратов, чем было рекомендовано [11, 10, 1, 174, 136].

Неприверженность терапии может проявляться несоблюдением режима приема, самовольным снижением дозы, либо прекращением приема препаратов и т.д. [1].

Что касается ВИЧ-инфицированных детей, то приверженность АРТ зависит также от взрослых, которые осуществляют уход.

В 2011-2013 гг. проводилось исследование по поводу раннего начала лечения детей (до 2-х лет) в Западной Африке. 48% детей не получили должного лечения из-за страха стигматизации со стороны отца ребенка [122]. Таким образом, необходимо привлекать к лечению детей обоих родителей для достижения положительных результатов. Также Beyene G.A. et al, 2018 г., сообщают о низкой вовлеченности отцов детей в профилактику перинатальной передачи ВИЧ-инфекции [101].

Определить уровень приверженности АРТ количественно можно путем расчета соотношения принятых доз препарата к количеству назначенных, выраженного в процентах.

Таким образом, в зависимости от количества принятых доз препарата приверженность может быть выражена в процентном исчислении от нулевой (не принято ни одной дозы) до 100%-ой и более, когда пациент принимает больше доз, чем назначено врачом, и определяется по следующей формуле [1]:

$$\text{уровень приверженности} = B / A \times 100\%, \text{ где}$$

A – количество доз, которые необходимо принять за определенный период, обычно – месяц;

B – количество фактически принятых за этот период доз препарата.

При лечении ВИЧ-инфекции в реальной жизни сложно достичь стопроцентной приверженности. В случае других инфекций достижение 80 % приверженности уже можно отнести к хорошему результату. Но что касается ВИЧ-инфекции, эффективное лечение предполагает прием не менее 95% доз препарата [1, 12, 140].

ВОЗ предлагает следующую градацию:

- хороший уровень приверженности – $\geq 95\%$;
- средний уровень приверженности – 85–94%;
- низкий уровень приверженности – $\leq 85\%$ [62].

Однако оценка приверженности методом подсчета не является объективным методом, так как предоставленные сведения не могут гарантировать, что все дозы препарата были приняты или приняты вовремя. Также не представляется возможным оценить ситуации с потерянными таблетками, а также ситуаций с искусственным повышением показателей приверженности [1, 9].

Основные критерии оценки приверженности АРТ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Основные критерии оценки приверженности АРТ [1, 86]

Критерии приверженности	Высокая приверженность	Умеренная приверженность	Низкая приверженность
Доля приема предписанных врачом доз	95% и >	80-94%	79% и <
Число пропущенных разовых доз в месяц при приеме 2 раза в сутки	< 3-х или 1 день	3-10 доз или от 1,5 до 5 дней	> 10 доз или 5,5 и > дней
Ежедневный прием препаратов в месяц составляет	29 и > дней	25-28,5 дней	24,5 дней и менее
Прием четко в установленное время с колебаниями	До 30 минут	В пределах 2х часов	> 2х часов
Прием препаратов в соответствии с указанным пищевым режимом	Постоянно	Иногда не осуществляется	Чаще не осуществляется
Пропуски без уважительной причины	Отсутствуют	Единичные	Частые
Психологическая установка на приверженность	Есть	Не занимает активную позицию, но согласен с врачом	Нет

Бикмухаметов Д.А., 2007, считает приверженность лечению основным фактором эффективности АРТ. Автор изучил 105 пациентов, получавших ВААРТ, из них приверженными лечению были только 68,6% больных [14]. Показано, что на приверженность АРТ влияют психологические особенности пациента: депрессия, гипермания, невротический профиль личности [4].

В 2007 году Nachega J.B. et al., приводили данные, подтверждающие наличие прямо пропорциональной зависимости между уровнем приверженности НИОТ и вирусологическим эффектом [173].

В 2009 году эта же группа авторов проводила исследование среди подростков Южной Африки, инфицированных не перинатально. Оценивалась приверженность лечению по сравнению со взрослыми. Подростки имели более низкие показатели приверженности терапии и, следовательно, более низкие показатели вирусологического и иммунного ответа [174]. В этой же статье автор ссылается на исследование, проведенное Belzer M.E. et al. в 1999 году [99]. Автор исследовал 31 подростка, 61% из которых имели приверженность >90 % за последние 90 дней. Основной причиной несоблюдения режима являлась высокая лекарственная нагрузка [99].

Murphy D.A. et al., в своем исследовании, опубликованном в 2005 году, отмечает, что подростки, находящиеся на «продвинутых» стадиях склонны к меньшей приверженности, чем подростки на более ранних стадиях заболевания. Неспособность поддерживать долгосрочную приверженность чаще связывалась с более молодым возрастом и депрессией [169].

Некоторыми авторами также отмечается связь уровня приверженности у взрослых с количеством назначенных таблеток, чем больше таблеток, тем ниже приверженность [86].

В 2005 году было опубликовано исследование Harrigan P.R. et al. [143]. 1191 наивных пациента были разделены на группы: 74,3% (885 человек) ВААРТ с ИП, из них получали следующие препараты: индинавир 75,9% (672 пациентов), нелфинавир – 11,9% (105), саквинавир – 8,5% (75), ритонавир – 3,7 % (33). 25,7% (306 человек) получали ВААРТ с ННИОТ, из них:

невирапин – 94, 1% (288), эфавиренз – 2,6% (8), делавирдин – 3,3% (10). Исследование длилось на протяжении 30 мес. За это время мутации были выявлены у 298 пациентов (25%). Чаще резистентность выявлялась к ЗТС – 68,5% (204 человек), к ННИОТ – 40,3% (120 человек), к НИОТ- 32,9% (98), к ИП – 22, 8% (68). Медианное время резистентности составляло 8,2 месяца. Множественная резистентность была выявлена у 135 человек. Среди лиц, у которых множественная резистентность была выявлена, медиана времени до возникновения множественной резистентности составила 12,3 месяца. У 671 (56,3%) испытуемых приверженность была в пределах 95%. Приверженность от 80-90% ассоциировалась с самым высоким риском обнаружения резистентности. Отмечается связь развития резистентности с исходным уровнем РНК ВИЧ. Вероятнее связано с неполным подавлением вируса у лиц с исходно высоким уровнем РНК ВИЧ и первичной мутацией. [143].

Bircher R.E. et al., 2020, отмечено, что в некоторых случаях может наблюдаться отказ от лечения препаратами на основе ингибитора интегразы, как взрослых, так и детей [102].

Лечение детей и подростков сопряжено с рядом проблем, включая сложность дозирования АРТ, необходимостью корректировки доз по мере роста детей, что может быть затруднительно, при отсутствии педиатрических форм выпуска [5, 81]. Также на эффективность лечения детей может сказываться отсутствие родителей и, соответственно, наличие опекуна, нахождение ребенка в социальном учреждении или интернате [27]. Кроме этого может сказываться сам процесс взросления (переход к подростковому возрасту) [109, 136]. Стигматизация, боязнь разоблачения и стресс влияют на ВИЧ - позитивных людей, заставляя отказываться от лечения. Таким образом, подростки в данной ситуации оказываются менее защищенными, учитывая психологические особенности данной возрастной группы [152]. Отсутствие приверженности и адекватного оказания психологической поддержки детям и подросткам является основной причиной потери контроля над ВИЧ-инфекцией в данном возрасте [44, 133].

В декабре 2019 г. были опубликованы новые результаты из исследования EPIC4 (CTN 281), согласно которым только 73% канадских детей достигли устойчивой вирусной супрессии в течение 3-х лет и 58% в течение 5 лет [150]. Несмотря на то, что они являются гражданами достаточно обеспеченной страны с развитым здравоохранением, результаты не соответствуют третьей цели ЮНЭЙДС 90-90-90, которая направлена на то, чтобы 90% людей на АРТ достигли вирусного подавления [90, 128]. Среднее время достижения неопределяемых результатов составляло около 1 года, время увеличивалось при начале терапии после 5 лет. Аналогичные данные были получены в странах с низким и средним уровнем дохода. Эти выводы свидетельствуют о том, что остающиеся барьеры, с которыми сталкиваются дети, являются универсальными в разных странах и не связаны с уровнем дохода или системой здравоохранения [150].

Таким образом, проблема эффективности терапии ВИЧ-инфекции активно обсуждается отечественными и зарубежными авторами [29, 40, 42, 1, 20, 43, 15, 8, 35, 32, 189, 156, 138, 200, 120, 119].

Однако, многие вопросы, касающиеся приверженности лечению, развития резистентности вируса к АРТ требуют дополнительных исследований.

Это и послужило основой настоящей диссертации.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (ГБУЗ СОКЦ СПИД, главный врач, к.м.н. О.Э. Чернова) – клинической базе кафедры детских инфекций в период с 2016 по 2019 гг.

Объектом исследования послужили дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией, рожденные в период с 2000 по 2016 гг. В исследование были включены 108 детей. Все пациенты постоянно наблюдались и получали лечение на базе ГБУЗ СОКЦ СПИД.

Для решения поставленных задач были выделены 3 группы пациентов.

В I группу (основная группа) включены ВИЧ-инфицированные дети с эффективной антиретровирусной терапией (АРТ) (n=44). Все пациенты в данной группе получали АРТ и имели доказанный вирусологический, иммунологический и клинический эффект от терапии.

II группу (группа сравнения 1) составили ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРТ, но не достигшие эффективности лечения по причине неприверженности терапии (n=27).

В III группу (группа сравнения 2) вошли ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРТ, но имеющие доказанную резистентность хотя бы к одному из получаемых антиретровирусных препаратов (n=37).

Критерии включения пациентов в I группу:

- стаж АРТ более 3-х лет;
- наличие вирусологической, иммунологической и клинической эффективности антиретровирусной терапии;
- уровень РНК ВИЧ в крови <50 коп РНК/мл на момент включения в клиническое наблюдение и на протяжении более 3-х лет;

- регулярное наблюдение и обследование в центре СПИД;
- предполагаемая высокая приверженность к АРТ ($\geq 95\%$);
- добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии исключения из группы:

- наличие уровня РНК ВИЧ >1000 коп (в двух и более последовательных исследованиях), после достижения неопределяемого уровня;
- отказ родителей (законных представителей) от исследования.

Критерии включения пациентов во II группу:

- стаж АРТ более 3-х лет;
- предполагаемая низкая приверженность к АРТ ($\leq 85\%$);
- отсутствие доказанной резистентности к хотя бы одному из получаемых препаратов схемы;
- добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии исключения из группы:

- обнаружение резистентности к хотя бы одному из получаемых препаратов схемы;
- отказ родителей (законных представителей) от исследования.

Критерии включения пациентов в III группу:

- стаж АРТ более 3-х лет;
- предполагаемая высокая приверженность к АРТ ($\geq 95\%$);
- наличие доказанной резистентности к хотя бы одному из получаемых препаратов схемы;
- добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии исключения из группы:

- отказ родителей (законных представителей) от исследования.

Дизайн исследования представлен на рис. 2, 3.



Рис. 2. Дизайн исследования



Рис.3 Дизайн (методы исследования)

2.2 Общая характеристика детей обследуемых групп

Все данные проанализированы при проспективном наблюдении лично автором. Распределение детей по полу представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов по полу

Пол	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p
мужской	16 (36,4%)	17 (63,0%)	23 (62,2%)	0,028*
женский	28 (63,6%)	10 (37,0%)	14 (37,8%)	

χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p < 0,05$

При ранжировании по полу в целом между группами были получены статистически значимые различия ($p=0,028$). Несколько преобладали мальчики: 51,9% (56 детей) по сравнению с девочками 48,1% (52 ребенка). Однако при изучении пациентов внутри каждой группы мы отметили, что среди детей с эффективностью терапии преобладал женский пол (63,6%) – рис. 4.

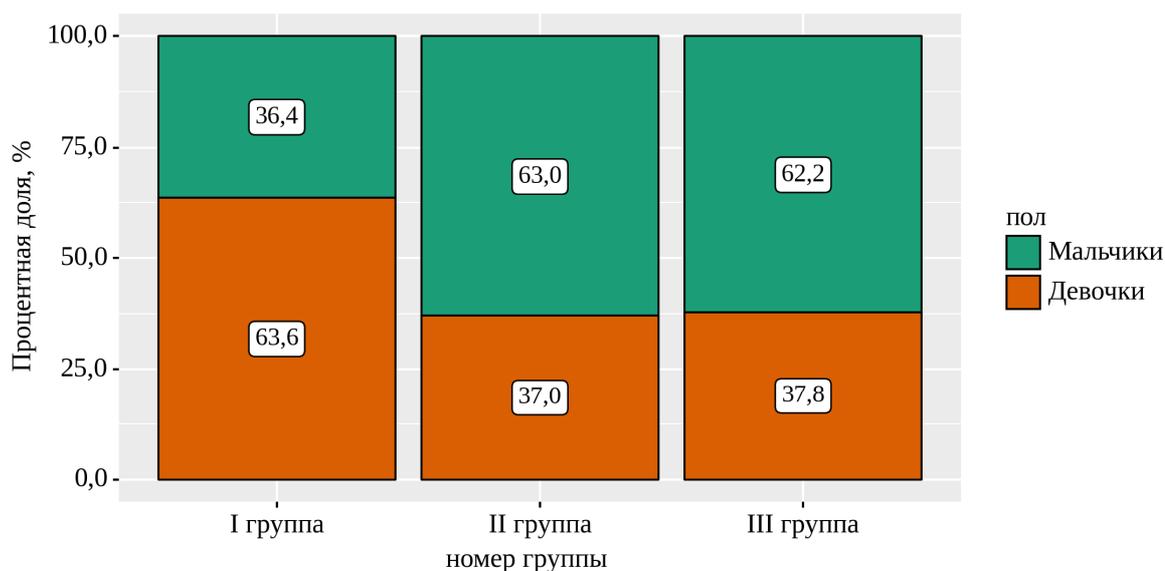


Рис. 4 Распределение по полу в исследуемых группах

В группах сравнения (неприверженность лечению и при развитии резистентности) – мужской пол (63,0% и 62,2% соответственно). Таким образом, можно отметить, что девочки имели большую эффективность лечения по сравнению с мальчиками. Несмотря на статистически значимые различия, между сопоставляемыми признаками определяется средняя связь ($V=0,257$).

Распределение изученных детей по возрасту на момент проведения исследования, выставления диагноза и старта АРТ представлен в таблице 5.

Таблица 5

Распределение пациентов по возрасту (мес.) в группах

Возраст пациентов (мес.)	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
На момент начала проведения исследования	59,5 (28,0; 83,0)	45,0 (14,0; 81,0)	74,0 (18,0; 122,0)	0,429
На момент выставления диагноза	24,0 (18,5; 33,8)	21,0 (14,5; 28,0)	21,0 (11,0; 29,0)	0,294
На момент старта АРТ	60,5 (28,0; 84,3)	47,0 (16,0; 82,0)	52,0 (17,0; 102,0)	0,655
Время нахождения на АРТ	99,0 (73,5; 121,0)	55,0 (50,5; 73,5)	60,0 (53,0; 97,0)	<0,001*
Время наблюдения (стаж заболевания)	130,0 (104,0; 151,0)	71,0 (55,0; 133,0)	106,0 (61,0; 153,0)	0,049*
Возраст на момент окончания исследования	163,0 (127,0; 182,0)	120,0 (71,5; 157,0)	153,0 (80,0; 184,0)	0,042*
Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при $p<0,05$				

Возраст пациентов на момент начала исследования достоверно не отличался между группами ($p=0,429$), несмотря на то, что медиана возраста для I группы (группа с эффективной АРТ) составила 59,5 мес. (ИКР 28,0-83,0), для II группы (группа неприверженных к АРТ) – 45,0 мес. (ИКР 14,0-81,0), для III группы (группа с наличием доказанной резистентности) – 74,0 мес. (ИКР 18,0-122,0).

Согласно Клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей», 2020 г., диагноз должен выставляться детям на первом году жизни [20].

В нашем исследовании мы наблюдаем несколько иную картину (рис. 5).

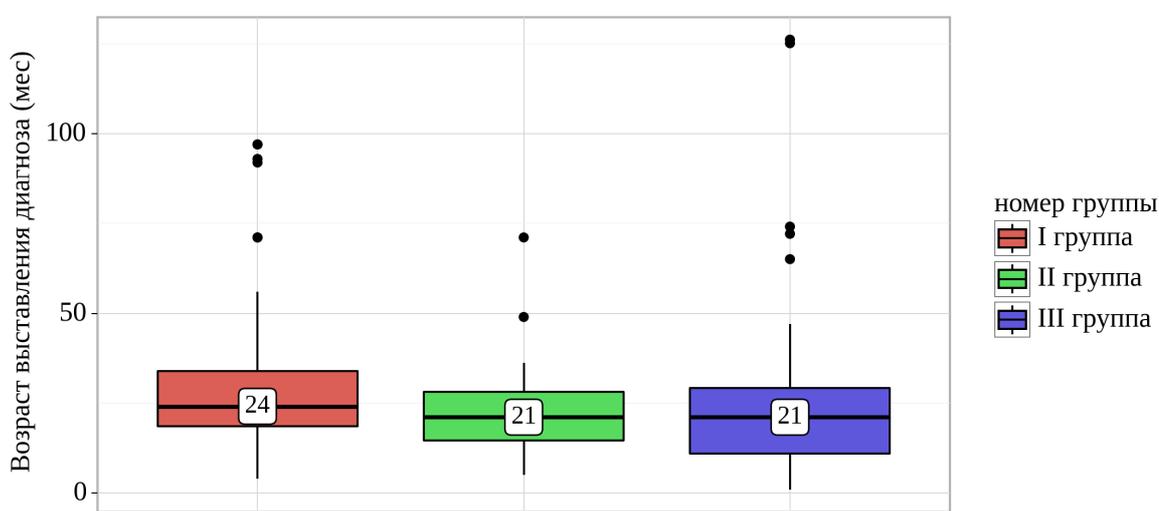


Рис. 5 Медиана возраста выставления диагноза в группах

Медиана возраста выставления диагноза для первой группы составила 24,0 мес. (ИКР 18,5-33,8), для второй группы – 21,0 мес. (ИКР 14,5-28,0), для третьей группы – 21,0 мес. (ИКР 11,0-29,0). Статистически значимых различий не получено ($p=0,294$).

Вероятней всего это связано с более поздним выставлением диагноза в 2000-х гг. на основании отрицательных результатов, полученных серологическим методом после 18 мес. Достаточно позднее выявление ВИЧ-инфекции у детей было связано с множеством факторов. Чаще всего имело место наличие серонегативного результата при обследовании матери ребенка

во время беременности; недооценка клинических проявлений и эпидемических показаний; а также уклонение беременной женщины и в последующем ребенка от обследования. Наши данные согласуются с мнением других исследователей [87]. Не смотря на ежегодное улучшение ранней диагностики ВИЧ-инфекции в РФ у значительного числа детей (27%) диагноз установлен старше 2-х лет [87].

Согласно Клиническим рекомендациям, 2017, 2020 идет тенденция начала АРТ незамедлительно после выставления диагноза [24, 25]. В наше исследование были включены дети, инициировавшие лечение не позднее октября 2016 года. Необходимо уточнить, что до 2016 года имели место другие рекомендации, когда для назначения лечения доктор ориентировался на сопоставление результатов уровней CD4+-лимфоцитов и РНК ВИЧ, клиническую стадию заболевания, наличествующую клинику и, конечно же, возраст ребенка [5].

Таким образом, в нашем исследовании были получены данные, характеризующие значимые различия между возрастом выставления диагноза и началом лечения: в I группе АРТ назначена в среднем на 36,5 мес. позже от момента выставления диагноза; во II группе – 26,0 мес.; в III группе – 31 мес. Медиана возраста начала АРТ для I группы составила 60,5 месяцев (ИКР 28,0-84,3), для II группы составила 47,0 месяцев (ИКР 16,0-84,3), для III группы 52,0 месяца (ИКР 17,0-102,0). Статистические различия между группами были несущественными ($p=0,655$).

Были проанализированы данные времени нахождения детей на АРТ за время наблюдения для каждой группы. Для группы с эффективной АРТ медиана составила 99,0 месяцев (ИКР от 73,5-121,0), для группы детей, неприверженных терапии – 55,0 месяцев (ИКР 50,5-73,5), для группы детей с доказанной резистентностью – 60,0 месяцев (ИКР 53,0-97,0). Наблюдаемые различия во времени нахождения на АРТ были статистически значимыми ($p<0,001$).

Используя тест Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons установили, что статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $p = 0,015$) наблюдаются при сравнении I со II группой и I с III группой, соответственно. При сравнении II и III группы статистически значимых различий не получено ($p = 0,268$).

Мы изучили социальный статус пациентов (таблица 6).

Таблица 6

Распределение детей сравниваемых групп по социальному признаку

Осуществление ухода за ребенком	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	Итог	p
Родитель	22 (50,0%)	18 (66,7%)	24 (64,9%)	64 (59,3%)	0,276
Опекун – родственник	13 (29,5%)	6 (22,2%)	12 (32,4%)	31 (28,7%)	
Опекун – не родственник	6 (13,6%)	2 (7,4%)	0	8 (7,4%)	
Государство	3 (6,8%)	1 (3,7%)	1(2,7%)	5 (4,6%)	
χ^2 Пирсона, df 3, * достоверность при $p < 0,05$					

Рассматривая исследуемые группы детей, мы предполагали, что не исключена взаимосвязь уровня приверженности лечению с тем, кто непосредственно осуществляет уход за ребенком. Так как уровень приверженности у детей напрямую зависит от «значимого» взрослого, родителя или опекуна. Среди изучаемых групп чаще всего осуществлял уход родитель или опекун – родственник. Совокупная доля которых составила для I группы 79,5%, для II группы 88,9%, для III группы 97,3%. Однако, статистически значимых различий не получено, $p = 0,276$.

Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции осуществляли в соответствии с Российской классификацией 2006 г. [71, 12].

Преобладали дети с 4 стадией (стадия вторичных заболеваний) (таблица 7, рис. 6).

Распределение групп по стадиям ВИЧ-инфекции на момент старта АРТ

Стадии ВИЧ-инфекции	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p (V Крамера)
3	1 (2,3%)	4 (14,8%)	1 (2,7%)	0,007* (0,286)
4А	41 (93,2%)	17 (63,0%)	24 (64,9%)	
4Б	2 (4,5%)	5 (18,5%)	11 (29,7%)	
4В	-	1 (3,7%)	1 (2,7%)	

χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p < 0,05$

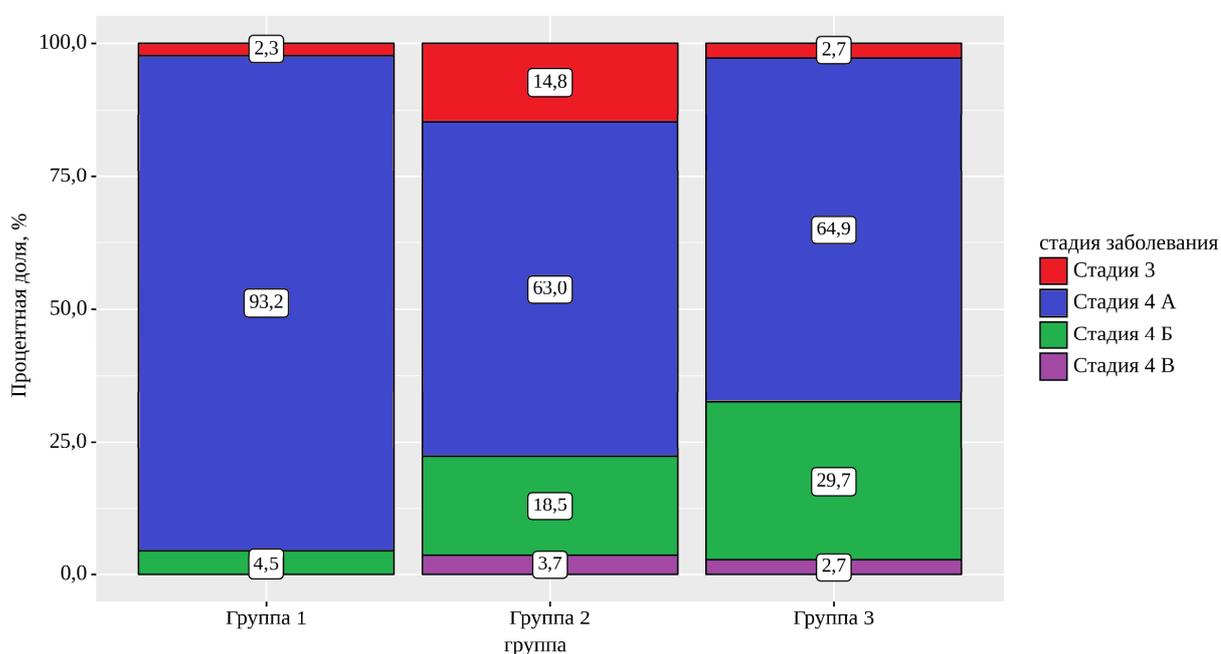


Рис.6 Распределение групп по стадиям ВИЧ-инфекции

Большая часть детей имела стадию вторичных заболеваний, поскольку у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией отмечено более быстрое прогрессирование болезни по сравнению со взрослыми пациентами [2, 21, 56, 182]. В связи с тем, что преобладала 4 стадия ВИЧ-инфекции, большинство пациентов имели выраженный или глубокий иммунодефицит на момент старта АРТ.

Согласно полученным данным на начало исследования все группы были однородными (таблица 8).

Исходные данные вирусологического и иммунного статуса в группах детей
на момент старта АРТ

Показатель	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	Всего (n=108)	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
РНК ВИЧ, коп/мл	200321 (60017;825503)	151154 (22434;771274)	146119 (49492;1,92e+6)	187907 (41062; 943179)	0,549
CD4+, %	17,5 (12,0; 22,0)	18,0 (14,0;22,0)	20,0 (11,8; 24,0)	18,0 (13,0;22,0)	0,871
CD4+, кЛ/мкл	499 (358; 984)	480 (259; 944)	480 (327; 920)	492 (303;946)	0,928
Возраст, мес.	60,5 (28,0; 84,3)	47,0 (16,0; 82,0)	52,0 (17,0; 102,0)	52,0 (19,5; 89,0)	0,655

2.3 Методы исследования

Все изученные дети обследованы согласно стандарту оказания специализированной помощи для детей с ВИЧ-инфекцией, утвержденному приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1512н [61]. Мы использовали общеклинические, биохимические, иммунологические и молекулярные методы. Все исследования проводили пациентам в динамике (n=108). Для обследования у детей была взята венозная кровь.

- **Общеклинические исследования** проведены с помощью гематологического анализатора «МЕК» модель 8222 К, (NIHON KONDEN) и Mindray BC-5300 (MINDRAY). Оценивали следующие показатели: уровень гемоглобина (г/л), эритроцитов ($10^{12}/л$), лейкоцитов ($10^9/л$), нейтрофилов палочкоядерных (%), нейтрофилов сегментоядерных (%), лимфоцитов (%), моноцитов (%), эозинофилов (%), тромбоцитов ($10^9/л$).

- **Биохимические исследования** осуществлены на автоматическом биохимическом анализаторе Сапфир 400 с ионоселективным модулем ISE,

(HIROS ELECTRONIC «SYSTEMS»), а также анализаторе автоматическом биохимическом «Rx Imola», (RANDOX). Оценивали показатели: АЛТ(Ед/л), АСТ(Ед/л), общий белок (г/л), щелочную фосфатазу (Ед/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), билирубин (мкмоль/л) и др.

- **Иммунологические исследования** проведены с помощью цитофлюориметра проточного для клинической лабораторной диагностики *in vitro* BD FACS (Cantro II Becton Dickinson (США)) и проточного цитометра Navios, (Beckman Coulter). Определяли основной показатель для ВИЧ-инфицированных, характеризующий степень иммуносупрессии, CD4+-лимфоциты (% и кл/мкл), а также уровень CD8+-лимфоцитов (% и кл/мкл) и иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+).

- **Молекулярные исследования** применялись для определения уровня РНК ВИЧ методом ПЦР. С этой целью использовали прибор для преаналитической подготовки образцов «Cobas p 630» (Roche), прибор для преаналитической подготовки ПЦР-анализов «CobasAmpliPrer», (Roche), прибор для проведения полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени «Rotor-Gene 6000», (Corbett Research), станция автоматическая для пробоподготовки и выделения нуклеиновых кислот и белков «QIA Symphony SP» производства QIAGEN (Германия), автоматический пробоподготовщик «m 2000sp» для преаналитической подготовки ПЦР - анализов в режиме реального времени, термоциклер «CFX96 Real Time System» (BioRad), термоциклер «m 2000rt» (Abbott) для амплификации и детекции результатов ПЦР в режиме реального времени, анализатор «Cobas TaqMan» (Roche). Использовали тест системы «Abbott Real-Time HIV-1» «Roche HIV-1», «АмплиСенс ВИЧ-монитор-FRT», «Реал Бест РНК ВИЧ количественный».

Для каждой тест системы производитель определяет свой линейный диапазон в зависимости от объема биоматериала (результаты представлены в таблице 9).

Линейный диапазон тест-систем для определения уровня РНК ВИЧ
(ВИЧ-1) методом ПЦР

Наименование тест системы	Объем биоматериала	Линейный диапазон
«АмплиСенс ВИЧ-монитор-FRT», производитель ФГБУН «Центральный научно- исследовательский институт эпидемиологии», Россия	100 мкл	<500 коп - >10 ⁶ коп
	200 мкл	<250 коп - >10 ⁶ коп
	1 мл	<50 коп - >10 ⁶ коп
«Реал Бест РНК ВИЧ количественный», АО «Вектор- Бест», Россия	100 мкл	<500 коп - >10 ⁹ коп
	1 мл	<150 коп - >10 ⁶ коп
«Abbott Real-Time HIV-1», производитель Abbott Molecular Inc., США	200 мкл	<150 коп - >10 ⁶ коп
	500 мкл	<75 коп - >10 ⁶ коп
	1 мл	<40 коп - >10 ⁶ коп
«Roche HIV-1», Genetic Engineering Technology, Inc., США	800 мкл	<20 коп - >10 ⁶ коп

Исследование проведено всем пациентам в динамике (n=108).

Анализ на резистентность ВИЧ проводили с помощью системы генотипирования, применялась тест-система ViroSeq HIV-1 Genotyping System v2.0 Abbott, анализатор Applied Biosystems 3500 Hitachi. Исследование было проведено по показаниям (всем детям II и III групп, n=77). Для анализа мутаций использовали программу интерпретации мутаций Стенфордского университета (Stanford Database) [212].

Оценена относительная приверженность каждого ребенка на основании имеющихся данных о выданных препаратах.

Были проанализированы лабораторные показатели в среднем за 9,6 (5,8; 15,7) лет наблюдения (3–18 лет). Для этого исследования были отобраны данные в следующие временные отрезки, с привязкой к инициации АРТ:

перед началом АРТ, 4-8 недель после начала АРТ, 6 месяцев после начала АРТ, 12 месяцев после начала АРТ, 18 месяцев после начала АРТ, 24 месяца после начала АРТ, 36 месяцев после начала АРТ.

Методы статистического анализа

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 версия (USA) и Jamovi 1.1.9.0, StatTech v.2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Статистически значимым различием между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий

Манна-Уитни. Для оценки зависимых совокупностей использовался (исследуемых в разное время) применялся критерий Уилкоксона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при отсутствии равенства дисперсий применялся критерий Уэлча.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения (в случае обнаружения статистически значимых различий между группами) – с помощью критерия Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (Dwass–Steel–Critchlow–Fligner pairwise comparisons, DSCF).

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Оценка силы связи между номинальными данными проводилась с помощью критерия V Крамера (таблица 10).

Таблица 10

Интерпретация значения критерия V Крамера

Значения критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1-<0,2	Слабая
0,2-<0,4	Средняя
0,4-<0,6	Относительно слабая
0,6-<0,8	Сильная
0,8-<1,0	Очень сильная

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального) и коэффициента Пирсона при нормальном распределении.

Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой (таблица 11).

Таблица 11

Интерпретация коэффициента корреляции по шкале

Значения коэффициента корреляции	Теснота связи
< 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной линейной регрессии. Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе.

Для определения предикторов неэффективности АРТ на основе изучения анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических и вирусологических критериев, был использован метод Байеса-Вальда-Гублера.

Информативность предложенного способа разработки прогностических критериев, влияющих на эффективность терапии оценивали тремя критериями – чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью [46].

При этом возможны следующие исходы:

А – истинно положительный результат – наличие заболевания совпадает с положительным результатом;

В – ложно положительный результат – интерпретация «положительный» отмечается лиц с неподтвержденным диагнозом;

С – ложно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с подтвержденным диагнозом;

Д – истинно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с неподтвержденным диагнозом.

Рассчитывали показатели:

Чувствительность (sensitivity, S_e) – это вероятность позитивного ответа у лиц с подтвержденным диагнозом заболевания:

$$S_e = \frac{\text{истинно положительные результаты}}{\text{лица с подтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Чувствительность метода показывает долю больных, у которых исследование даст позитивный результат. Чем выше чувствительность метода, тем он более эффективен.

Специфичность (specificity, S_p) – это вероятность отрицательных результатов у лиц с неподтвержденным диагнозом:

$$S_p = \frac{\text{истинно отрицательные результаты}}{\text{лица с неподтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Специфичность метода определяет долю лиц с неподтвержденным диагнозом заболевания. Чем выше специфичность метода, тем он более эффективен.

Диагностическая точность метода (A_c) – отношение всех истинных результатов (положительных и отрицательных) ко всем изученным пациентам:

$$A_c = \frac{\text{истинные результаты}}{\text{все обследованные лица}} \times 100\%$$

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. Клиническое течение ВИЧ-инфекции у детей.

Иммунологическая и вирусологическая эффективность АРТ в зависимости от периода наблюдения

3.1 Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей Самарского региона

У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией заболевание характеризуется быстрым прогрессированием болезни, 94,4% изученных пациентов (n=102) наблюдались с 4 стадией.

Клиническими особенностями ВИЧ-инфекции у детей было наличие ВИЧ-ассоциированных синдромов: персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ), выявленной в 27,3% у пациентов I группы, 63,0% – II и 56,8% – III ($p=0,016$); отставания в физическом развитии и дефицита веса: 27,3%, 22,2% и 18,9% соответственно ($p=0,426$). Наши данные согласуются с исследованиями других авторов, которые нередко отмечают, что вышеуказанные синдромы являются основным клиническим проявлением перинатальной ВИЧ-инфекции [19, 73].

Таким образом, основным проявлением ВИЧ-инфекции у детей изученных групп был лимфопролиферативный синдром, проявляющийся ПГЛ у 46,3%, при этом частота наблюдения у детей I группы была в 2,3 раза реже по сравнению со II группой и в 2,1 раз реже по сравнению с III группой. Между сопоставляемыми признаками отмечается средняя связь ($V=0,269$).

У детей, имеющих высокую эффективность АРТ частота ПГЛ значительно меньше (более чем в 2 раза). Лимфаденопатия является одним из ранних синдромов ВИЧ-инфекции у детей и характеризуется стойким (3 и более месяцев), не связанным с воспалительным процессом увеличением одного или более периферических лимфатических узлов в двух группах или

билатерально в одной группе. У пациентов были выявлены увеличенные (более 0,5 см) лимфатические узлы: чаще лимфоузлы шейной группы, а также подчелюстные, подмышечные и паховые.

Другим важным симптомом была задержка физического развития. По мнению ряда авторов, низкий вес при рождении является важным критерием инфицированности [50, 23, 64, 76]. Существуют публикации, свидетельствующие о том, что вертикально инфицированные дети имеют более низкий вес и рост при рождении в сравнении с неинфицированными ВИЧ. Также считается, что по мере взросления различия сохраняются и даже могут становиться более выраженными [167, 177].

Вес и рост при рождении изученных пациентов представлены на рисунках 7 и 8.

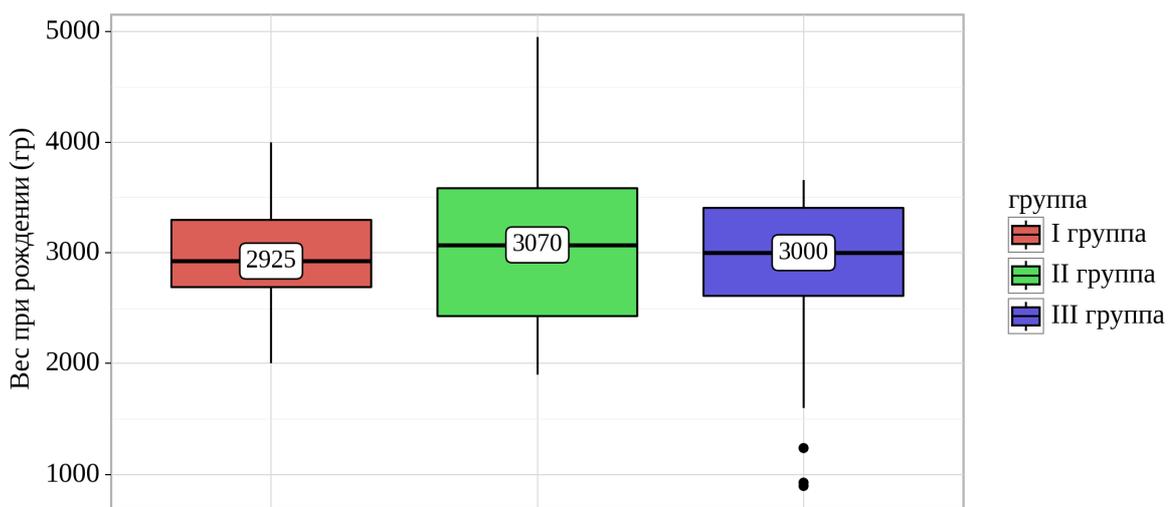


Рис.7 Вес при рождении (p=0,855).

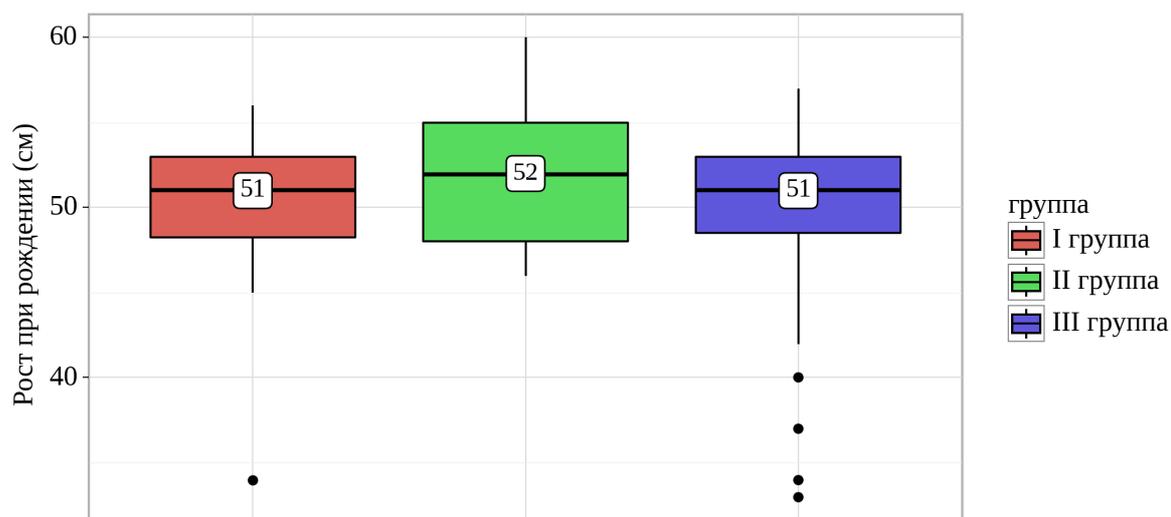


Рис. 8 Рост при рождении ($p=0,352$).

Сравнительный анализ росто-весовых показателей новорожденных как основных показателей физического развития детей показали отсутствие достоверных различий между группами. Медиана веса для I группы - 2925 г, для II группы - 3070 г, для III группа - 3000 г, $p=0,855$ (метод: критерий Kruskal-Wallis). Медиана роста для I и III группы - 51 см, для II группы - 52 см, $p=0,352$ (метод: критерий Kruskal-Wallis).

Также стоит обратить внимание на такую категорию, как заболевания центральной нервной системы. В РФ достаточно распространен диагноз «Перинатальная патология ЦНС» (ППЦНС). Дети из нашего исследования не были исключением. В нашем исследовании мы не касались стороны правомерности выставления подобного диагноза. Данный «диагноз» присутствовал у каждого из исследуемых детей, причем у многих продолжает оставаться и в старшем возрасте при очередном обследовании у невропатолога. В своем исследовании мы решили оценить только крайние проявления данного состояния: задержку психического развития и умственную отсталость. По сведениям зарубежных авторов, у значительной части ВИЧ-инфицированных детей наблюдается умеренная или серьезная задержка умственного, двигательного и языкового развития [92, 201]. В

Соединенных Штатах ВИЧ-энцефалопатия встречалась у 35-50% детей, больных СПИДом до эры ВААРТ [180].

В нашем исследовании мы получили следующие данные: в I группе 13,6 % имели отклонения в психическом развитии, во II и III группе – 22,2% и 21,6% соответственно (в совокупной доле). Статистически значимых различий не получено ($p=0,079$). Стоит обратить внимание, что умственная отсталость в группе с эффективной АРТ не зафиксирована, в то время как для группы детей, имеющих неуспех АРТ, было 3,7% и 13,5% для II и III группы соответственно. На наш взгляд, это достаточно значимые различия, хотя статистически не доказаны, нельзя исключить, что причина этому небольшая выборка.

Проанализировав эту группу детей с психическими отклонениями, мы выявили, что 85% пациентов – мальчики. У 80% детей отсутствовал первый этап профилактики перинатальной передачи вируса, у 30% не было проведено 2-го этапа, 20% не получали всех 3-х этапов. Медиана возраста на момент старта для детей с задержкой психического развития 36,5 месяцев (ИКР 21,3-75,8), для детей из группы с подтвержденной умственной отсталостью 50 месяцев (ИКР 22,8-57,8). Но медиана возраста старта АРТ для всех остальных детей, не имеющих подтвержденные психические отклонения, составил 59,5 месяцев (ИКР 19,5-92,3). Данный результат не был ожидаемым. В литературе имеются упоминания, что возраст начала АРТ находится в прямой корреляционной зависимости с когнитивными расстройствами [155]. Мы не можем исключить, что такая разница в результатах связана с маленькой выборкой, а также отсутствия стандартизированного подхода в диагностике данных состояний для всех детей из исследуемых групп.

Основные клинические проявления ВИЧ-инфекции представлены в таблице 12.

Клиническая характеристика детей в изучаемых группах

Заболевание, состояние	I группа (n=44)	II группа (n=27)	III группа (n=37)	p (V Крамера)
Лимфопролиферативный синдром				
ПГЛ	12 (27,3%)	17 (63,0%)	21 (56,8%)	0,016* (0,269)
Лимфаденит	1 (2,3%)	0	0	
Лимфаденит с абсцедированием	4 (9,1%)	0	0	
Отсутствие признака	27 (61,3%)	10 (37,0%)	16 (43,2%)	
Физическое развитие				
Дефицит веса	3 (6,8%)	4 (14,8%)	3 (8,1%)	0,426 (0,134)
Задержка физического развития	9 (20,5%)	2 (7,4%)	4 (10,8%)	
Отсутствие признака	32 (72,7%)	21 (77,8%)	30 (81,1%)	
Заболевания ЦНС				
ЗПР	6 (13,6%)	5 (18,5%)	3 (8,1%)	0,079 (0,197)
УО	0	1 (3,7%)	5 (13,5%)	
Отсутствие признака	38 (86,4%)	21 (77,8%)	29 (78,4%)	
Кожные заболевания				
бактериальной этиологии	4 (9,1%)	4 (14,8%)	0	0,081 (0,196)
вирусной этиологии	4 (9,1%)	6 (22,2%)	8 (21,6%)	
Отсутствие признака	36 (81,8%)	17 (67,0%)	29 (78,4%)	
Заболевания слизистой рта				
бактериальной этиологии	2 (4,5%)	1 (3,7%)	0	0,001* (0,317)
грибковой этиологии	9 (20,5%)	18 (66,7%)	13 (35,1%)	
смешанной этиологии	5 (11,4%)	1 (3,7%)	0	
Отсутствие признака	28 (63,6%)	7 (25,9%)	24 (64,9%)	
χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Сопутствующие инфекционные заболевания клинически определены у большинства детей, чаще проявлялись в виде поражения кожных покровов бактериальной и вирусной этиологии: 18,2% у пациентов I группы, 37,0% – II и 21,6% – III ($p=0,081$); а также поражения слизистых оболочек: 36,4%, 74,1% и 35,1% соответственно ($p=0,001$). Так, заболевания слизистой ротовой

полости грибковой этиологии чаще встречались во II группе (неприверженных терапии) – 66,7%, в сравнении с I (20,5%) и III группой (35,1%), $p=0,001$. Между сопоставляемыми признаками отмечается средняя связь ($V=0,317$). Интересен тот факт, что поражения слизистых оболочек отмечены в 1,9 раз чаще, чем заболевания кожных покровов.

Анализируя данные по перенесенным заболеваниям у ВИЧ-инфицированных детей из 3-х групп выявлено, что достоверные различия обнаруживаются только при заболеваниях слизистой оболочки ($p=0,001$) и лимфатических узлов ($p=0,016$).

Нами определена высокая частота вторичных заболеваний, подтвержденных лабораторными исследованиями (таблица 13).

Таблица 13

Вторичные заболевания при ВИЧ-инфекции, подтвержденные лабораторно

Заболевание, состояние	I группа (n=44)	II группа (n=27)	III группа (n=37)	p (V Крамера)
ВПГ	35 (79,5%)	19 (70,4%)	21 (56,8%)	0,085 (0,214)
ЦМВ	34 (77,3%)	17 (63,0%)	24 (64,9%)	0,339 (0,142)
ВЭБ	4 (9,1%)	3 (11,1%)	6 (16,2%)	0,609 (0,096)
ТОХО	2 (4,5%)	4 (14,8%)	2 (5,4%)	0,234 (0,164)
ХГС	6 (13,6%)	1 (3,7%)	4 (10,8%)	0,401 (0,130)
ТБС	1 (2,3%)	3 (11,1%)	3 (8,1%)	0,301 (0,149)

χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p<0,05$

Как видно из таблицы 11 и рис. 9 наличие вторичных инфекций характерно для каждой группы. Практически каждый ребенок имел данное заболевание. Вторичная патология была представлена ХГС – 6,5% ($p=0,130$); оппортунистическими инфекциями герпесвирусной группы: ВПГ – 69,4% ($p=0,214$), ЦМВ – 69,4% ($p=0,142$), ВЭБ – 12,0% ($p=0,096$), а также ТОХО –

7,4% ($p=0,164$) и ТБС – 6,5% ($p=0,149$). Частота выявленной патологии значимо и достоверно не отличалась между группами ($p>0,05$).

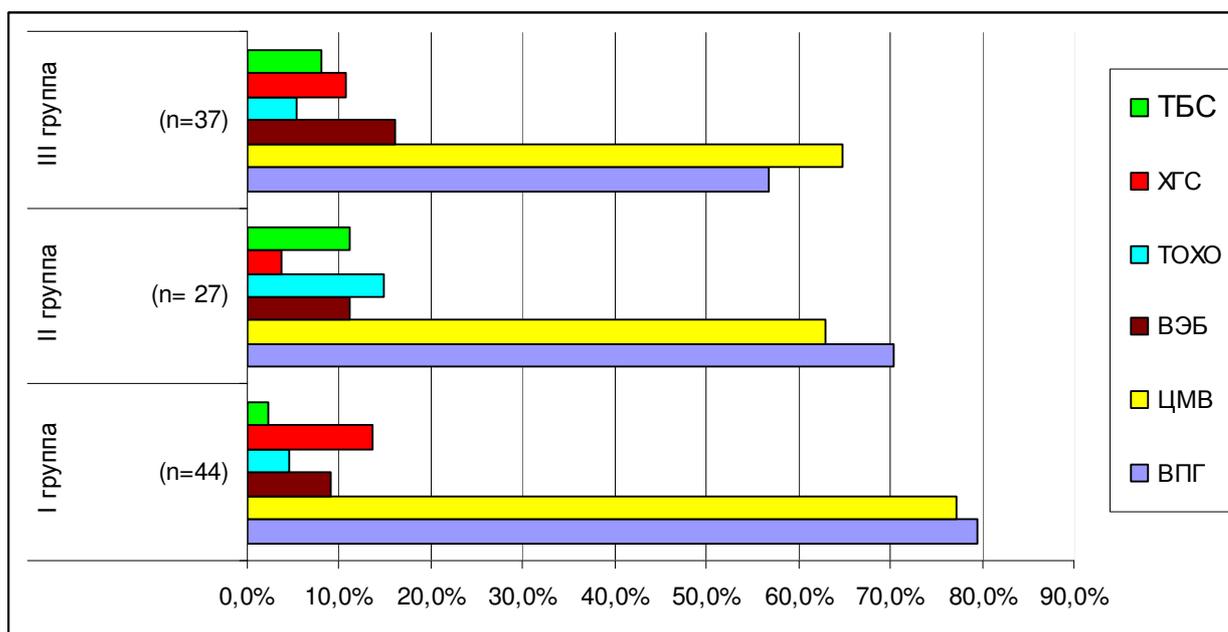


Рис. 9 Сравнительная частота вторичных инфекций в исследуемых группах

Стоит обратить внимание на заболеваемость туберкулезом (туберкулез легких и внутригрудных лимфатических узлов). Частота встречаемости в группе с эффективной АРТ была ниже, чем во II и III группе (2,3%, против 11,1% и 8,1% соответственно), несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,301$). Вероятнее всего, по нашему мнению, это связано с уровнем CD4+-лимфоцитов.

Данные вторичные заболевания были подтверждены молекулярными методами диагностики (ПЦР – ХГС и оппортунистические инфекции); бактериологическим методом, проведением SPOT-теста в случае ТБС, при этом редко сопровождалось клиническими проявлениями.

Среди заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей преобладала рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей, это характерно для каждой группы. Данную группу заболеваний мы не учитывали, т.к. это было применимо для каждого ребенка в равной степени, вероятнее всего проблема

заключается в отсутствии универсального подхода в определении понятия «рецидивирующий». Частые простудные заболевания характерны для многих детей в разные периоды жизни, что касается ВИЧ-инфицированных детей, то вероятность возникновения инфекции верхних дыхательных путей должна быть несколько выше.

Пневмонии отмечены у пациентов на этапе выставления диагноза или являлись триггером для инициации АРТ. Данный диагноз выставлялся достаточно часто, что можно объяснить наличием иммунодефицитного состояния у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Так, в I группе пневмония выявлена в 36,4% случаев, во II и III группе – 29,6% и 54,1%, соответственно. Статистически значимых различий по этому заболеванию для 3-х групп не получены ($p=0,108$) (таблица 14).

Таблица 14

Сопутствующие заболевания у ВИЧ-инфицированных детей

Заболевание, состояние	I группа (n=44)	II группа (n=27)	III группа (n=37)	p (V Крамера)
Пневмония	16 (36,4%)	8 (29,6%)	20 (54,1%)	0,108 (0,203)
Сопутствующие онкологические заболевания	1 (2,3%)	0	1 (2,7%)	0,705
Ожирение	2 (4,5%)	1 (3,7%)	0	0,438 (0,124)
ЧАЗН	3 (6,8%)	0	1 (2,7%)	0,311 (0,147)
Гематологические нарушения				
Анемия	9 (20,4%)	6 (22,2%)	9 (24,3%)	0,267 (0,188)
Тромбоцитопения	5 (11,4%)	7 (26,0%)	10 (27,0%)	
Анемия+ тромбоцитопения	5 (11,4%)	5 (18,5%)	2 (5,4%)	
Отсутствие признака	25 (56,8%)	9 (33,3%)	16 (43,2%)	
χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p<0,05$				

Чаще других из сопутствующих заболеваний встречались гематологические нарушения: анемия, тромбоцитопения и сочетание анемии и тромбоцитопении (рис.10). Во II и III группе гематологические нарушения

отмечены несколько чаще, чем в I группе (66,7% и 56,7%, против 43,2%, соответственно, $p=0,267$). Нет однозначного ответа, связано ли это напрямую с патогенезом ВИЧ-инфекции, аутоиммунными процессами, воздействием антиретровирусной терапии, либо сопутствующими инфекциями [129, 111].

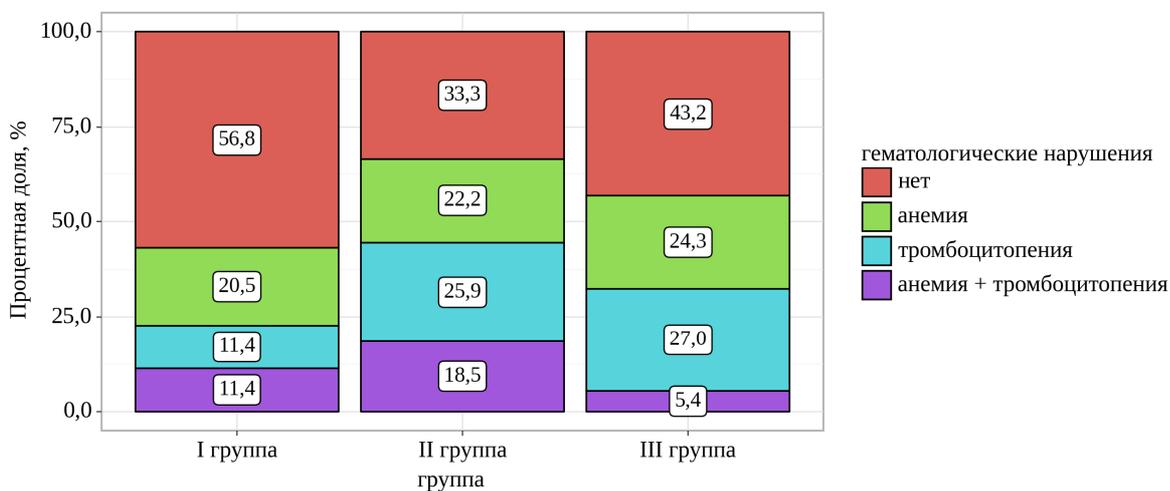


Рис. 10 Частота встречаемости гематологических нарушений в исследуемых группах

У изученных пациентов отмечалась высокая частота анемии – 20,5% ($n=9$) в I группе, 22,2% ($n=6$) во II и 24,3% ($n=9$) в III группе. Таким образом, АРТ, согласно нашим данным, мало влияет на частоту возникновения анемии. По мнению ряда авторов, при длительном применении АРТ (> 6–8 мес.) лечение способствует уменьшению выраженности анемии, а при более длительном использовании (>1,5 лет) – профилактике данного синдрома [28, 151].

Клинические проявления заболевания у детей были не специфичны и характеризовались жалобами на нарастающую общую слабость, повышенную утомляемость при незначительных физических нагрузках. Однако данные признаки не специфичны и могут быть связаны с другими причинами, в том числе сопутствующими оппортунистическими инфекциями и ХВГ. Анемический синдром характеризовался умеренной тахикардией, головокружениями, шумом в ушах, перепадами настроения.

Вторым по значимости гематологическим нарушением была тромбоцитопения, отмеченная у 11,4% пациентов I группы, 25,9% – II и 27,0% – III соответственно. Частота тромбоцитопении нарастала в группах детей с неэффективной АРТ в 2,3 и 2,4 раза соответственно.

У всех изученных детей были приобретенные тромбоцитопении вследствие повышенной деструкции тромбоцитов (герпесвирусные инфекции, ХВГ, первичная иммунная тромбоцитопения), а также вследствие нарушения продукции тромбоцитов (перенесенные инфекционные заболевания, болезни системы крови). Клинически заболевание чаще проявлялось геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы, кровотечения).

Учитывая, что данные гематологические проявления у ВИЧ-инфицированных встречаются достаточно часто, мы провели корреляционный анализ взаимосвязи уровня гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и лейкоцитов. Оценивали взаимосвязи показателей до начала АРТ и через 24 и 36 месяца от старта терапии.

В III группе наиболее тесные связи были выявлены между лимфоцитами и нейтрофилами. Так для наивных пациентов была выявлена обратная весьма высокая корреляционная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,936$, $p < 0,001$), схожие результаты были получены через 24 и 36 месяца после старта. Через 24 месяца после инициации лечения также весьма высокая обратная корреляция (коэффициент Пирсона $r = -0,921$, $p < 0,001$). Через 36 месяца после начала АРТ определялась обратная высокая корреляционная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,857$, $p < 0,001$). Во II группе так же, как и в III группе наиболее тесные связи были выявлены между лимфоцитами и нейтрофилами. При исследовании до старта АРТ определялась обратная высокая корреляционная связь (коэффициент Спирмена $\rho = -0,848$, $p < 0,001$). При исследовании через 36 месяца после начала терапии также имело место обратная высокая корреляционная связь (коэффициент Пирсона $r = -0,900$, $p < 0,001$). В I группе данная связь также имела обратную корреляцию с высокой теснотой связи ($r = -0,890$, $p < 0,001$), в

период 24 месяцев после начала терапии весьма высокая корреляционная связь ($r = -0,945$, $p < 0,001$).

В III группе была выявлена достаточно нетипичная взаимосвязь между уровнем гемоглобина до начала АРТ и количеством лимфоцитов и нейтрофилов (относительный показатель) через 24 месяца от момента начала терапии. Так с нейтрофилами корреляционная связь была прямой, значимой (коэффициент Пирсона $r = 0,521$, $p = 0,004$), с лимфоцитами связь обратная, значимая ($r = -0,502$, $p = 0,006$). В I группе корреляционная связь гемоглобина и лимфоцитов до начала АРТ носила обратный характер и имела значимую тесноту (коэффициент Пирсона $r = -0,538$, $p = 0,002$), в последующие периоды связь была умеренной. Относительно связи гемоглобина до начала терапии с нейтрофилами через 36 месяца от начала АРТ, аналогично III группе корреляционная связь была прямой, но была умеренной ($r = 0,372$, $p = 0,043$). Во второй группе подобные взаимосвязи не прослеживались.

Для II группы между уровнем лейкоцитов до начала АРТ и уровнем гемоглобина через 36 месяца от начала АРТ была обратная корреляционная связь умеренной тесноты (коэффициент Спирмена $\rho = -0,461$, $p = 0,0018$). В III и I группах данная связь не была статистически значимой.

В III группе отмечена прямая корреляционная связь умеренной тесноты между уровнем тромбоцитов и относительными значениями нейтрофилов, измеренных на этапе до начала АРТ (коэффициент Спирмена $\rho = 0,477$, $p = 0,020$). Во II группе корреляционная связь была обратной умеренной тесноты. Для нейтрофилов и тромбоцитов, измеренных через 36 месяца после начала терапии коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,470$, $p = 0,013$. Аналогичные данные были получены и для измерений в другие периоды. Для I группы корреляционная связь также была обратной умеренной тесноты ($r = -0,428$, $p = 0,012$).

В III группе между тромбоцитами и лимфоцитами до начала терапии – обратная корреляционная связь умеренной тесноты (коэффициент Спирмена $\rho = -0,478$, $p = 0,018$). Во II группе взаимосвязь между тромбоцитами и

лимфоцитами носила прямую корреляционную связь умеренной тесноты, коэффициент Пирсона $r=0,487$, $p=0,010$ для тромбоцитов и лимфоцитов, измеренных через 36 месяца от начала АРТ и $r=0,499$, $p=0,013$. В I группе, аналогично II группе, была выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты ($r=0,421$, $p=0,013$).

В III группе между тромбоцитами через 36 месяца от старта АРТ и уровнем лейкоцитов через 24 месяца выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты (коэффициент Спирмена $\rho=0,434$, $p=0,013$). В I группе отмечалась аналогичная связь (коэффициент Пирсона $r=0,430$, $p=0,011$) и была значимая теснота связи для данных показателей, измеренных в периоде 36 месяцев от начала АРТ ($r=0,560$, $p<0,001$). Для II группы подобная взаимосвязь была значимой, коэффициент Спирмена $\rho=0,570$, $p=0,006$ между лейкоцитами и тромбоцитами, измеренные через 24 месяца после начала терапии.

Также мы провели корреляционный анализ связи уровня CD4+-лимфоцитов, ВН, Нв, Тг, измеренных в те же периоды (до старта АРТ, через 24 и 36 месяцев от начала терапии). В I группе были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) до старта АРТ с тромбоцитами через 36 месяцев после начала АРТ ($\rho=0,500$, $p=0,004$), а также CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) с тромбоцитами через 24 месяца от начала АРТ и с тромбоцитами через 36 месяцев от старта терапии ($\rho=0,484$, $p=0,008$ и $\rho=0,345$, $p=0,045$ соответственно). Выявленные связи имели умеренную тесноту. Для II группы прямая корреляционная связь CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) до старта АРТ с тромбоцитами через 24 месяца после начала АРТ имела заметную тесноту ($\rho=0,531$, $p=0,012$) АРТ, а с тромбоцитами через 36 месяцев от старта терапии умеренную ($\rho=0,454$, $p=0,024$).

В I группе были выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи гемоглобина до начала АРТ и CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) через 24 месяца после начала терапии ($\rho=-0,555$, $p<0,001$), а также с CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) через 36 месяцев от старта ($\rho=-0,498$, $p=0,005$). Связи имели заметную и умеренную тесноту соответственно. Аналогичные

связи, измеренные в другие промежутки, также имели умеренную тесноту. Для II группы статистически значимых связей CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) и гемоглобина выявлено не было. Напротив, подобная связь в III группе была статистически значимой, а именно: обратная корреляционная связь умеренной тесноты гемоглобина до начала терапии и абсолютного значения CD4+- лимфоцитов через 24 месяца после начала АРТ ($r=-0,390$, $p=0,033$).

В группе с эффективной АРТ были установлены обратные корреляционные связи гемоглобина до начала терапии с уровнем РНК ВИЧ до начала терапии ($\rho=-0,563$, $p<0,001$) и с уровнем РНК ВИЧ через 24 месяца ($\rho=-0,488$, $p=0,005$). Связи имели заметную и умеренную тесноту. Для группы с неэффективной АРТ подобная связь не была статистически значимой. Но были выявлены прямые корреляционные связи уровня РНК ВИЧ до начала АРТ и тромбоцитами в период 24 месяцев и 36 месяцев ($r=0,564$, $p=0,006$ и $\rho=0,396$, $p=0,046$ соответственно). Подобная взаимосвязь отсутствовала в I группе в заданном периоде. Касаемо III группы, в заданные периоды были выявлены корреляционные связи, присутствующие в обеих группах. Статистически значимая обратная корреляционная связь заметной тесноты между уровнем РНК ВИЧ до начала терапии и гемоглобином в этот же период ($\rho=-0,532$, $p=0,002$) и статистически значимая прямая корреляция умеренной тесноты уровня РНК ВИЧ-тромбоциты в период до начала АРТ ($r=0,416$, $p=0,031$).

3.2 Иммунологическая эффективность АРТ в исследуемых группах в зависимости от периода наблюдения

Одним из важнейших показателей для ВИЧ-инфицированных пациентов является определение иммунного статуса. В рутинной практике под этим термином понимают определение абсолютного и относительного состава уровня субпопуляции лимфоцитов (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+). На настоящий момент этот анализ остается базовым для оценки прогрессирования заболевания, как у детей, так и ВИЧ-инфицированных взрослых. Достижение уровня CD4>500 кл/мкл продолжают считать маркером восстановления иммунитета [6, 7, 34, 159].

В литературе есть сообщения по поводу оценки восстановления CD4+-лимфоцитов после начала терапии. Предиктором восстановления является исходное количество CD4+- лимфоцитов, возраст инициации лечения и пол [138, 193, 103].

Мы провели корреляционный анализ взаимосвязи возраста на момент старта АРТ и количеством CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) в 3-х группах. Во всех группах прослеживается статистически значимая обратная корреляционная связь этих показателей, теснота связей от весьма высокой до умеренной в зависимости от периода исследования. Результаты распределились следующим образом: до начала АРТ в I группе $\rho=-0,645$, $p<0,001$, во II группе $\rho=-0,850$, $p<0,001$, в III группе $\rho=-0,654$, $p<0,001$. Через 1 год АРТ в I группе $\rho=-0,549$, $p<0,001$ (заметная теснота), во II группе $\rho=-0,781$, $p<0,001$ (высокая теснота), в III группе $\rho=-0,751$, $p<0,001$ (высокая теснота). Через 3 года АРТ в I группе $\rho=-0,596$, $p<0,001$ (заметная теснота), во II группе $\rho=-0,446$, $p=0,026$ (умеренная теснота), в III группе $\rho=-0,691$, $p<0,001$ (заметная теснота).

Также были выявлены прямые корреляционные связи исходного количества CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) (до начала АРТ) и последующих результатов на фоне терапии (таблица 15).

Таблица 15

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей CD4+
(кл/мкл), измеренные в разные периоды

Корреляционная связь CD4+ (кл/мкл) в разные периоды	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)
	Характеристика связи (коэф. Спирмена, теснота связи)		
До старта АРТ - через 24 мес. после старта АРТ	0,375 умеренная	0,558 заметная	0,556 заметная
	p=0,027	p=0,005	p<0,001
До старта АРТ - через 36 мес. после старта АРТ	0,573 заметная	0,445 умеренная	0,589 заметная
	p<0,001	p=0,030	p<0,001
24 мес. от старта АРТ - 36 мес. от старта АРТ	0,794 высокая	0,642 высокая	0,911 Весьма высокая
	p<0,001	p=0,001	p<0,001

Была выявлена корреляционная связь уровня РНК ВИЧ до начала АРТ и абсолютного значения CD4+, как на момент начала АРТ, так и в последующие периоды. Связь носила прямую направленность и наблюдалась теснота связей от умеренной до значимой во всех 3-х группах.

Таблица 16

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя уровня РНК ВИЧ до старта АРТ и абсолютного значения CD4+-лимфоцитов (кл/мкл)

Корреляционная связь уровня РНК ВИЧ до старта АРТ- CD4+(кл/мкл)	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)
	Характеристика связи (коэф. Спирмена, теснота связи)		
CD4+(кл/мкл) до старта АРТ	0,372 умеренная	0,783 высокая	0,425 умеренная
	p=0,023	p<0,001	p=0,04

<i>Продолжение таблицы 16</i>			
CD4+(кл/мкл) через 4-8 недель после старта АРТ	Связь не статистически значима	0,824 высокая	Связь не статистически значима
		p<0,001	
CD4+(кл/мкл) через 6 мес. после старта АРТ	Связь не статистически значима	0,796 высокая	0,384 умеренная
		p<0,001	p=0,023
CD4+(кл/мкл) через 12 мес. после старта АРТ	Связь не статистически значима	0,752 высокая	0,493 умеренная
		p<0,001	p=0,003
CD4+(кл/мкл) через 18 мес. после старта АРТ	0,450 умеренная	0,643 заметная	0,438 умеренная
	p=0,007	p=0,001	p=0,011
CD4+(кл/мкл) через 24 мес. после старта АРТ	0,350 умеренная	0,584 заметная	0,463 умеренная
	p=0,0027	p=0,003	p=0,006
CD4+(кл/мкл) через 36 мес. после старта АРТ	0,585 умеренная	0,616 заметная	0,378 умеренная
	p<0,001	p=0,001	p=0,030
CD4+(кл/мкл) на момент окончания исследования	0,492 умеренная	0,612 заметная	0,549 заметная
	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Мы изучили иммунологические показатели детей 3 групп в различные периоды наблюдения: до старта АРТ, через 4-8 недель после старта, через полгода, 1 год, 1,5, 2, 3 года, а также на конец исследования.

Данные представлены в таблице 17 и рисунке 11.

Медиана процентного содержания CD4+ на момент начала терапии для I группы составила 17,5% (ИКР 12,0-22,0), для II группы 18,0% (ИКР 14,0-22,0), для III группы 20,0% (ИКР 11,8-24,0), что не является статистически значимым (p=0,871).

Сравнение относительных показателей CD4+-лимфоцитов (%), в различные периоды проведения исследования

Периоды наблюдения	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p
	Me, % (Q1; Q3)	Me, % (Q1; Q3)	Me, % (Q1; Q3)	
До старта АРТ	17,5 (12,0; 22,0)	18,0 (14,0; 22,0)	20,0 (11,8; 24,0)	0,871
4-8 недель после старта АРТ	22,0 (15,5; 27,8)	27,0 (20,5; 32,3)	19,5 (15,8; 23,0)	0,155
6 мес. после старта АРТ	29,0 (22,5; 32,5)	24,6 (18,0; 31,7)	22,5 (16,0; 28,0)	0,113
12 мес. после старта АРТ	29,5 (23,3; 34,0)	23,0 (17,0; 32,1)	24,0 (15,0; 30,1)	0,038*
18 мес. после старта АРТ	34,0 (27,3; 38,0)	27,0 (17,0; 31,7)	25,0 (15,0; 31,0)	<0,001*
24 мес. после старта АРТ	32,0 (28,0; 37,4)	23,0 (18,8; 33,5)	25,0 (14,1; 33,0)	<0,001*
36 мес. после старта АРТ	35,0 (27,0; 38,0)	26,0 (16,1; 30,0)	25,0 (13,9; 33,0)	<0,001*
На конец исследования	35,0 (32,2; 37,1)	20,0 (10,5; 30,7)	24,0 (18,0; 33,6)	<0,001*

Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при $p < 0,05$

Достоверная разница между группами отмечена через 12 месяцев от старта АРТ ($p < 0,001$) и сохранялась в последующие периоды до конца наблюдения за пациентами. Уровень CD4+- лимфоцитов у детей II и III групп был ниже на протяжении всех периодов наблюдения, начиная с 6 мес., чем у пациентов с эффективной терапией (рис. 11).

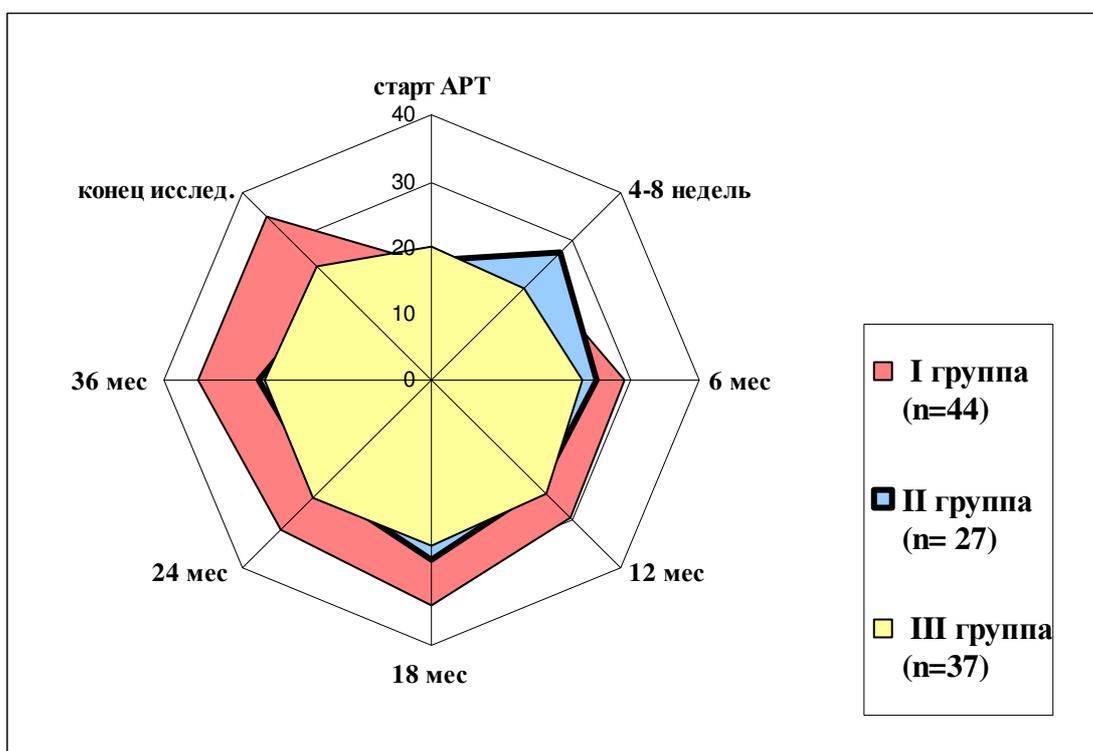


Рис. 11 Динамика изменения уровня CD4+ в % после начала АРТ

Мы также провели парный сравнительный анализ между каждой группой пациентов с помощью теста Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (таблица 18).

Таблица 18

Парный сравнительный анализ относительного содержания CD4+-лимфоцитов (%), в различные периоды проведения исследования

Период наблюдения	I и II группа	I и III группа	II и III группа
12 мес. после старта АРТ	p=0,110	p=0,058	p=0,965
18 мес. после старта АРТ	p=0,002*	p<0,001*	p=0,824
24 мес. после старта АРТ	p=0,008*	p=0,003*	p=1,000
36 мес. после старта АРТ	p=0,002*	p<0,001*	p=0,979
На конец исследования	p<0,001*	p<0,001*	p=0,459
Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons, * достоверность при p<0,05			

Парные сравнения с помощью теста Dwass-Steel-Critchlow-Fligner позволили установить статистически значимые различия в процентном содержании CD4+- лимфоцитов, достигнутые после 18 месяцев приема АРТ, для I и II группы (p=0,02), а также I и III группы (p<0,001). Между

показателями II и III групп различия были несущественными ($p>0,05$) для каждого из периода сравнения.

Таким же образом провели сравнения уровня CD4+- лимфоцитов, кл/мкл в различные периоды наблюдения (таблица 19, рисунок 12).

Таблица 19

Сравнение показателей абсолютных значений CD4+-лимфоцитов (кл/мкл), в различные периоды проведения исследования

Период наблюдения	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p
	Me кл/мкл (Q1; Q3)	Me кл/мкл (Q1; Q3)	Me кл/мкл (Q1; Q3)	
До старта АРТ	499 (358; 984)	480 (259; 944)	480 (327; 920)	0,928
4-8 недель после старта АРТ	484 (315; 1129)	837 (444; 2020)	508 (314; 894)	0,219
6 мес. после старта АРТ	813 (422; 1359)	734 (513; 1530)	544 (393; 1202)	0,576
12 мес. после старта АРТ	670 (536; 1357)	650 (428; 1074)	586 (315; 987)	0,317
18 мес. после старта АРТ	945 (652; 1441)	661 (426; 1019)	664 (288; 956)	0,015*
24 мес. после старта АРТ	855 (667; 1202)	516 (418; 952)	534 (296; 837)	0,001*
36 мес. после старта АРТ	911 (561; 1160)	622 (440; 868)	534 (255; 897)	0,006*
На конец исследования	767 (620; 1093)	520 (229; 681)	465 (520; 952)	0,003*

Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при $p<0,05$

Медиана абсолютного количества CD4+- лимфоцитов на момент начала терапии для I группы составила 499 кл/мкл (ИКР 358,0-984,0), для II группы 480 кл/мкл (ИКР 259,0-944,0), для III группы 480 кл/мкл (ИКР 327,0-920,0). Различия не были статистически значимыми ($p=0,928$), что свидетельствует в пользу однородности групп на момент начала лечения.

Статистически значимые различия получены после начала АРТ для периодов 18 месяцев, 24 мес., 36 мес. и конец исследования, $p=0,012$, $p=0,001$, $p=0,006$, $p=0,003$, соответственно (рис.12).

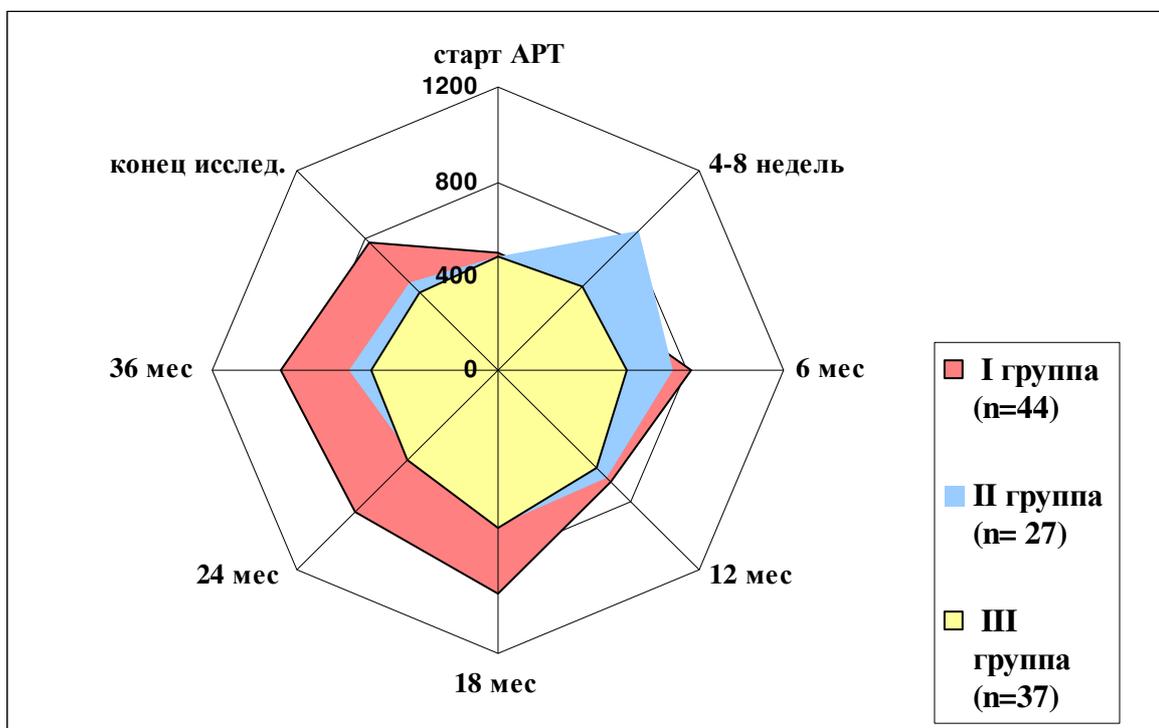


Рис. 12 Динамика изменения уровня CD4+, кл/мкл после начала АРТ

Используя метод парного сравнения Dwass-Steel-Critchlow-Fligner получили, что статистически значимые различия в количественном значении CD4+- лимфоцитов наблюдаются после 18 мес. от начала терапии для I и III группы ($p=0,022$). Начиная с 24 мес. от начала АРТ, статистически значимые различия уже наблюдаются для сравнения I со II группой и I с III группой. Различия II и III группы для всех периодов сравнения были несущественны ($p>0,05$).

Результаты представлены в таблице 20.

Парный сравнительный анализ уровня CD4+-лимфоцитов (кл/мкл), в различные периоды проведенного исследования

Период наблюдения	I и II группа	I и III группа	II и III группа
18 мес. после старта АРТ	p=0,067	p=0,025*	p=0,880
24 мес. после старта АРТ	p=0,015*	p=0,003*	p=0,918
36 мес. после старта АРТ	p=0,041*	p=0,011*	p=0,859
На конец исследования	p=0,008*	p=0,013*	p=0,954
Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons, * достоверность при p<0,05			

Имеется понятие иммунологическая неэффективность АРТ [67].

Перед нашим исследованием стояла задача оценки эффективности лечения у детей. И на наш взгляд оценка эффективности не может заключаться только в достижении вирусной супрессии.

Таким образом, мы оценили эффективность и скорость восстановления иммунитета у мальчиков и девочек при эффективной АРТ (I группа) и сравнили с группой пациентов, имеющих неуспех в лечении (объединили группы II и III). Данные представлены в таблице 21 и рис. 13.

Дети из группы с эффективной АРТ инициировали лечение на примерно одинаковом уровне CD4+- лимфоцитов. Для девочек медиана составила 18,0% (ИКР 12,5-24,3). Для мальчиков 17,0% (ИКР 11,8-21,3).

На момент старта АРТ в данной группе медиана возраста была 60,5 месяцев (ИКР 28,0- 84,3). Таким образом, для данной возрастной категории уровень CD4+- лимфоцитов относится к категории выраженного иммунодефицита, но для абсолютного значения (499 кл/мкл) – к умеренному иммунодефициту. Необходимо отметить, что для детей младшей возрастной

категории характерна физиологическая убыль абсолютного значения CD4+ [188].

Таблица 21

Сравнение относительного содержания CD4+-лимфоцитов (%) в группах с эффективной и неэффективной АРТ в зависимости от пола (в различные периоды проведенного исследования)

Период наблюдения	I группа (n=44)		II+ III группа (n=64)		Критерий Mann-Whitney (U), уровень значимости (p)
	Ме кл/мкл (Q1; Q3)		Ме кл/мкл (Q1; Q3)		
	м	ж	м	ж	
До старта АРТ	17,0 (11,8; 21,3)	18,0 (12,5; 24,3)	19,0 (11,0; 22,5)	20,0 (16,3; 22,8)	U=1228 p=0,345
4-8 недель после старта АРТ	17,5 (13,0; 24,8)	22,5 (17,3; 27,8)	19,0 (14,3; 26,2)	22,0 (22,0; 34,0)	U=599 p=0,037*
6 мес. после старта АРТ	24,5 (23,0; 30,8)	30,0 (22,0; 33,0)	20,0 (15,0; 27,5)	27,0 (21,8; 31,3)	U=853 p=0,015*
12 мес. после старта АРТ	25,0 (19,5; 29,5)	31,5 (27,0; 34,5)	20,0 (14,3; 25,8)	29,0 (19,0; 34,5)	U=667 p<0,001*
18 мес. после старта АРТ	32,5 (27,5; 35,0)	34,0 (27,8; 38,0)	20,0 (14,6; 29,0)	30,0 (24,0; 32,7)	U=278 p=0,042*
24 мес. после старта АРТ	31,5 (29,3; 34,8)	34,0 (27,0; 39,5)	24,0 (13,5; 31,5)	24,5 (19,3; 35,4)	U=901 p=0,033*
36 мес. после старта АРТ	32,0 (27,5; 38,5)	35,5 (27,0; 37,8)	22,0 (13,5; 29,5)	28,5 (21,5; 34,0)	U=857 p=0,005*
На конец исследования	34,0 (30,0; 36,3)	35,8 (32,5; 38,5)	19,8 (14,5; 28,8)	29,4 (21,6; 34,3)	U=859 p<0,001*

* достоверность при p<0,05

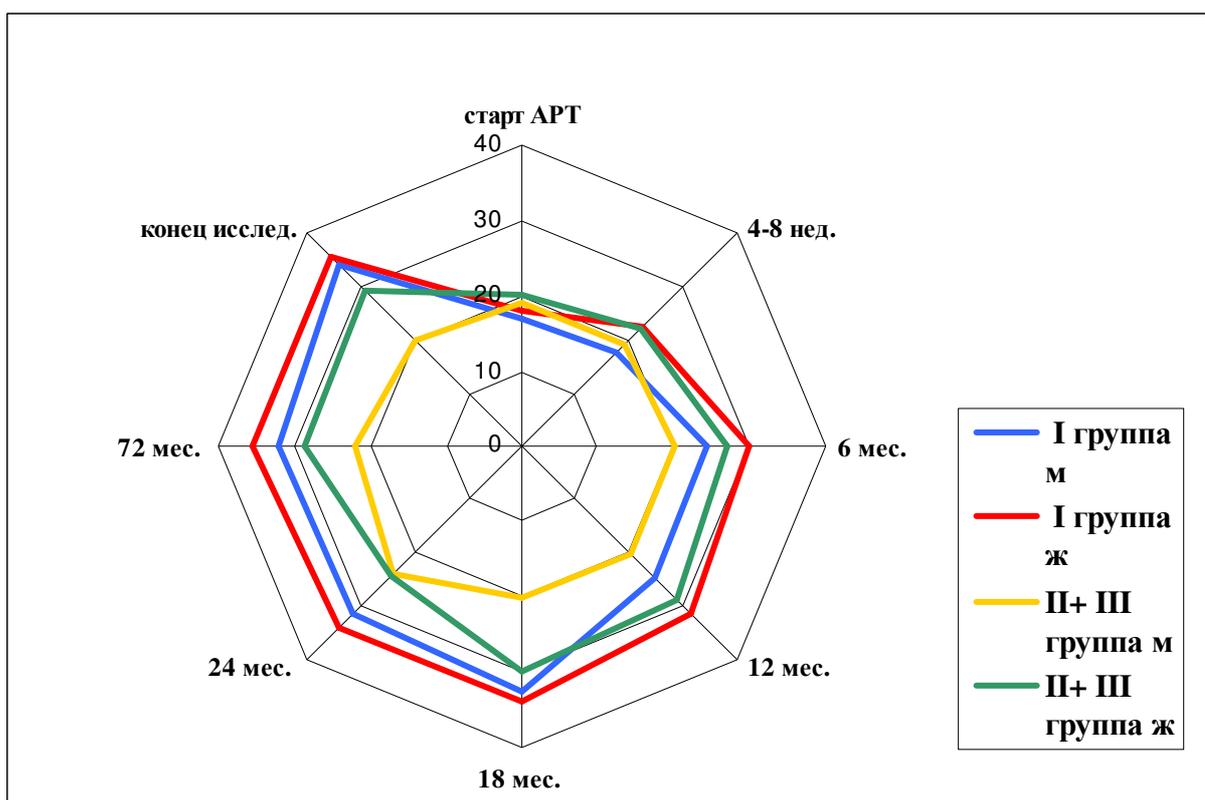


Рис. 13 Динамика восстановления CD4+-лимфоцитов (%) в группах с эффективной и неэффективной АРТ в зависимости от пола

На 4-8 неделе АРТ отмечалось увеличение уровня CD4+- лимфоцитов. Для девочек увеличение более значимо, медиана 22,5% (ИКР 17,3-27,8), для мальчиков медиана 17,5 (ИКР 13,0-24,8). Подобная тенденция сохранялась на всем протяжении исследования. К концу исследования медиана возраста детей составляла 163 месяца (13,5 лет) (ИКР 127,0-182,0), к этому времени дети в среднем находились на лечении около 99 месяцев (более 8 лет) (ИКР 73,5-121,0). Учитывая возраст детей на конец исследования рациональней оценивать эффективность также и в абсолютных значениях (рис.14).

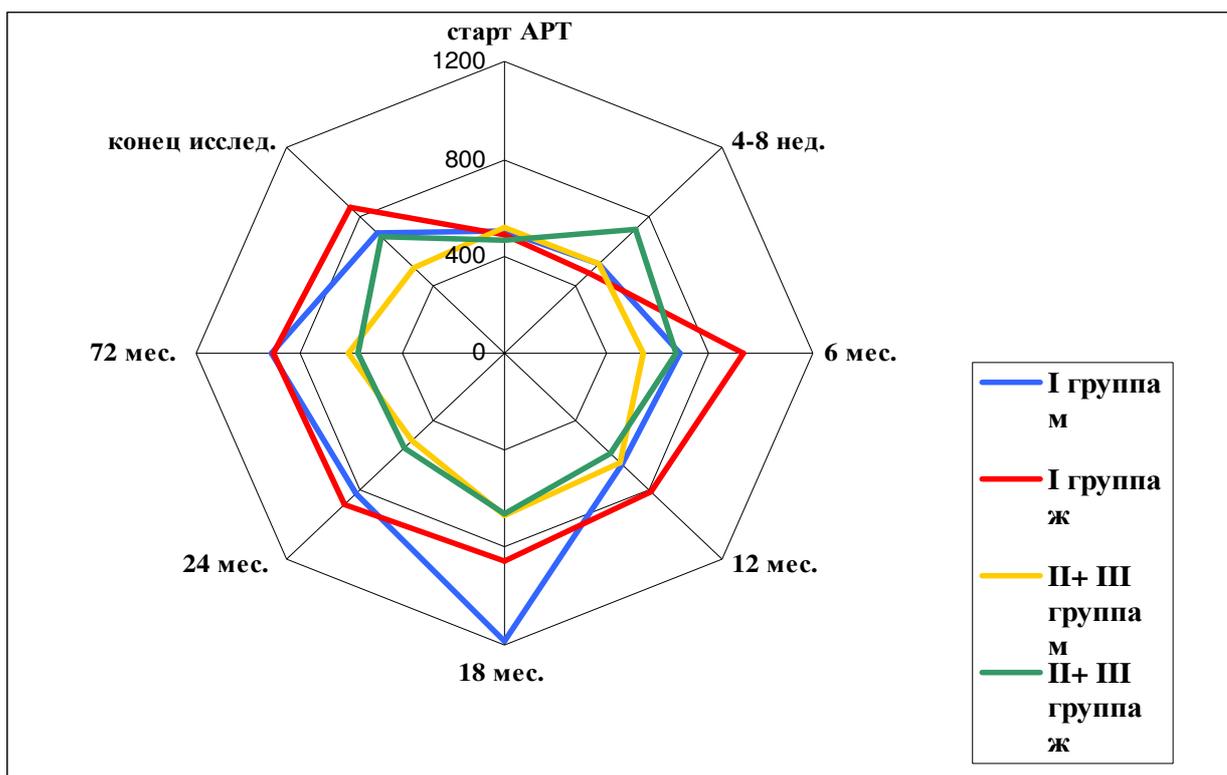


Рис. 14 Динамика восстановления CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) в группах с эффективной и неэффективной АРТ в зависимости от пола

Для девочек медиана составила 850 кл/мкл (ИКР 659-1093), для мальчиков 706 кл/мкл (ИКР 572-1077). Соответственно за весь период наблюдения, в среднем это 130 месяцев (10,8 лет), что соответствует медиане стажа заболевания, для мальчиков прирост CD4+- лимфоцитов составил 17% и 207 кл/мкл, для девочек 17,8% и 359 кл/мл. Таким образом, в группе с эффективной АРТ, девочки имели лучшие результаты по восстановлению уровня CD4+- лимфоцитов, как в процентном, так и в абсолютном значении. Схожие результаты были получены Kufa T., 2019 [156].

Для детей из группы с неэффективной АРТ (II+III группа) проведено такое же сравнение. Девочки также «ответили» на АРТ (несмотря на то, что оно неэффективно) лучше, чем мальчики. Медиана процентного содержания CD4+- лимфоцитов на момент начала АРТ у мальчиков составил 19,0% (ИКР 11,0-22,5), у девочек чуть больше, медиана 20,0% (ИКР 16,3-22,8), эти значения несколько больше значений, чем в эффективной группе, но различия

не статистически значимы ($p=0,345$). Но начиная с 4-8 недель лечения все значения были статистически значимы ($p<0,05$). К концу исследования медиана возраста для детей с неэффективной АРТ составила 137 месяцев (11,4 лет) (ИКР 57,8-152,0), к этому времени медиана нахождения на АРТ 57,5 месяцев (около 4,8 лет) (ИКР 51,0-93,0). Медиана времени наблюдения за детьми из группы с неэффективной АРТ составила 102 месяца (8,5 лет). За это время у мальчиков прирост CD4+- лимфоцитов составил 0,8% и снижение на 26 кл/мкл, для девочек прирост CD4+ составил 9,4% и 210 кл/мкл. Но различия в абсолютном количестве CD4+-лимфоцитов в группах с эффективной и неэффективной АРТ, в зависимости от пола не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Мы провели оценку изменений иммунных категорий в процессе лечения для 3-х групп [25]. Данные представлены в таблице 22.

Как видно из таблицы 22 на момент начала АРТ достаточно большая часть детей относилась к 4 иммунной категории, что является тяжелым иммунодефицитным состоянием. Так в I группе доля составила 43,2%, во II группе 51,9% и III группе 37,8%. Доля детей, относящихся к 1 иммунной категории (отсутствие иммунодефицита), значимо меньше: в I группе 13,6%, во II – 11,1% и III – 13,5%, $p=0,727$.

Уже через 12 месяцев после начала АРТ мы видим, что в группе с регулярным приемом препаратов (I группа) доля детей из 4 иммунной категории значительно уменьшилась и составила 6,8% для II и III группы также отмечено снижение, 22,2% и 24,3%, соответственно. Что касается 1 иммунной категории, в I группе больше половины детей (52,3%) не имели иммунодефицита, для II и III группы значения были ниже, но также отмечалось увеличение доли, 37,0% и 29,7%, соответственно, $p=0,169$.

Распределение детей в исследуемых группах согласно иммунным категориям

	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p (V Крамера)
Старт АРТ				
4 иммунная категория	19 (43,2%)	14 (51,9%)	14 (37,8%)	0,727 (0,130)
3 иммунная категория	9 (20,5%)	7 (25,9%)	7 (18,9%)	
2 иммунная категория	10 (22,7%)	3 (11,1%)	11 (29,7%)	
1 иммунная категория	6 (13,6%)	3 (11,1%)	5 (13,5%)	
Через 12 мес. от начала АРТ				
4 иммунная категория	3 (6,8%)	6 (22,2%)	9 (24,3%)	0,169 (0,205)
3 иммунная категория	6 (13,6%)	6 (22,2%)	5 (13,5%)	
2 иммунная категория	12 (27,3%)	5 (18,5%)	12 (32,4%)	
1 иммунная категория	23 (52,3%)	10 (37,0%)	11 (29,7%)	
Через 24 мес.				
4 иммунная категория	2 (4,5%)	5 (18,5%)	8 (21,6%)	<0,001* (0,331)
3 иммунная категория	1 (2,3%)	5 (18,5%)	6 (16,2%)	
2 иммунная категория	4 (9,1%)	7 (25,9%)	9 (24,3%)	
1 иммунная категория	37 (84,1%)	10 (37,0%)	14 (37,8%)	
Через 72 мес.				
4 иммунная категория	0	7 (25,9%)	8 (21,6%)	<0,001* (0,336)
3 иммунная категория	3 (6,8%)	2 (7,4%)	9 (24,3%)	
2 иммунная категория	5 (11,4%)	6 (22,2%)	4 (10,8%)	
1 иммунная категория	36 (81,8%)	12 (44,4%)	16 (43,2%)	

На период окончания исследования				
4 иммунная категория	0	7 (25,9%)	7 (18,9%)	<0,001* (0,327)
3 иммунная категория	2 (4,5%)	3 (11,1%)	8 (21,6%)	
2 иммунная категория	5 (11,4%)	4 (14,8%)	7 (18,9%)	
1 иммунная категория	37 (84,1%)	13 (48,1%)	15 (40,5%)	
χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Через 24 месяца, 36 месяцев между группами отмечаются статистически значимые различия, $p < 0,001$, между сопоставляемыми признаками отмечается средняя связь ($V = 0,331 - 0,336$).

К моменту окончания исследования в I группе отсутствовали дети, относящиеся к 4 иммунной категории, во II и III группе доля таких детей была примерно на том же уровне, что и в предыдущие периоды и составила 25,9% и 18,9%, соответственно. Процент детей с 1 иммунной категорией в I группе составил 84,1%, во II группе 48,1% и в III группе 40,5%. Получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сохраняющейся средней связи между сопоставляемыми признаками ($V = 0,327$). Стоит отметить, что к моменту окончания исследования время нахождения детей на АРТ было различным для каждой группы. Так медиана для I группы составила 99 месяцев, для II группы 55 месяцев, для III группы 60 месяцев. Но, не смотря на значительную разницу, значения в сравнении с результатами через 36 месяцев схожи в каждой группе.

Оценка восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных при АРТ не может сводиться только к оценке уровня абсолютного и процентного содержания CD4+- лимфоцитов, необходим контроль за иммунорегуляторным индексом (ИР - соотношением CD4+/CD8+). При ВИЧ-инфекции наиболее оптимальным является $CD4+/CD8+ \geq 0,8$ [159, 172, 164]. Что касается детей, получивших ВИЧ-инфекцию перинатальным путем, то у большей части $CD4+/CD8+ \geq 1,0$ [183]. Также исследователи сходятся во

мнении, что даже при достижении вирусной супрессии и нормализации уровня CD4+- лимфоцитов, не всегда удается добиться нормализации ИР.

Уровень CD4+/CD8+ на момент начала лечения был меньше в группе детей с эффективной АРТ (0,3), для II и III группы 0,465 и 0,416 соответственно ($p=0,336$) (рис. 15).

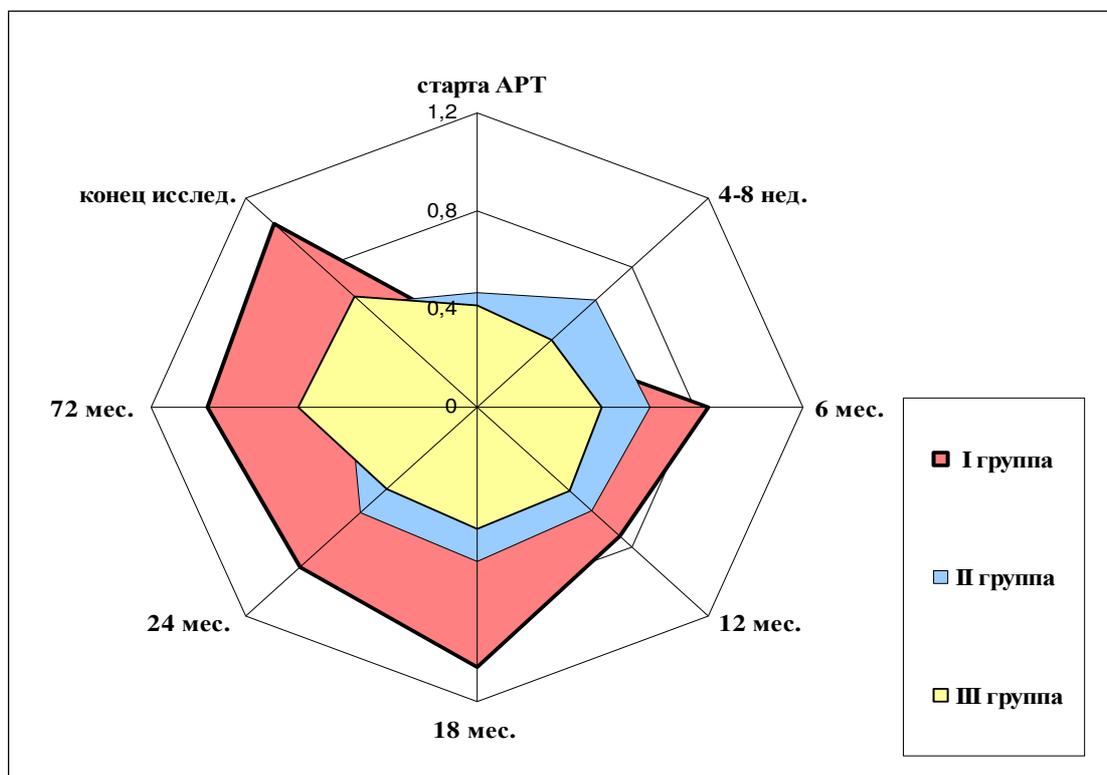


Рис. 15 Динамика изменения иммунорегуляторного индекса в исследуемых группах

Начиная с 18 месяцев АРТ, начинают отмечаться статистически значимые различия ($p=0,015$). Так для I группы медиана составила 1,05 (ИКР 0,820-1,25), для II группы медиана - 0,620 (ИКР 0,430-0,830), для III группы - 0,480 (ИКР 0,297-0,747). Эта тенденция сохраняется до окончания исследования. В I группе медиана 1,06 (ИКР 0,840-1,16), для II группы 0,600 (ИКР 0,130- 0,720), для III группы 0,640 (ИКР 0,230-0,800). Из представленных значений видно, что наиболее значимым увеличением ИР, к моменту окончания исследования, в I группе, группе детей с эффективной терапией.

Таким образом, в нашем исследовании мы добились значительного увеличения уровня CD4+- лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном значениях, а также улучшение показателя ИР у детей из группы с эффективной АРТ, добившихся вирусной супрессии. Наши данные согласуются с исследованиями Mutoh Y., et al, 2018 [171].

3.3 Вирусологическая эффективность АРТ в исследуемых группах в зависимости от периода наблюдения

Определение уровня РНК ВИЧ в качестве маркера эффективности АРТ продолжает оставаться предпочтительным [34, 6, 7, 138, 176]. В нашем исследовании мы использовали классический метод определения уровня РНК ВИЧ методом ПЦР.

Вирусологические особенности трех изученных групп также прослежены в различные периоды наблюдения (таблица 23).

Статистически значимых различий в уровне РНК ВИЧ между группами до начала терапии не отмечено ($p=0,549$). Медина для I, II и III группы составила 200321 коп РНК/мл, 151154, 146119 соответственно. Уже начиная с 6 мес. после начала АРТ медиана уровня РНК ВИЧ в I группе достигла значения ниже детекции (ниже предела обнаружения- НПО, для удобства обозначено 10 коп) (ИКР 10; 575), медиана II группы составила 9973 коп/мл (ИКР 205; 110733), медиана III группы - 25373 коп/мл (ИКР 1259; 186039).

Наблюдаемые различия в уровне РНК ВИЧ были статистически значимыми ($p<0,001$). Таким образом, нами показано, что вирусологическая эффективность АРТ происходит раньше на 6 – 12 мес., чем иммунологическая.

Сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в различные периоды проведенного исследования

Период наблюдения	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p
	Me коп/мл (Q1; Q3)	Me коп/мл (Q1; Q3)	Me коп/мл (Q1; Q3)	
До старта АРТ	200321 (60017;825503)	151154 (22434;771274)	146119 (49492;1,92e+6)	0,549
4-8 недель после старта АРТ	597 (114; 4773)	7286 (655; 62729)	2900 (408; 88173)	0,094
6 мес после старта АРТ	10 (10; 575)	9973 (205; 110733)	25373 (1259; 186039)	<0,001*
12 мес после старта АРТ	10 (10; 248)	20098 (402; 62251)	14688 (3001; 120922)	<0,001*
18 мес после старта АРТ	10 (10; 99,3)	12486 (100; 75757)	6596 (2325; 146543)	<0,001*
24 мес после старта АРТ	10 (10; 100)	11654 (80; 34590)	10315 (191; 20876)	<0,001*
36 мес после старта АРТ	10 (10; 10)	14955 (539; 58001)	14720 (339; 127409)	<0,001*
На конец исследования	10 (10; 27)	4433 (498; 32772)	100 (10; 555)	<0,001*

Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при p<0,05

Статистически значимых различий в возрасте детей на момент начала терапии также не получено (p=0,655). Медиана для I группы 60,5 мес. (ИКР 28,0-84,3), для II группы 47,0 мес. (ИКР 16,0-82,0) и для III группы 52,0 мес. (ИКР 17,0-102,0). Данные получены с помощью непараметрического метода Kruskal-Wallis ANOVA.

При парном сравнении уровня РНК ВИЧ методом Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons также отмечаются статистически значимые различия, начиная с 6 месяцев от начала АРТ (таблица 24).

Парный сравнительный анализ уровня РНК ВИЧ в различные периоды
проведенного исследования

Периоды наблюдения	I и II группа	I и III группа	II и III группа
6 мес. после старта АРТ	p=0,001*	p<0,001*	p=0,653
12 мес. после старта АРТ	p<0,001*	p<0,001*	p=0,854
18 мес. после старта АРТ	p<0,001*	p<0,001*	p=0,721
24 мес. после старта АРТ	p<0,001*	p<0,001*	p=0,995
36 мес. после старта АРТ	p<0,001*	p<0,001*	p=1,000
На конец исследования	p<0,001*	p<0,001*	p=0,001*

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons, * достоверность при p<0,05

Это характерно при сравнении I с II группой и I с III группой (p <0,001). При сравнении II и III группы статистически значимых различий не получено (рис. 16). Соответственно, можно сделать вывод, что отсутствуют статистически значимые различия в снижении уровня РНК ВИЧ при нерегулярном приеме АРТ и при наличии доказанной резистентности к АРТ.

Очевидно, что уровень РНК ВИЧ для группы неприверженных лечению имеет более равномерное колебание в каждый из исследуемых периодов. Вероятнее всего это связано с тем, что стабильно на всем протяжении исследования сохранялись пропуски в приеме препаратов.

У детей с доказанной резистентностью отмечалась более выраженная амплитуда колебаний и более выраженное снижение уровня РНК ВИЧ. Можно предполагать, что периоды «всплесков» уровня РНК ВИЧ (особенно это выражено на 6 месяце АРТ) могут быть связаны с периодом так называемой «усталости» от лечения. Таким образом, необходимо искать психологическую поддержку.

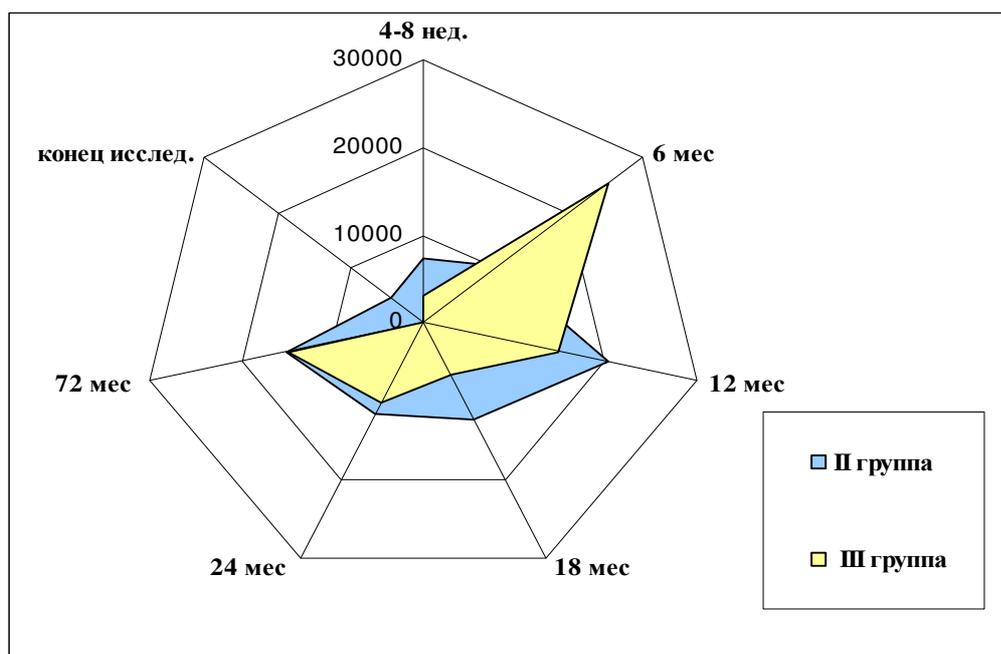


Рис. 16 Динамика изменения уровня РНК ВИЧ для II и III группы после старта АРТ

Рассмотрим исследуемые группы с точки зрения оценки вирусологических критериев неэффективности АРТ [67]. На период 4-8 недель после начала АРТ все 3 группы имели неплохой ответ на терапию, а именно снижение уровня РНК ВИЧ в сравнении с фоновой было более, чем на $1 \log_{10}$. Для I группы снижение более чем на $2,5 \log_{10}$, для II группы – $1,3 \log_{10}$, для III группы – $1,7 \log_{10}$. Если оценивать снижение для следующего критического периода (6 месяцев от начала АРТ), то наблюдаем совсем иную картину. Дети из I группы достигли вирусной супрессии. Во II группе снижение примерно на $1,2 \log_{10}$ (соответствует снижению примерно в 15 раз), для III группы на $0,7 \log_{10}$ (соответствует примерно пятикратному снижению). Таким образом, для II и III группы АРТ является вирусологически неэффективной.

Однако скорость снижения уровня РНК ВИЧ зависит и от начального количества вируса. Так, считается, что скорость достижения вирусной супрессии у детей может быть ниже, так PENTA в 2000 году опубликовала данные, что 25% детей на АРТ достигали снижения уровня РНК ВИЧ на 3

log10 в течение 1 года [137], тем самым повышается риск развития резистентности [188, 198].

В нашем исследовании в группе детей с эффективной АРТ через 6 месяцев от начала лечения достигли вирусной супрессии 50% человек, через 24 месяца – 63,6%, через 36 месяцев – 88,6%. Необходимо пояснить, что под вирусной супрессией понимается достижение уровня РНК ВИЧ неопределяемых значений (НПО, <20 коп., <50 коп.), <150 коп., <500 коп., которые ранее использовались, не учитывались.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий при сравнении II и III группы, мы приняли решение объединить их в одну, группу с неэффективной АРТ, для оценки динамики снижения показателей уровня РНК ВИЧ (таблица 25).

Таблица 25

Динамика изменений показателей уровня РНК ВИЧ в зависимости от пола в группах с эффективной (I) и неэффективной (II+ III) АРТ

	I группа (n=44)		II+ III группа (n=64)		Критерий Mann- Whitney (U), уровень значи- мости (p)
	Me коп/мл (Q1; Q3)		Me коп/мл (Q1; Q3)		
	М	Ж	М	Ж	
До старта АРТ	111918 (24071; 569363)	251241 (70372; 825503)	401871 (44411; 1.63e+6)	101408 (30598; 413572)	U=1379 p=0,882
4-8 недель после старта АРТ	597 (142;4917)	809 (138; 4656)	11096 (1398; 295943)	741 (246; 6700)	U=664 p=0,043*
6 мес. после старта АРТ	10 (10; 250)	10 (10; 950)	32526 (1043; 191969)	3605 (376; 77862)	U=993 p=0,100
12 мес. после старта АРТ	10 (10; 100)	100 (10; 690)	15000 (3389; 112831)	22196 (1228; 75948)	U=1129 p=0,417

<i>Продолжение таблицы 25</i>					
18 мес. после старта АРТ	10 (10; 10)	10 (10; 10)	6507 (153; 115092)	24609 (3971; 191087)	U=1103 p=0,499
24 мес. после старта АРТ	10 (10; 32,5)	10 (10;114)	2546 (27,5; 33663)	14590 (3296; 21219)	U=1175 p=0,771
36 мес. после старта АРТ	10 (10; 10)	10 (10; 10)	10882 (139; 100036)	16774 (3207; 75417)	U=1160 p=0,107
На конец исследования	10 (10; 10)	10 (10; 83,5)	574 (100; 13355)	100 (10; 4566)	U=1081 p=0,015*

* достоверность при $p < 0,05$

Подводя итог данной главы, можно сделать заключение, что у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией отмечается быстрая прогрессия болезни, у 94,4% пациентов определена 4 стадия ВИЧ-инфекции. Но в тоже время существуют данные, что примерно 2% детей имеют бессимптомное течение заболевания в отсутствии антиретровирусной терапии, минимум до 10 летнего возраста [199].

Основным клиническим синдромом была персистирующая генерализованная лимфаденопатия, наблюдаемая у 46,3% детей, при этом значимо чаще данный синдром выявлен в группах детей с неэффективной АРТ (более чем в 2 раза). На втором месте отмечена задержка физического развития и дефицит массы тела – 23,1%. УО отмечена только в группах пациентов с неэффективной АРТ.

Сопутствующие инфекционные заболевания чаще проявлялись поражением кожных покровов и слизистых (в 1,9 раз чаще).

Учитывая 4 стадию ВИЧ-инфекции и наличие иммунодефицитного состояния, у детей нередко выявлялись оппортунистические инфекции, чаще герпесвирусной этиологии (ВПГ и ЦМВ – по 69,5%, ВЭБ – 12,0%), $p > 0,05$. Данные вторичные инфекции отмечены у всех пациентов, в 1/3 случаев в виде сочетанных заболеваний. Мы выявили достаточно высокую частоту

поражений органов дыхательной системы у изученных детей: пневмонии – в 40,7%, ТБС – 6,5% ($p>0,05$).

Иммунологическая и вирусологическая эффективность АРТ изучена на протяжении различных периодов наблюдения.

Сравнение показателей CD4+- лимфоцитов, % в различные периоды наблюдения показало, что иммунологический эффект АРТ отмечен в среднем через 12 мес. лечения, а CD4+- лимфоцитов, кл/мкл – через 6 мес. Вирусологическая эффективность наступала через 6 мес. от старта АРТ. Таким образом, вирусологическая эффективность АРТ происходила раньше на 6–12 мес., чем иммунологическая. Интересен тот факт, что восстановление уровня CD4+- лимфоцитов у пациентов женского пола происходило достоверно быстрее по сравнению с мужским, данная тенденция сохранялась на всех этапах наблюдения.

Если на момент старта лечения тяжелый иммунодефицит (4 иммунная категория) отмечен у большинства детей (I группа – 43,2%; II – 51,9% и III – 37,8%), на период окончания наблюдения тяжелый иммунодефицит отсутствовал у детей I группы, уменьшился в 2,0 раза во II и III группах (25,9% и 18,9% соответственно), $p<0,05$.

Проблема неэффективности лечения вследствие развития лекарственной устойчивости ВИЧ и/или неприверженности терапии рассмотрена в следующей главе.

Глава 4. Использование различных схем АРТ в зависимости от периода наблюдения. Оценка профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Формирование резистентности к терапии. Основные мутации вируса.

4.1 Особенности проведения АРТ у детей на современном этапе

Нами были проанализированы данные по схемам АРТ для каждой группы детей в 8 периодах времени: на старте АРТ, через 4-8 недель, через 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца, 36 месяцев после начала АРТ и на период окончания исследования.

Всего за время наблюдения исследуемые дети получали 44 варианта комбинаций схем.

Чаще других на старте назначались схемы на основе 2 НИОТ и 1 ИП с бустером (рисунок 17).

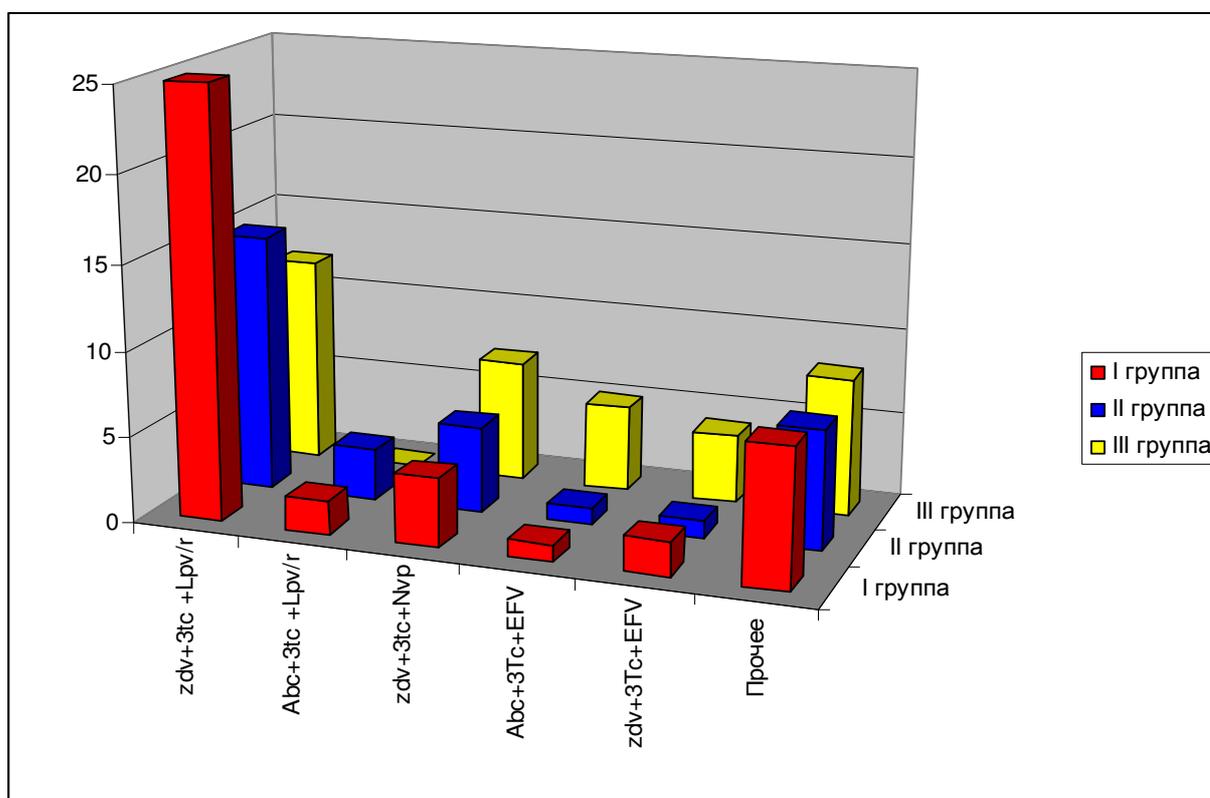


Рис. 17 Схемы стартовой АРТ

Так, для первой группы наиболее распространенной схемой была ZDV+3TC +LPV/r, которая назначалась в 56,8%, для второй и третьей групп данная схема была также наиболее распространенной, назначалась в 55,5% и 32,4% случаев соответственно. Таким образом, совокупная доля LPV/r составила 57,4% для 3-х групп (для I группы – 68,2%, для II группы – 66,7%, для III группы – 37,8%).

Схемы на основе 2 НИОТ и 1 ННИОТ по распространенности были на 2 месте. Так, совокупная доля данной терапии для 3-х групп составила 36,1%: в I группе 15,9% схемы в комбинации с NVP, 6,8% в комбинации с EFV; во II группе 25,9% в комбинации с NVP, в 7,4% в комбинации с EFV; в III группе 29,7% комбинация с NVP, в 24,3% в комбинации с EFV.

Таким образом, дети из I и II групп чаще в составе иницирующей схемы имели LPV/r (68,2% и 66,7% соответственно), в то время как дети из III группы чаще получали лечение на основе ННИОТ (54,1%). Получены статистически значимые различия в 3-х группах, $p=0,026$, в частности при сравнении I и III группы $p=0,044$. Исходя из этого мы можем предполагать, что дети, получающие на старте АРТ схемы на основе бустированного ИП, а именно LPV/r, менее подвержены развитию резистентности в будущем (таблица 26).

Таблица 26

Основные группы препаратов на момент старта АРТ

Показатель	Категории	номер группы			p
		I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	
Схема на момент старта АРТ	ИП+б	30 (68,2%)	18 (66,7%)	15 (40,5%)	0,026* РГруппа I – Группа III = 0,044
	ННИОТ	10 (22,7%)	9 (33,3%)	20 (54,1%)	
	ИП	4 (9,1%)	0 (0,0)	2 (5,4%)	
χ^2 Пирсона, * достоверность при $p<0,05$					

Мы проследили изменение схем терапии на протяжении всего периода наблюдения (таблица 27).

Таблица 27

Распределение детей по группам согласно назначенным схемам АРТ

Схемы АРТ	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)
Через 12 мес.			
ZDV+3TC +LPV/r	30 (68,2%)	17 (62,9%)	11 (29,7%)
ABC+3TC + LPV/r	2 (4,5%)	3 (11,1%)	3 (8,1%)
ZDV +3TC +NVP	1 (2,3%)	4 (14,8%)	5 (13,5%)
ABC+3TC +EFV	1 (2,3%)	1 (3,7%)	7 (18,9%)
ZDV +3TC +EFV	2 (4,5%)	1 (3,7%)	5 (13,5%)
Прочее	8 (18,2%)	1 (3,7%)	6 (16,2%)
Через 24 мес.			
ZDV +3TC +LPV/r	33 (75,0%)	16 (59,2%)	11 (29,7%)
ABC+3TC + LPV/r	1 (2,3%)	3 (11,1%)	2 (5,4%)
ZDV +3TC + NVP	1 (2,3%)	3 (11,1%)	5 (13,5%)
ABC +3TC +EFV	1 (2,3%)	2 (7,4%)	6 (16,2%)
ZDV +3TC +EFV	2 (4,5%)	1 (3,7%)	6 (16,2%)
Прочее	6(13,6%)	2 (7,4%)	7 (18,9%)
На момент окончания исследования			
ZDV +3TC +LPV/r	7 (15,9%)	5 (18,5%)	7 (18,9%)
ABC+3TC + LPV/r	7 (15,9%)	6 (22,2%)	7 (18,9%)
TDF+3TC + LPV/r	17 (38,6%)	8 (29,6%)	11 (29,7%)
ABC +3TC +EFV	0	2 (7,4%)	1 (2,7%)
ZDV +3TC +EFV	0	1 (3,7%)	0
RPV, TDF, FTC	10 (22,7%)	0	1 (2,7%)
2 НИОТ+ RAL	1 (2,3%)	0	1 (2,7%)
TDF+3TC +DRV/r	0	0	1 (2,7%)
DOL+3TC +DRV/r	0	0	1 (2,7%)
Прочее	2 (4,6%)	5 (18,6%)	7 (19,0%)

Через 12 месяцев после старта терапии мы по-прежнему видим преобладание схем на основе ИП, усиленного ритонавиром (LPV/r) в I и II группе (79,5% и 77,7% соответственно). Что является примерно на 11% больше для каждой из этих групп в сравнении с периодом на момент старта терапии (для I группы разница составила 11,3%, для II группы 11,1%).

На фоне увеличения количества детей на схеме с LPV/r, в этих группах отмечается снижение количества детей на схемах с ННИОТ. Для I группы снижение составило 6,3%, для II группы 11,1%. Что касается III группы, то изменений в долевом отношении в сравнении с периодом старта терапии, не отмечается. Преобладание схем на основе ННИОТ сохраняется (54,1%), в сравнении со схемой на основе LPV/r (37,8%), таблица 28.

Таблица 28

Основные группы препаратов, используемые после начала АРТ

Основные группы АРТ	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)
Через 12 мес.			
2 НИОТ + ИП+б	35 (79,5%)	21(77,7%)	14 (37,8%)
2НИОТ + ННИОТ	7 (15,9%)	6 (22,2%)	20 (54,1%)
Прочие схемы	2 (4,5%)	0	3 (8,1%)
Через 24 мес.			
2 НИОТ + ИП+б	37 (84,1%)	20 (74,1%)	16 (43,2%)
2НИОТ + ННИОТ	5 (11,4%)	6 (22,2%)	18 (48,6%)
Прочие схемы	2 (4,5%)	1 (3,7%)	3 (8,1%)
На момент окончания исследования			
2 НИОТ + ИП+б	31 (70,5%)	19 (70,4%)	25 (67,6%)
2НИОТ + ННИОТ	2 (4,5%)	6 (22,2%)	1 (2,7%)
Прочие схемы	11 (25,0%)	2 (7,4%)	11 (29,7%)

Через 2 года после начала АРТ продолжает сохраняться тенденция по преобладанию детей на схемах на основе LPV/r, в I и II группе 84,1% и 74,1% соответственно. В сравнении с количеством детей на старте АРТ увеличение

составило для I группы на 15,9%, для II группы на 7,5%. В III группе также увеличилось количество детей со схемами на основе LPV/r (43,2%), увеличение составило на 5,4%, в сравнении со стартом АРТ.

Что касается схем на основе ННИОТ, то в I группе продолжало снижаться количество детей на данных схемах, общая доля снижения в сравнении со стартом АРТ составила 11,3%. Для II группы картина не изменилась и общее снижение в сравнении со стартом АРТ составило 11,1%. В III группе также наметилась тенденция к снижению количества детей на данных схемах и составила 5,5%.

При анализе схем на момент окончания исследования мы столкнулись с тем, что процент «старых» препаратов в каждой группе начал снижаться. Снижение произошло за счет распространения более современных АРВП на основе ралтегавира, долутегавира, дарунавира и комбинированного препарата «Эвиплера» (RPV+TDF+ FTC), а также в распоряжении появился препарат тенофовир (тенофовир дизопроксил фумарат), который ранее не был доступен в педиатрической практике РФ. Так доля применения тенофовира увеличилась в каждой группе и составила 43,2%, 29,6% и 29,7% соответственно для I, II и III группы.

Наиболее частому применению «новых препаратов» способствовало не только увеличение финансирования, но и то, что изменилась возрастная структура детей, многие дети достигли подросткового периода и на фоне уменьшения возрастных ограничений в инструкциях к данным препаратам, позволило нам увеличить их назначение. Необходимо подчеркнуть, что медиана возраста детей на момент окончания исследования составила для I группы 163,0 мес. (ИКР 127,0; 180,0), для II группы 120,0 мес. (ИКР 71,5; 157,0), для III группы 153,0 мес. (ИКР 80,0; 184,0).

На момент завершения написания данной работы процент «современных» схем продолжает увеличиваться.

На момент окончания исследования, в схемах наиболее выраженные изменения были в III группе. Отметилось значительное увеличение детей со

схемами, в состав которых входит LPV/r (67,6%), в сравнении со стартом (37,8%). Так же во всех группах выявлено снижение использования схем на основе ННИОТ (эфавиренз, неврапин). Так I группе снижение составило 4,5%, что на 18,2% ниже в сравнении со стартом АРТ. Для II группы снижение составило 11,1%. В III группе отмечалось наиболее выраженное снижение количества детей на схемах, в состав которых входит ННИОТ – 51,4 %.

4.2 Особенности проведения перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции, влияние на неэффективность АРТ

Перинатальная профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку является основным инструментом во всем мире для предотвращения/снижения рисков инфицирования ребенка. Для этого используют комплекс мер, основными из них являются: назначение матери во время беременности (а лучше до начала беременности) АРТ, назначение во время родов АРТ и назначение ребенку антиретровирусных препаратов после рождения [23, 127].

Эти мероприятия ранее назывались первым, вторым и третьим этапами химиопрофилактики (ХП).

Мы изучили особенности проведения профилактики передачи от матери ребенку (ППМР) ВИЧ-инфекции у детей 3-х групп. Несмотря на то, что удельный вес применения ППМР растет ежегодно в Самарском регионе, нами определено, что в большинстве случаев неполного проведения профилактики был нарушен первый ее этап (рисунок 18).

Основные причины отсутствия первого этапа: беременная женщина не наблюдалась в женской консультации и/или Центре СПИД – 55,6%; не являлась своевременно для получения АРТ – 19,4%; диагноз ВИЧ-инфекции установлен после родов – 19,4%; отмечен категорический отказ от

профилактики (данные женщины относились к категории ВИЧ-диссидентов) – 5,6%.

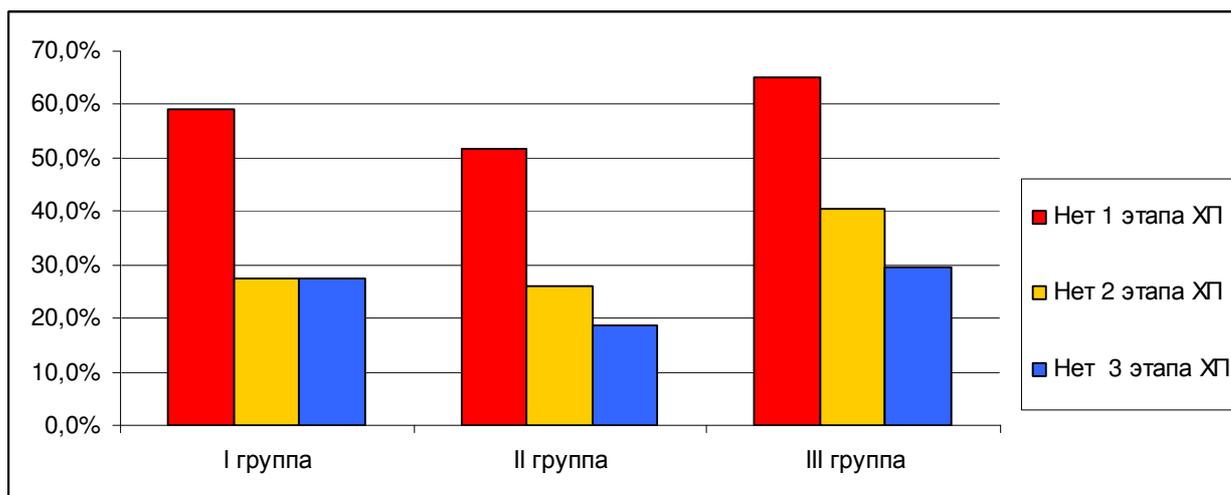


Рис. 18 Проведение этапов ППМР ВИЧ-инфекции

Стоит отметить, что, несмотря на достаточно большой процент отсутствия ППМР на каждом из ее этапов, для любой из групп, значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

Более половины матерей в каждой группе не получали первый этап ППМР, в I группе - 59,1%, в II группе - 51,9%, в III группе - 64,9%.

Были выявлены статистически значимые различия между отсутствием 1-го этапа ХП и заболеваниями ЦНС (задержка психического развития, умственная отсталость), $p = 0,037$ и наличием пневмонии $p = 0,023$. При этом шансы пневмонии при наличии проведенного 1-го этапа ХП были в 2,667 раз ниже, чем при отсутствии проведенного этапа. Отношение шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,375; 95% ДИ: 0,164 – 0,856, $p = 0,023$). Шансы на развитие заболеваний ЦНС, а именно задержки психического развития и умственной отсталости при проведенном 1-ом этапе ХП были ниже в 3,333 раза, по сравнению с группой с отсутствующим этапом, отношение шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,300; 95% ДИ: 0,093 – 0,970, $p = 0,037$). Стоит также отметить, что шансы развития заболеваний ЦНС у девочек были в 7,811 раз ниже, чем у мальчиков, отношения шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,128; 95% ДИ:

0,035 – 0,469, $p < 0,001$). Также при сравнении 1-го этапа ХП и наличия/отсутствия мутаций НИОТ были получены статистически значимые различия, $p = 0,031$. Иными словами, у всех 100% детей, имеющие мутации к НИОТ не был проведен 1-й этап ХП, но при наличии проведенного этапа ХП отсутствовали мутации к НИОТ только в 25,0% случаев.

Отсутствие 3-го этапа профилактики у детей встречалось реже для каждой из групп, но достоверных различий получено также не было ($p = 0,578$). Так в I группе 27,3%, во II группе 18,5%, в III группе 29,7% случаев отсутствовал заключительный этап ППМР. Отсутствие проведения в большей степени связано с поздним выявлением женщин. Так, многие детей, у которых отсутствовал 3-й этап профилактики, были на грудном вскармливании, т.к. женщины были выявлены после родов.

Интересно, что ZDV чаще был использован для 3-го этапа ППМР у пациентов II и III групп (таблица 29).

Таблица 29

Распределение детей по группам в зависимости от использованного препарата для 3-го этапа ППМР ВИЧ-инфекции

Препарат	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)	p
NVP	14 (31,8%)	3 (11,1%)	8 (21,6%)	0,143
ZDV	18 (40,9%)	19 (70,4%)	18 (48,6%)	
Отсутствует 3-й этап ХП	12 (27,3%)	5 (18,5%)	11 (29,7%)	
χ^2 Пирсона, df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Мы рассмотрели детей, вошедших в III группу и получавших препараты невирапин и эфавиренз в различных схемах (комбинациях) в качестве первой линии (таблица 30). У этих детей был оценен 2 и 3 этап ППМР. Всего исследовано 20 человек. Из 11 детей, получавших в стартовой схеме невирапин, 2 ребенка получали в профилактике на 2-м и/или 3-м этапах

этот же препарат. В дальнейшем эти 2 человека развили резистентность к препаратам группы ННИОТ.

Таблица 30

Количество детей, получавших в стартовой схеме препарат невирапин и эфавиренз

Препарат	I группа (n=44)	II группа (n= 27)	III группа (n=37)
NVP	7 (15,9%)	7 (25,9%)	11 (29,7%)
EFV	3 (6,8%)	2 (7,4 %)	9 (24,3%)

Из 9 человек, получавших на старте эфавиренз, 6 детей в профилактике получали невирапин, в дальнейшем они также развили резистентность к препаратам группы ННИОТ. Однако резистентность к группе ННИОТ развили и все дети, получающие при рождении зидовудин, за исключением одного ребенка, получающего на старте невирапин, но статистически значимых различий получено не было ($p < 0,005$).

Таким образом, можно предположить отсутствие значимых различий для реализации резистентности от принимаемого препарата в качестве ППМР. Возможно, прием невирапина в качестве химиопрофилактического препарата мог бы сказаться на скорости реализации резистентности к ННИОТ, но, к сожалению, проверить это не представляется возможным в рамках этой группы детей, т.к. анализ на резистентность ранее не был в широком доступе.

4.3 Предикторы неэффективности терапии

Использование метода Байеса-Вальда-Гублера с учетом анамнестических, клинических, лабораторных, иммунологических и вирусологических критериев позволило выявить неблагоприятные прогностические факторы риска неэффективности АРТ.

Суть метода состоит в последовательном накоплении информации при суммировании диагностических коэффициентов (ДК) до момента достижения одного из диагностических порогов ($ДК_{пор.} = +13$ при 5% ошибок). ДК рассчитывались путем логарифмирования отношения частот и умножения полученного результата на 10:

$$ДК = 10 \times \log P (X_i D_1) / P (X_i D_2), \text{ где}$$

\log – десятичный логарифм, i – порядковый номер признака, $P(X_i D_1)$ – частота признака при диагнозе D_1 , $P(X_i D_2)$ – частота признака при диагнозе D_2 .

Информативность диапазонов (КИ) определяли по методу С. Кульбака.

Нами были выбраны признаки с уровнем информативности более 0,5 (всего было 14 исследуемых признаков).

При помощи диагностической таблицы мы вычисляли сумму баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку с учетом их наличия или отсутствия (таблица 31).

Таблица 31

Прогностические значимые признаки формирования неэффективности АРТ

Наименование признака	Информативность (КИ)	Диагностический коэффициент (в баллах)	
		ДК +	ДК -
Анамнестические признаки			
1. Мужской пол	1,62	+2,1	-1,4
2. Возраст выставления диагноза (24 мес. и >)	1,88	+2,6	-1,5

<i>Продолжение таблицы 31</i>			
3. Возраст старта АРТ (50 мес. и >)	1,25	+1,4	-1,9
4. Отсутствие I этапа ХП у матери	2,07	+2,8	-1,6
5. Использование NVP на III этапе ХП	0,88	+1,3	-1,1
6. Перенесенные пневмонии в анамнезе	2,29	+3,2	-2,3
7. Использование ННИОТ в схеме стартовой терапии	0,63	+1,8	-1,4
Клинические признаки			
8. Клиническая стадия ВИЧ инфекции 4Б и выше	2,67	+3,9	-2,4
9. Наличие ЗПР, УО	3,44	+4,6	-1,9
Лабораторные признаки			
10. Наличие анемии	2,19	+3,3	-1,6
11. Наличие тромбоцитопении	2,73	+5,1	-2,4
Иммунологические признаки			
12. Отсутствие изменения CD4+ через 4-8 нед. после старта АРТ	3,40	+4,5	-1,9
13. Отсутствие изменения иммунной категории через 12 мес. от начала АРТ	4,17	+6,3	-2,5
Вирусологические признаки			
14. Сохранение РНК ВИЧ через 6 мес. после старта АРТ	4,07	+6,0	-2,2

Сумма полученных баллов сравнивалась с уровнями дифференцирующих порогов.

Нижний порог - $10 \times \log (\alpha/1-\beta)$.

Верхний порог - $10 \times \log (1-\alpha)/\beta$.

За величину ошибки приняты величины $\alpha=0,05$, $\beta=0,05$.

Данный метод при прогнозе предполагает выделение зоны неопределенности (в диапазоне от -13 до +13).

При полученном индексе + 13 баллов и > отмечена высокая вероятность развития неэффективности АРТ, при индексе -13 баллов и < отмечена невысокая вероятность.

В исследуемых группах пациентов (I и III группы) мы определили индекс неэффективности АРТ (таблица 32).

Таблица 32

**Распределение изученных пациентов в зависимости
от значения индекса неэффективности**

Течение заболевания	Индекс	
	≤ -13 баллов	≥ +13 баллов*
I группа (n=44)	38 (86,4%)	6 (13,6%)
III группа (n=37)	3 (8,1%)	34 (91,9%)
* – различия между группами: $\chi^2=56,42$ для таблицы 2x2, df 1, p<0,000.		

Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с неэффективной АРТ ($\chi^2= 56,42$; p<0,000).

Мы оценили информативность метода с помощью критериев – чувствительности, специфичности и диагностической точности.

A – истинно-положительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у пациентов с неэффективной АРТ) – 34 ребенка;

B – ложноположительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у детей с эффективной АРТ) – 6 детей;

C – ложноотрицательные результаты (индекс ≤ -13 у детей с неэффективностью терапии) – 3 пациента;

D – истинно-отрицательные результаты (индекс ≤ -13 у пациентов с эффективной АРТ) – 38 детей.

Результаты представлены в таблице сопряженности (таблица 33).

Четырехполюсная таблица сопряженности

Обследуемые группы детей	Показатели		Всего
	Эффективная АРТ	Неэффективная АРТ	
	Положительный результат	Отрицательный результат	
III группа	Истинно-положительные результаты А (34)	Ложно-отрицательные результаты С (3)	А+С 34+3=37
I группа	Ложно-положительные результаты В (6)	Истинно отрицательные результаты D (38)	В+ D 6+38=44
Всего	А+В 34+6=40	С+ D 3+38=41	

Чувствительность (S_e) = $A / A+C \times 100\% = 91,9\%$

Специфичность (S_p) = $D / B+ D \times 100\% = 92,7\%$

Диагностическая точность метода (A_c) = $A+ D / A+B+C+D \times 100\% = 88,9\%$.

Таким образом, используемый метод доказал свою высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность. Метод можно использовать у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, для прогнозирования формирования неэффективности терапии.

4.4 Основные мутации ВИЧ в процессе проведения АРТ

В нашей стране не принято проводить исследование на резистентность до начала АРТ. Но у детей риски развития первичной резистентности могут быть выше в связи с распространением ППМР. Публикуются данные зарубежных исследований, в которых находит подтверждение данная теория [106]. К сожалению, подобные исследования пока не встречаются в России. У взрослых пациентов в РФ первичная резистентность встречается в 5,5%

случаев [209]. Kityo C., Voerma R.S. et al, 2017, опубликовали данные о первичной резистентности среди африканских детей, получавших ППМР, которая составила более 40% (42,7%). Что касается пациентов детского возраста, не получавших ППМР, этот процент меньше (до 35%) [106].

В нашем центре также не проводится исследование на резистентность перед началом АРТ. Анализ назначается при наличии вирусологической неэффективности и уровне РНК ВИЧ >1000 коп. Данный уровень связан с чувствительностью метода.

Анализ на резистентность проводился методом генотипирования (применялась тест-система ViroSeq HIV-1 Genotyping System v2.0 Abbott, анализатор Applied Biosystems 3500 Hitachi). Программа выдавала стандартный протокол с перечнем препаратов, к которым обнаружена резистентность («резистентность», «нет резистентности», «возможна резистентность»). Также в протоколе отображалась информация с перечнем самих мутаций. Эти данные мы обрабатывали с помощью электронной базы данных, находящейся в открытом доступе: hiv drug rtsistance database (Stanford University), версия 8.9-1.

Мы проанализировали данные анализа на резистентность 37 детей, вошедших в III группу. 28 человек обследованы на резистентность однократно, 9 человек обследованы дважды, 4 трижды. Медиана возраста первого обследования 133 месяца (ИКР 42,0; 163,0), второго – 157 месяцев (ИКР 54,0; 170,0), третьего – 183 месяца (ИКР 153,0; 185,0). Медиана времени получения схемы, на которой находился ребенок перед выявлением резистентности первый раз, составила 24 месяца (ИКР 10,0; 37,0), перед вторым анализом – 29 месяцев (ИКР 21,0; 35,0), перед третьим – 5,5 месяцев (ИКР 3,5; 11,3).

Схемы АРТ перед первым обследованием на резистентность

Схема	Кол-во детей	Итог
ZDV +3TC +LPV/r	8 (21,6%)	2 НИОТ + ИП 29,7%
ABC+3TC +LPV/r	1 (2,7%)	
ABC+3TC +FPV	1 (2,7%)	
ФАЗТ+3TC +DRV/r	1 (2,7%)	
ZDV +3TC +NVP	9 (24,3%)	2 НИОТ+ ННИОТ 70,3%
ABC+3TC +NVP	3 (8,1%)	
ABC+3TC +EFV	7 (18,9%)	
ZDV +3TC +EFV	7 (18,9%)	

Как видно из таблицы 34, самыми распространенными схемами были ZDV+3TC+NVP (24,2%), ZDV+3TC+LPV/r (21,6%), ABC+3TC+EFV и ZDV +3TC+EFV (по 18,9%). Для 14 человек (37,8%) назначенные схемы были стартовыми, у 9 человек (24,3%) производилась однократная смена. Необходимость смены схемы чаще всего была продиктована развитием нежелательных явлений (НЯ), отказом ребенка принимать конкретный препарат из-за органолептических особенностей, а также оптимизацией лечения. Если оценивать терапию по классу 3-го препарата, то схемы на основе ННИОТ назначали более чем в 2 раза чаще, чем схемы на основе ИП, а именно 70,3% против 29,7%. Что, по нашему мнению, не могло не сказаться на формировании резистентности. При этом из группы НИОТ зидовудин назначался чаще абакавира в 2 раза.

Мы провели сравнительный анализ частоты возникновения мутаций к НИОТ в зависимости от НИОТ основы с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимых различий не обнаружено ($p=1,0$) (рис. 19). Таким образом, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах практически одинаковы (ОШ=0,957; 95% ДИ: 0,078 – 11,719).

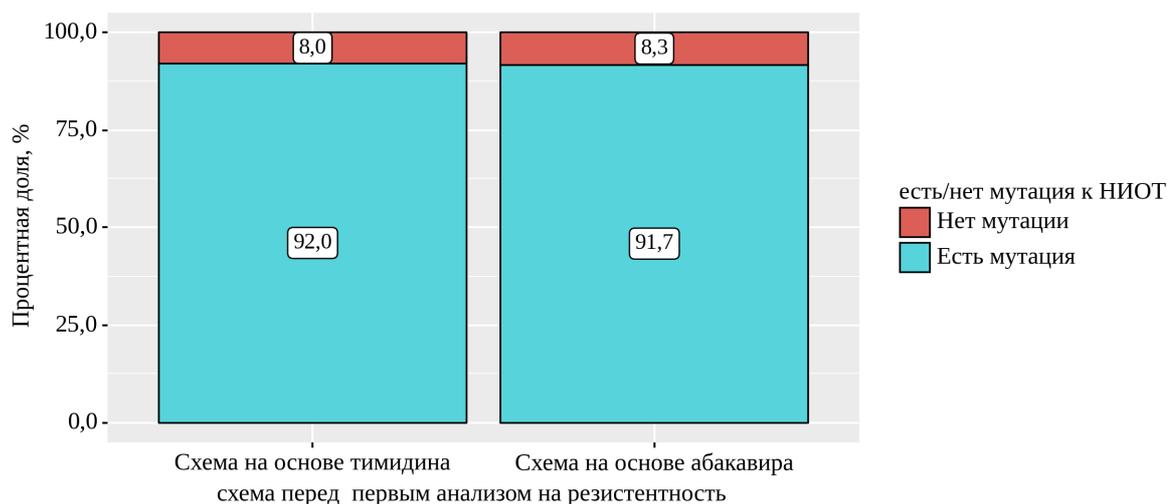


Рис.19 Анализ частоты возникновения мутаций к классу НИОТ в зависимости от НИОТ основы

Но были обнаружены статистически значимые различия в этих группах в зависимости от длительности нахождения на данных схемах ($p=0,025$, t -критерий Стьюдента) (рис. 20).

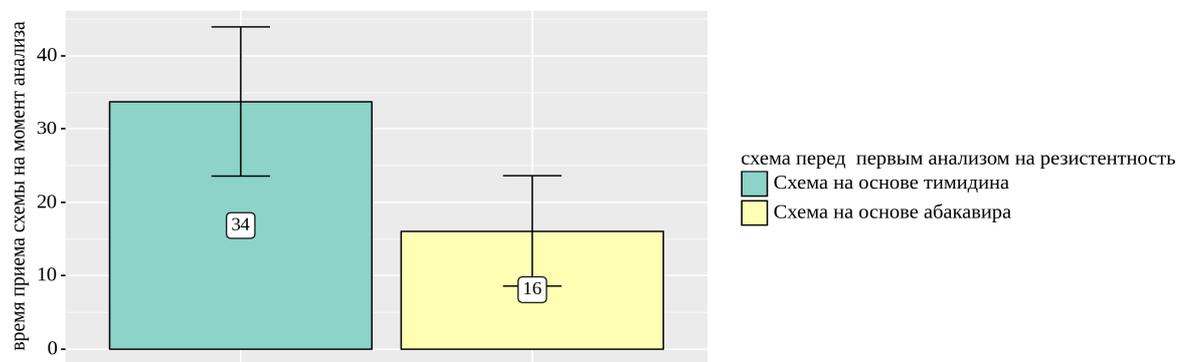


Рис. 20 Анализ времени (мес.) нахождения на схеме в зависимости от НИОТ основы

С помощью точного критерия Фишера были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$) в результате сопоставления данных о 3-ем препарате в схеме АРТ (ННИОТ или ИП) перед первым анализом на резистентность с данными о наличии/отсутствии мутации к препаратам группы ННИОТ (рис. 21). Шансы развития мутаций к препаратам группы ННИОТ были в 43,75 раз выше при приеме схемы на основе ННИОТ,

в сравнении с группой с отсутствием мутации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 4,189 – 456,966). Для второго анализа на резистентность статистически значимых различий получено не было. Результаты, полученные при третьем анализе, не оценивались в виду малой выборки.

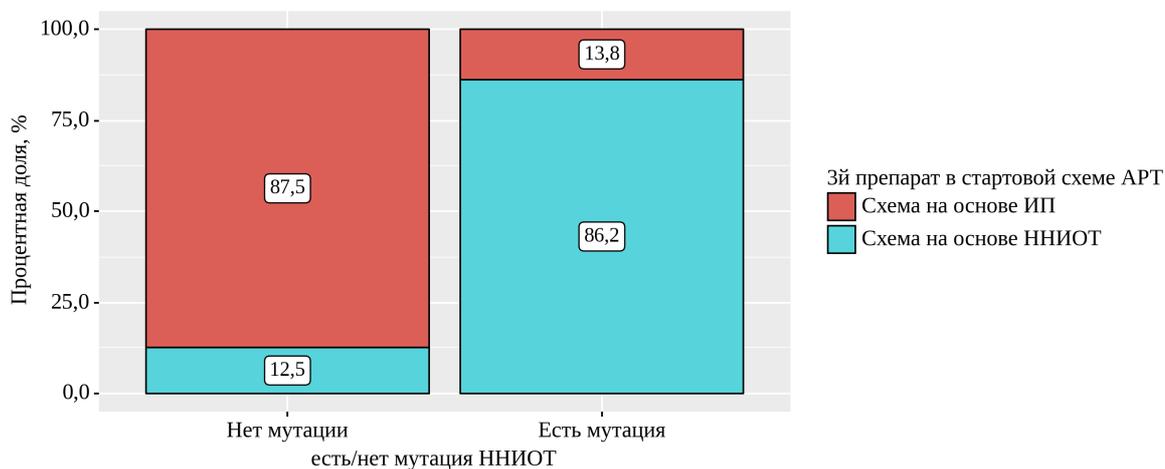


Рис. 21 Анализ частоты возникновения мутаций к ННИОТ в зависимости от 3-го препарата в схеме

Стоит также обратить внимание, что большая часть исследований на резистентность приходилась на 2016-2017 года, соответственно ресурсы и рекомендации значительно отличались от современных реалий.

К препаратам группы НИОТ и ННИОТ чаще у детей развивалось две мутации, в 43,2% и 24,3 % случаев. Для препаратов группы ИП мы наблюдали развитие чаще одной мутации (27,0%). Мы видим, что при первом анализе к группе ИП резистентность развилась у меньшего количества детей, в сравнении с группой ННИОТ (таблица 35).

Совокупное количество мутаций для этой группы препаратов составило 19 мутаций, среднее количество – 1,5 на человека. Для группы препаратов ННИОТ совокупное количество составило 66 мутаций, среднее количество мутаций на число детей с мутацией к этой группе составило 2,3.

Количественный состав мутаций к разным классам препаратов

Кол-во мутаций	к НИОТ	к ННИОТ	к ИП
0	3 (8,1%)	8 (21,6%)	24 (64,8%)
1	9 (24,3%)	8 (21,6%)	10 (27,0%)
2	16 (43,2%)	9 (24,3%)	2 (5,4%)
3	4 (10,8%)	8 (21,6%)	0
4	2 (5,4%)	4 (10,8%)	0
5	2 (5,4%)	0	1 (2,7%)
6	1 (2,7%)	0	0

Что касается класса препаратов НИОТ, выявлено 77 мутация, среднее количество составило также 2,3. Мутации к группе НИОТ сравнивать с частотой развития ННИОТ и ИП не совсем корректно, учитывая, что данную группу препаратов ребенок получает в любом случае. Поэтому мы оценили частоту возникновения мутаций в зависимости от принимаемых схем: 2НИОТ+ННИОТ и 2НИОТ+ИП (таблица 36).

Таблица 36

Анализ выявляемости мутаций в зависимости от схемы препаратов

Класс пр-ов	2НИОТ+ННИОТ (n=26)				2НИОТ+ИП (n=11)			
	Кол-во мутаций	Ср. кол-во на чел.	SDRM	Ср. кол-во на чел.	Кол-во мутаций	Ср. кол-во на чел.	SDRM	Ср. кол-во на чел.
НИОТ	54	2,1	38	1,5	23	2,1	19	1,7
ННИОТ	60	2,3	32	1,2	6	0,5	4	0,4
ИП	17	0,6	2	0,1	2	0,2	0	0

Как видно из представленной таблицы, в случае приема АРТ по схеме 2НИОТ+ИП отмечается отсутствие мутаций, в том числе и надзорных к препаратам класса ИП и меньшее количество мутаций к препаратам класса ННИОТ. Таким образом, нерациональный прием препаратов, с входящим в

состав схемы на основе ИП более устойчивы к формированию резистентности, чем схемы на основе ННИОТ. ННИОТ и ИП основа схемы не влияла на количество мутаций к классу НИОТ, среднее количество мутаций на человека 2,1 в каждом случае, но относительно надзорных мутаций из списка SDRM образуется несколько больше мутаций при приеме схемы 2НИОТ+ИП (1,7, против 1,5 при ННИОТ основе).

Статистически значимых различий по времени нахождения на данных схемах получено не было, $p=0,088$ (t-критерий Уэлча). Стоит обратить внимание, что у 11 человек отмечалась резистентность к классам ННИОТ и ИП, из них только 1 человек получал схему на основе ИП и иные схемы этот ребенок не получал. Что касается остальных 10 детей, то у 3 х человек данная схема была стартовой, а у 2-х предыдущая схема была на основе препарата из того же класса. Таким образом, только у 5 человек мы можем предположить наличие перекрестной резистентности, связанной с приемом данных препаратов ранее. Следовательно, учитывая среднее время нахождения на данных схемах (для ИП- 41 ± 32 месяца, 95% ДИ: 20-63 месяцев; для ННИОТ 22 ± 15 месяцев, 95% ДИ: 16-28 месяцев) и отсутствие, перед анализом, смены Зего препарата в 70,3% случаев, не позволяет нам однозначно ответить на этот вопрос о причинах перекрестной резистентности.

Мы проанализировали схемы АРТ, на которых были дети непосредственно перед исследованием на резистентность. Так, дети, с выявленной мутацией к препаратам группы ИП, находились на АРТ, в состав которой входил препарат из группы ИП только в 2-х случаях. Срок нахождения на этой схеме составил 43 и 52 месяца. 7 человек получали схемы на основе ИП ранее. 4 человека не получали препараты этой группы. 8 детей с мутациями к ИП получали EFV, 3 ребенка получали NVP. К сожалению, наличие мутаций к группе препаратов ИП не исключало их развитие к препаратам группы ННИОТ.

Структура выявленных мутаций в различных группах препаратов представлена на рис. 22, 23, 24.

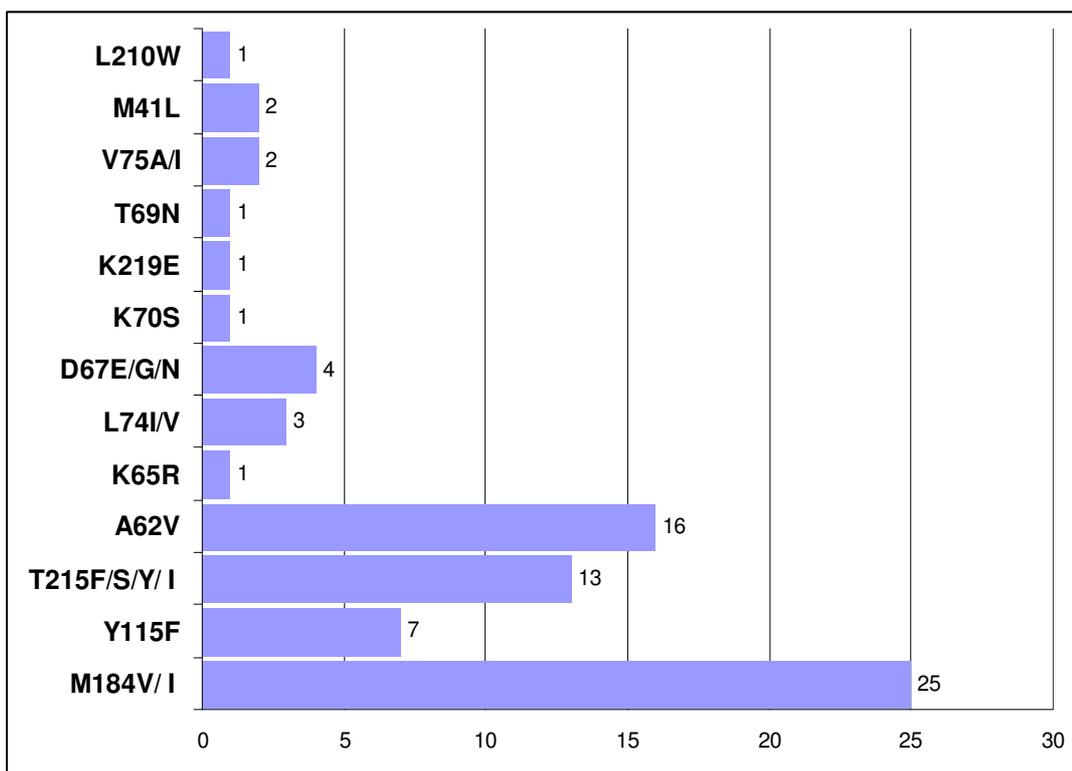


Рис. 22 Структура выявленных мутаций в группе препаратов НИОТ

Проанализирована частота встречаемости мутаций ЛУ к НИОТ, которая встречалась всего 77 раз у 34 детей, 21 разновидность мутаций.

Для данной группы преобладали мутации M184V/I (25/34, 73,5% от числа детей, имеющих мутации к классу НИОТ и 67,6% от общего числа исследуемых детей, 25/37). На втором месте по частоте встречаемости была мутация A62V (16/34, 47% от числа детей с мутацией к НИОТ и 43,2% от общего числа исследуемых детей), на третьем месте мутация T215F/S/Y/I (13/34, 38,2% от числа детей с мутацией к НИОТ, 35,1% от общего числа). Чаще других наблюдались следующие сочетания мутаций: M184V/I и A62V (14/34, 41,2% от числа детей с мутацией к НИОТ, 37,8% от общего числа детей), M184V/I и T215F/S/Y (7/34, 20,6% от числа детей с мутацией к НИОТ, 18,9% от общего числа детей), A62V и T215F/Y (3/34, 8,8% и 8,1% от общего числа исследуемых), Y115F и T215Y (3/34, 8,8% и 8,1% от общего числа исследуемых).

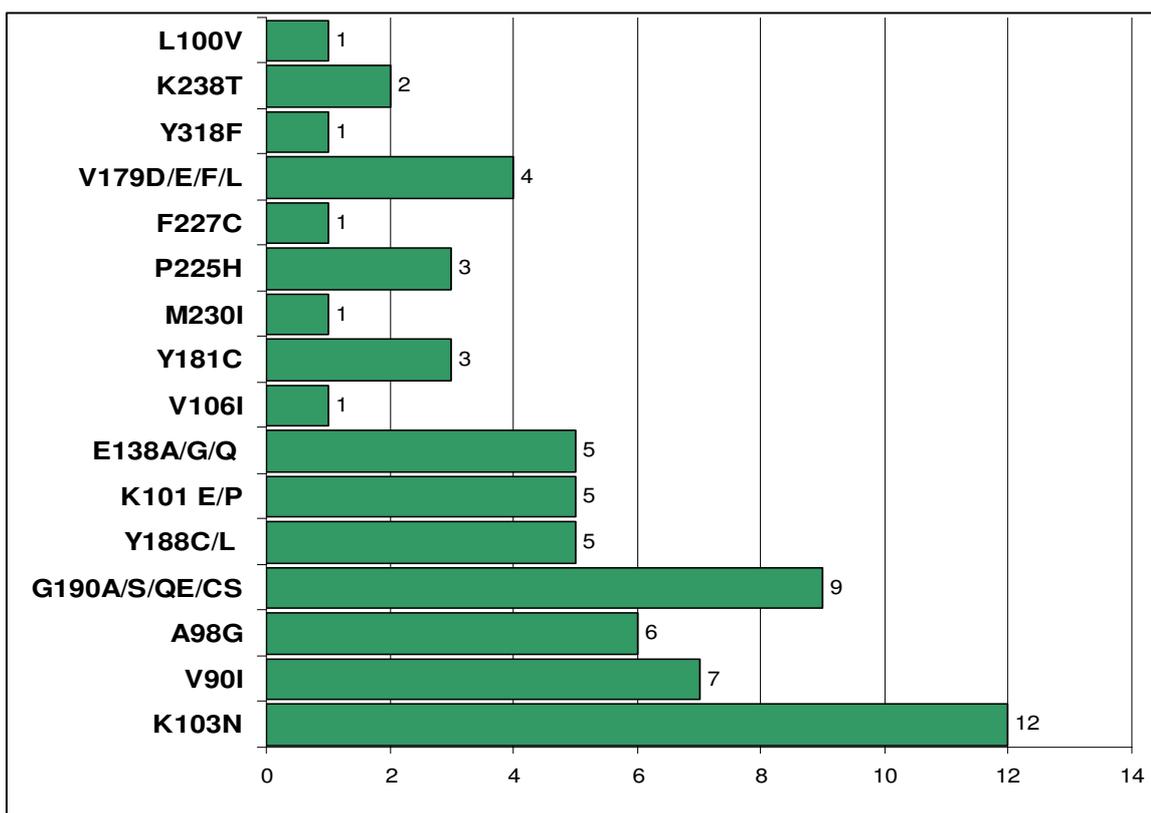


Рис. 23 Структура выявленных мутаций в группе препаратов ННИОТ

Мутации ЛУ к классу ННИОТ встречались в 78,4% случаев (29/37), всего к данному классу выявлено 66 мутаций. Для препаратов группы ННИОТ чаще встречались мутации K103N (12/29, 41,4% от числа детей, имеющих мутации к ННИОТ и 32,4% от общего числа исследуемых детей), G190A/S/Q (9/29, 31% и 24,3% от общего числа исследуемых детей), V90I (7/29, 24,1% от числа детей с мутацией к ННИОТ и 18,9% от общего числа детей). Чаще других наблюдались сочетания: K103N и P225H, K103N и V90I, K103N и A98G, K101 E и G190 S/Q, V90I и G190A/S, Y188C и A98G. Эти сочетания вышеуказанных мутаций встречались каждые по 3 случая.

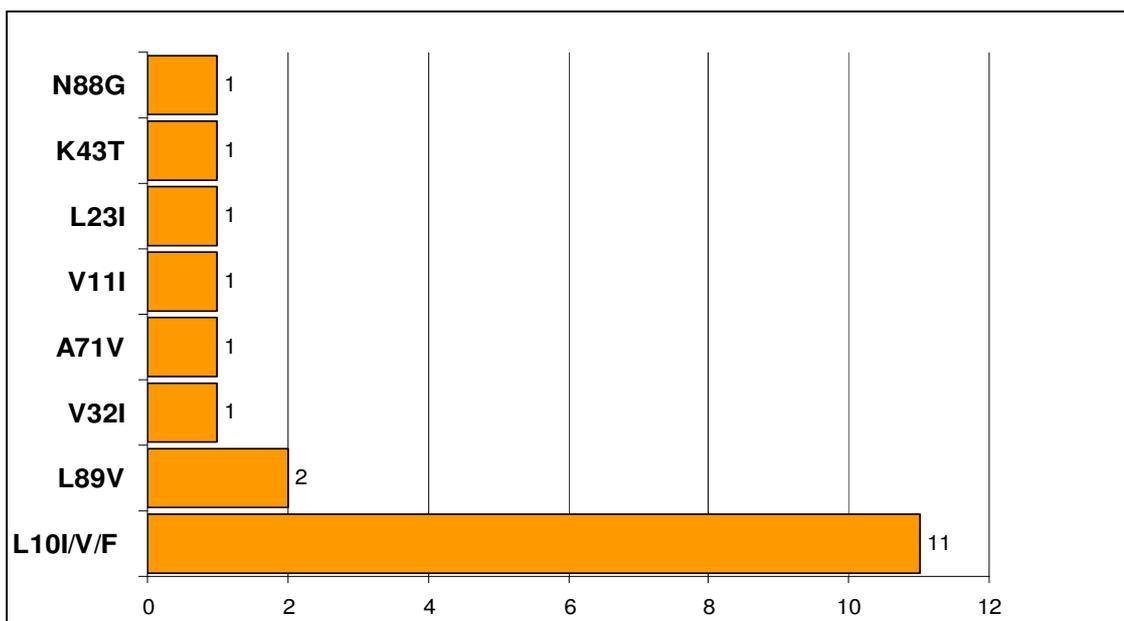


Рис.24 Структура выявленных мутаций в группе препаратов ИП

Реже встречались мутации ЛУ к классу ИП, выявлены у 13 детей.

Для препаратов группы ИП самой распространенной мутацией оказались L10I/V/F (11/13, 84,6% от числа детей с выявленными мутациями к ИП, 29,7% от числа обследуемых детей) и L89V (2/13, 15,4% и 5,4% от общего числа детей), остальные мутации встречались в единичном количестве.

Таким образом, у исследуемых детей была обнаружена 21 разновидность мутаций к препаратам группы НИОТ, 26 разновидностей мутаций к группе ННИОТ и 10 вариантов мутаций к группе ИП.

Мы сравнили обнаруженные мутации со списком SDRM (Surveillance drug resistance mutations) 2009 г. [212]. В данном списке опубликованы основные мутации, важные для надзора за резистентностью (надзорные мутации).

В результате из 21 найденной мутации к препаратам группы НИОТ 16 оказались «значимыми». Мутация A62V из нашего списка наиболее часто встречаемых мутаций у исследуемых детей в списке SDRM не значится, она относится к группе «дополнительных» мутаций. По данным Стенфордской базы, A62V чаще сочетается с K65R или Q151M, что влечет за собой

множественную устойчивость к НИОТ и распространена среди вирусов подтипа А. В нашем случае мы встретили только одно сочетание с K65R из 16 человек (по результатам первого исследования на резистентность).

Из 26 вариантов обнаруженных мутаций к группе ННИОТ надзорными оказались 10 мутаций. V90I, A98G, E138A/G/Q из нашего списка являются дополнительными мутациями, в список SDRM не входят. Мутация V90I сама по себе незначительно снижает чувствительность к ННИОТ [212]. A98G может снижать чувствительность в 2-3 раза. E138G снижает чувствительность в 2 раза к NVP и EFV, ETR и RPV, E138A в основном снижает чувствительность к ETR и RPV.

Что касается обнаруженных 10 видов мутаций к препаратам группы ИП, только две оказались надзорными - V32I и L23I. Частота встречаемости у исследуемых детей была минимальной.

Мы проанализировали результаты второго обследования на резистентность и сравнили их с первым результатом. В сравнении участвовало 9 детей. 6 человек получали ИП, 3 человека ННИОТ (2 из них EFV), 3 человека в качестве первого препарата из группы НИОТ получали ZDV, ФАЗТ 2 человека, TDF 2 человека, ABC 2 человека. Таким образом, у 3-х детей схемы остались без изменения (т.е. с момента первого обследования на резистентность), у 4-х не менялся класс 3-го препарата из схемы. Стоит отметить, что все эти дети продолжали находиться на этих схемах исключительно из-за сохраняющейся чувствительности к данным препаратам. По результатам анализа было выявлено увеличение количества и разнообразия мутаций.

У этих 9 детей мы сравнили обнаруженные мутации после каждого обследования на резистентность со списком SDRM. Так при первом анализе из 29 выявленных мутаций, 21 была надзорной. При втором анализе было выявлено 59 мутаций, из них 34 надзорных. Отмечается увеличение количества мутаций, в том числе и надзорных. Мутации, образованные в результате присутствия того или иного препарата, в отсутствие данного

препарата никуда не деваются, а уходят в минор [15, 16]. Стоит заметить, что наша лаборатория не оценивает кровь на резистентность с учетом предыдущего результата, таким образом, доктор вынужден сопоставлять, суммировать полученные мутации с предыдущими самостоятельно. Таким образом, суммируя оба полученных результата, мы получаем 74 мутации, из них 45 мутаций из списка SDRM. Большая часть мутаций относится к классу НИОТ. Стоит заметить, что наиболее устойчивым к образованию надзорных мутаций класс ИП.

Также мы проанализировали результаты детей, обследованных 3-хкратно. Сравнили полученные данные с результатами первого и второго анализа. В анализе участвовали 4 ребенка. Из них 50% получали схемы на основе бустированного ИП и 50% на основе ИИ.

По результатам первого анализа было выявлено 12 мутаций, 9 надзорных, во втором анализе 39 мутаций, надзорных 24, по результатам третьего анализа выявлено 37 мутации, надзорных 24.

Рассмотрим клинический случай.

Пациент 1. На фоне приема стартовой схемы ZDV+3TC+LPV/r возникли мутации: к классу НИОТ- Y115F, к ННИОТ- K103N, R225H, F227C. Ребенок не получал препарат класса ННИОТ. Учитывая отсутствие мутаций, значимых для получаемых препаратов, лечение было продолжено по прежней схеме. Выявленные мутации приводят к ЛУ к абакавиру - высокий уровень устойчивости, тенофовиру - низкий уровень, доравирину, эфавирензу и невирапину - высокий уровень ЛУ. На момент первого анализа ребенок получал данную схему на протяжении 12 месяцев.

По результатам второго анализа на ЛУ были выявлены мутации: к классу НИОТ- M184V, A62V, V75I, к классу ННИОТ- V90I, к классу ИП- M46V, I50L, Q58E, A71V. Выявлена ЛУ к атазанавир/ритонавир- высокий уровень. Получаемая схема эффективна.

По результату третьего анализа выявлены мутации: к классу НИОТ- Y115F, L210W, V75I, V90I. Выявлена ЛУ к абакавиру высокого уровня устойчивость и низкого уровня к зидовудину и тенофовиру.

При анализе всех трех результатов по Стенфордской базе: абакавир, ламивудин, эмтрицитабин - высокого уровня устойчивость, зидовудин, тенофовир - низкого уровня устойчивость; дораверин, эфавиренз, невирапин- высокий уровень устойчивости; атазанавир/ритонавир - высокий уровень устойчивости.

Таким образом, при оценке ЛУ необходимо оценивать все имеющиеся мутации для того, чтоб получить более полную картину.

Стоит обратить внимание на неоднозначность описанной ситуации (описанного клинического случая). Ребенку не назначались никакие препараты класса ННИОТ, ППМР во время беременности мать ребенка не получала, ребенок ХП не получал. Следовательно, однозначно невозможно сказать причину выявления данных мутаций. Нельзя исключить первичную резистентность, а также прием ребенком не своих препаратов.

Таким образом, очевидно, что оценка и соответственно смена схемы только на основании последнего результата недопустима. Клиницист должен владеть полной информацией относительно всех исследований. Но возникает другой сложный вопрос, каким образом в рамках приема изыскать возможность проанализировать все результаты и сопоставить данные с электронными базами данных. Данная проблема, в рамках все более широкого распространения АРТ, заслуживает детальной проработки.

Дети, имеющие доказанную резистентность к препаратам, не достигшие вирусной супрессии после смены схемы и продолжающие иметь неуспех в лечении, обследовались на резистентность повторно. У этих детей отмечается заметное снижение уровня CD4+, как в процентном, так и в абсолютном значении. Для данных детей характерен переход из одной иммунной категории в более прогрессивную. Так, разница в процентном содержании CD4+, между первым и вторым обследованием составил 4,5%,

между первым и третьим обследованием 6,3%. Что касается абсолютного количества CD4+, то разница составила между первым и вторым обследованием 373 кл/мкл, между первым и третьим 302 кл/мкл (таблица 37).

Таблица 37

Динамика уровней CD4+, CD4+/CD8+ и РНК ВИЧ в периоды обследования на резистентность

	1 результат на резистентность, Ме (Q1; Q3)	2 результат на резистентность, Ме (Q1; Q3)	3 результат на резистентность, Ме (Q1; Q3)
CD4+, %	25,0 (16,0; 31,4)	20,5 (8,0; 29,0)	18,7 (14,8; 21,8)
CD4+, кл/мкл	534 (223; 982)	161 (65,0; 942)	232 (219; 368)
К (CD4+/CD8+)	0,460 (0,255; 0,765)	0,220 (0,092; 0,318)	<1 (0,320; 0,380)
РНК ВИЧ, коп/мл	32960 (32960; 148561)	41562 (5707; 145246)	85476 (24653; 197754)

Относительно уровня РНК ВИЧ, также прослеживается тенденция, к прогрессированию ВИЧ-инфекции. Между 1-м и 2-м анализами уровень РНК ВИЧ увеличился на 8602 коп/мл (в 1,3 раза), между 1-м и 3-м обследованиями увеличение было более значимым, и составило 52516 коп/мл (в 2,6 раза).

Это говорит о том, что, несмотря на менее выраженное снижение абсолютного количества CD4+ между 1-м и 3-м обследованием (в сравнении со 2-м), уровень РНК ВИЧ продолжал увеличиваться.

Таким образом, дети из I и II групп чаще в составе иницирующей схемы имели LPV/r (68,2% и 66,6% соответственно), в то время как дети из III группы чаще получали лечение на основе ННИОТ (54,1%). Исходя из этого мы можем предполагать, что дети, получающие на старте АРТ схемы на основе бустированного ИП, а именно LPV/r, менее подвержены развитию резистентности в будущем.

Прием NVP при получении химиопрофилактики новорожденным может влиять на скорость развития резистентности к препаратам группы ННИОТ.

Проведенный анализ Байеса-Вальда-Гублера выявил высокую вероятность формирования неэффективности АРТ при индексе $\geq +13$ баллов, используемый метод доказал свою высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность. Данный метод можно использовать у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, для прогнозирования формирования неэффективности терапии.

Большинство определяемых мутаций относились к группе значимых, важных для надзора за резистентностью. Наибольшее разнообразие мутаций (26 разновидностей) отмечены при использовании в схеме препаратов из группы ННИОТ. При этом преобладающими мутациями были K103N (у 41,4% детей, имеющих мутации к ННИОТ и у 32,4% от общего числа исследуемых детей) и G190A/S/Q (у 31% детей с мутациями к ННИОТ и у 24,3% от общего числа исследуемых детей). 21 разновидность мутаций определена в группе препаратов НИОТ, превалировали следующие мутации: M184V/I (у 73,5% детей, имеющих мутации к классу НИОТ и у 67,6% детей от общего числа исследуемых) и A62V (47% от числа детей с мутацией к НИОТ и 43,2% от общего числа исследуемых детей). К препаратам группы ИП мутации возникали реже, выявлено 10 их разновидностей. У 84,6% детей (от числа детей с выявленными мутациями к ИП и у 29,7% от числа обследуемых детей) выявлялась L10I/V.

Формирование резистентности к лечению вследствие отсутствия приверженности АРТ будет рассмотрено в следующей главе.

Глава 5. Основные причины неприверженности лечению и формирования резистентности к терапии.

Профилактика неэффективности АРТ у детей, разработка оптимального алгоритма наблюдения пациентов

5.1. Адекватная приверженность лечению как предиктор эффективности терапии

Принято считать, что одной из основных причин неудач в лечении ВИЧ-инфекции является неадекватная приверженность лечению. Под приверженностью понимают процентную величину принятых доз препаратов от назначенных.

Мы проанализировали уровень приверженности для 3-х исследуемых групп. Для этого был произведен подсчет всех выданных доз препаратов за время наблюдения. Учитывая, что данный метод подсчета уровня приверженности не является объективным, так как сведения об имеющихся препаратах на руках не может гарантировать, что все дозы препаратов были приняты и приняты вовремя, мы рассматриваем этот показатель как уровень предполагаемой приверженности (максимально возможный).

Специфика лечения ВИЧ-инфекции заключается в пожизненном приеме препаратов, чаще всего большого количества таблеток, и строгое соблюдение временных промежутков. Пожизненность приема накладывает определенный отпечаток на быт пациентов и не может не сказаться на психологическом настрое. Учитывая это, добиться 100% приверженности практически невозможно. В связи с этим в практике не редкость «срывы» в лечении. Принято считать, что для достижения и поддержания вирусной супрессии необходим прием соответствующих препаратов в объеме не менее 95% от назначенного количества. Ситуации с несоблюдением правил приема препаратов в настоящий момент в расчет не принимается. Приверженность ниже 70% не достаточна для достижения вирусной супрессии и, как правило,

не приводит к формированию резистентности. Все, что находится в промежутке между 70% и 95% считается субоптимальной приверженностью и способствует формированию резистентности [1, 16]. К сожалению, мы не имеем возможности доказать, что субоптимальная приверженность напрямую ведет к субоптимальной концентрации препарата в крови.

ВОЗ предлагает следующую градацию уровней приверженности: $\geq 95\%$ - «хороший уровень приверженности», 85%-94% - «средний уровень приверженности», $\leq 85\%$ - «низкий уровень приверженности» [202].

Также некоторые авторы отмечали в качестве «оптимального уровня» приверженность $\geq 90\%$ [163], а соблюдения приверженности на уровне 80-90% может быть достаточным для достижения вирусной супрессии [100].

Мы распределили пациентов в соответствии с градацией ВОЗ (рис. 25).

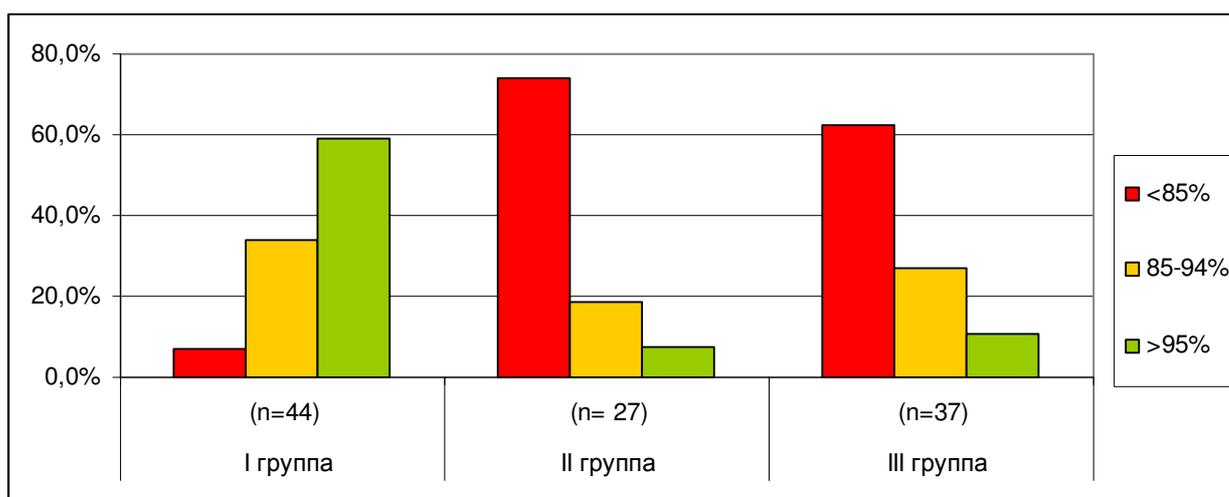


Рис.25 Распределение пациентов в группах по уровню приверженности

Для решения поставленных задач мы выделили следующие уровни приверженности: $> 95\%$, 70%-95%, $<70\%$ (рисунок 26), а также $<70\%$, 70%-80%, 80%- 90%, 90%-95%, $> 95\%$ (рисунок 27).

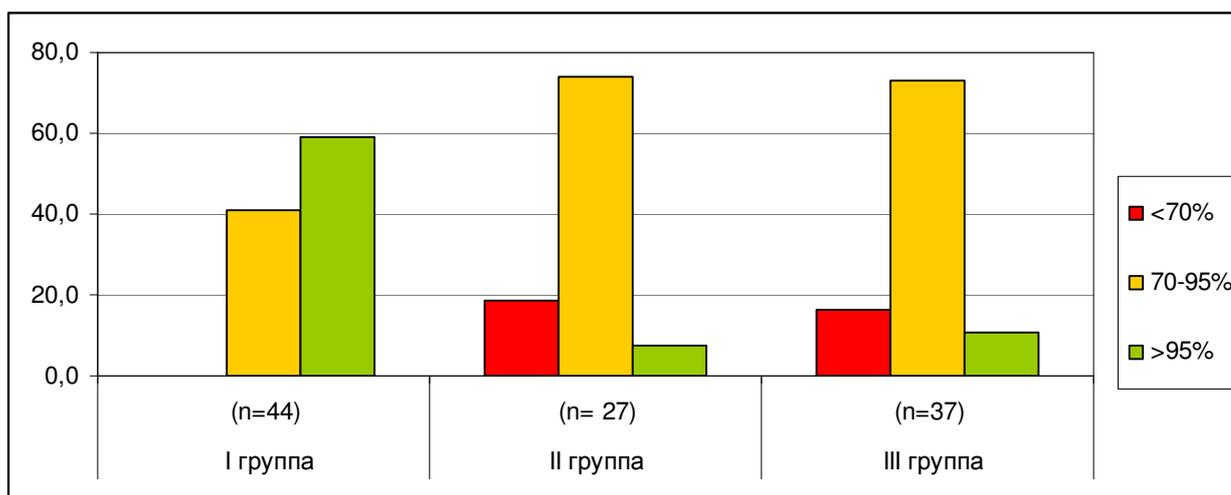


Рис.26 Распределение предполагаемой приверженности в группах

Таким образом, среди детей, отнесенных в группу с эффективной АРТ, медиана приверженности составила 95,6% (ИКР 92,9; 97,9), что соответствует примерно 3 разовым пропускам или пропуску одного дня приема в месяц. Это соответствует хорошему уровню приверженности. При этом 41,0% (18 человек) имели уровень приверженности не выше 95%, из них 3 человека (6,8% от общего количества в данной группе) имели уровень предполагаемой приверженности на уровне ниже 85%.

В группе II, среди детей, отнесенных к группе «неприверженных», Ме 79,9% (ИКР 71,5; 85,5), что соответствует примерно 13 разовым пропускам доз (при приеме 2 раза в сутки) или 5 дней пропуска в месяц. Только 5 человек из данной группы имели уровень предполагаемой приверженности ниже 70,0%, 2 ребенка на руках имели препараты для достижения уровня приверженности выше 95,0%. Соответственно, у 20 человек (74,1%) нельзя исключить наличия резистентности. Таким образом, наличие достаточного уровня препаратов на руках не гарантирует 100% прием этих препаратов.

В группе с доказанной резистентностью (III группа) медиана приверженности составила 81,7% (ИКР 71,3; 86,3), что соответствует примерно 10-11 разовым пропускам, при учете приема 2 раза в сутки.

Уровень предполагаемой приверженности во II и III группах относится к низкому. Лишь у 4 детей был отмечен высокий уровень предполагаемой

приверженности - выше 95%. Учитывая, что у данных детей отсутствовали значительные пропуски очередной явки за препаратами, можно предположить, что резистентность вероятнее сформировалась путем несвоевременного приема препаратов. Также нельзя исключать возможность первичной резистентности, но данный факт проверить не представляется возможным. У 14 детей отмечался низкий уровень предполагаемой приверженности - ниже 79%, из них у 6 детей ниже 70%. Таким образом, у 73% (27 детей) приверженность была 70-95%, что является субоптимальной (рисунок 27).

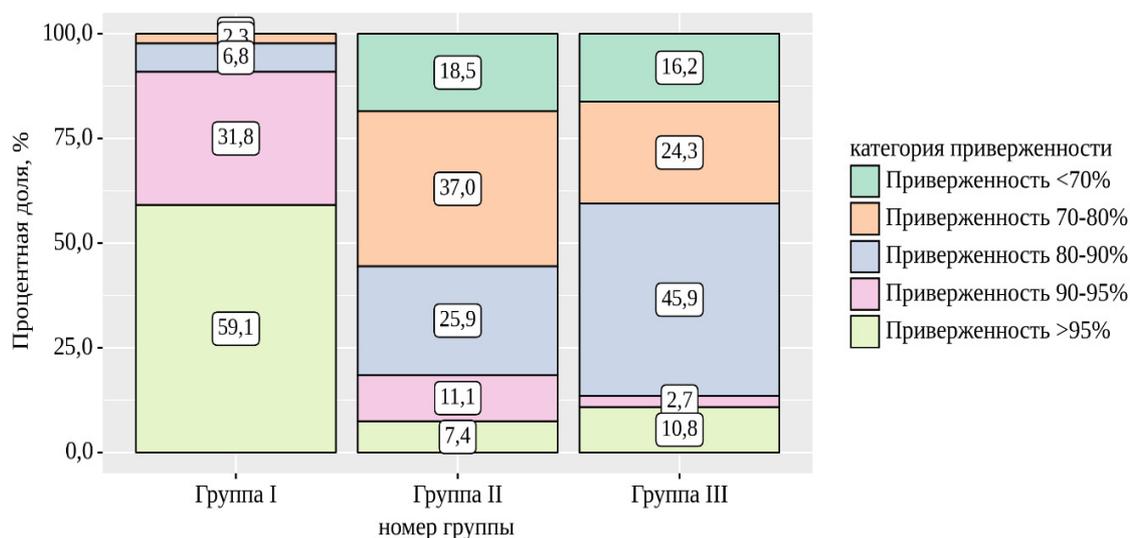


Рис.27 Анализ приверженности в исследуемых группах

Нами проведен корреляционный анализ (рассчитан коэффициент Спирмана) взаимосвязи предполагаемой приверженности и показателей уровня РНК ВИЧ (коп/мл) через 24, 36 месяцев от начала АРТ и на конец исследования (таблица 36). Между предполагаемой приверженностью и уровнем РНК ВИЧ через 24 и 36 месяцев от начала АРТ отмечается обратная корреляционная связь заметной тесноты, статистически значимая ($p < 0,001$). На конец исследования обратная корреляционная связь умеренной тесноты, также статистически значимая ($p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя
предполагаемой приверженности и уровня РНК ВИЧ

Срок исследования	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи	p
через 24 месяца	-0,565	Заметная	< 0,001*
через 36 месяцев	-0,596	Заметная	< 0,001*
на момент окончания исследования	-0,424	Умеренная	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Наблюдаемая зависимость показателей описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{РНК ВИЧ через 24 мес. после начала АРТ}} = -5519,651 \times X_{\text{общий процент приверженности}} + 523547,537$$

$$Y_{\text{РНК ВИЧ через 36 мес. после начала АРТ}} = -6425,072 \times X_{\text{общий процент приверженности}} + 626074,464$$

$$Y_{\text{РНК ВИЧ на момент окончания исследования}} = -19724,146 \times X_{\text{общий процент приверженности}} + 1808067,053$$

Таким образом, при повышении приверженности на 1%, следует ожидать снижение уровня РНК ВИЧ через 24 месяца на -5519,651, через 36 мес. на -6425,072, на момент окончания лечения на -19724,146 (рис. 28).

Полученная модель объясняет 13,6% наблюдаемой дисперсии уровня РНК ВИЧ через 24 мес., 9,1% и 6,8% через 36 мес. и на конец исследования соответственно.

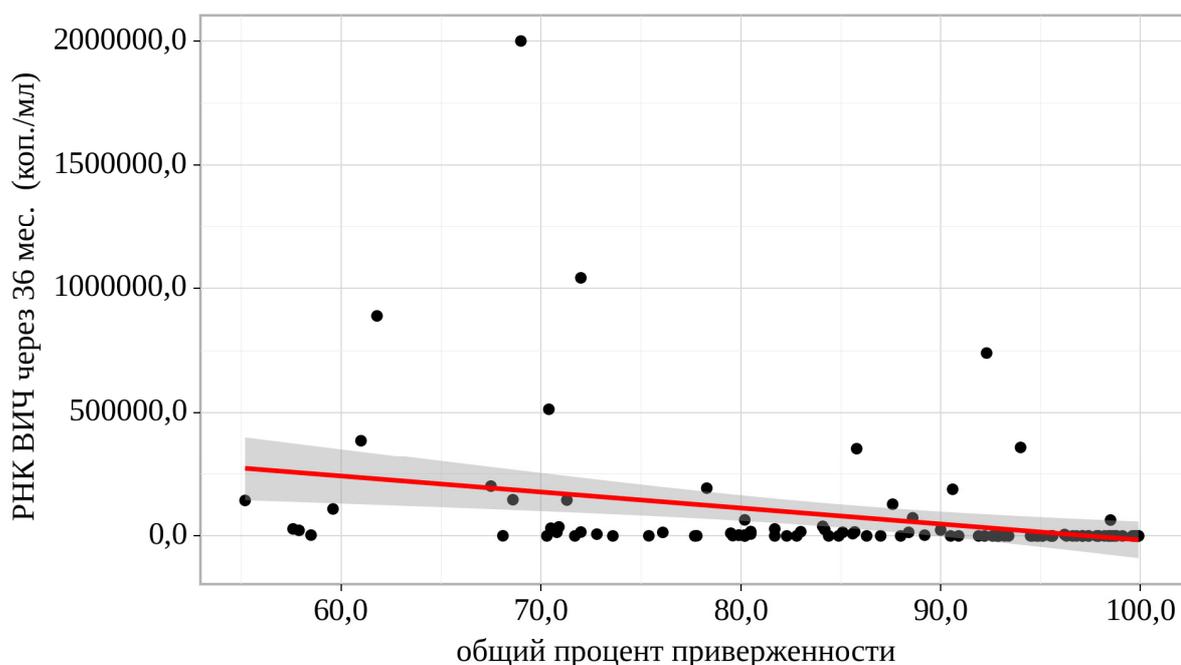


Рис. 28 График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня РНК ВИЧ через 36 месяцев после начала АРТ от предполагаемой приверженности

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателей CD4+-лимфоцитов (абсолютный и относительный) и общего процента приверженности (таблицы 39 и 40).

Таблица 39

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «общий процент приверженности» и уровня CD4+-лимфоцитов (%)

Срок исследования	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи	p
через 24 мес	0,494	Умеренная	< 0,001*
через 36 мес	0,419	Умеренная	< 0,001*
на момент окончания исследования	0,447	Умеренная	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Между предполагаемой приверженностью и уровнем CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) через 24 месяца от начала АРТ отмечается прямая корреляционная связь заметной тесноты, статистически значимая ($p < 0,001$). Для остальных показателей корреляционная связь прямая, умеренной тесноты, также статистически значимая ($p < 0,001$).

Наблюдаемая зависимость CD4+- лимфоцитов (%) через 24, 36 месяцев и на момент окончания исследования от общего процента приверженности описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{CD4+ (\%) через 24 мес}} = 0,445 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 10,847$$

$$Y_{\text{CD4+ (\%) через 36 мес}} = 0,436 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 10,062$$

$$Y_{\text{CD4+ (\%) на момент окончания исследования}} = 0,447 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 10,574$$

При увеличении общего процента приверженности на 1% следует ожидать увеличение CD4+- лимфоцитов (%) через 24 месяца на 0,445%, через 36 месяцев на 0,436% и на момент окончания исследования на 0,447%. Полученная модель объясняет 26,3% наблюдаемой дисперсии CD4+-лимфоцитов через 24 мес., 23,6% и 22,7% через 36 мес. и на конец исследования соответственно.

Таблица 40

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «общий процент приверженности» и уровня CD4+-лимфоцитов (кл/мкл)

Срок исследования	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи	p
через 24 мес	0,546	Заметная	$< 0,001^*$
через 36 мес	0,485	Умеренная	$< 0,001^*$
на момент окончания исследования	0,442	Умеренная	$< 0,001^*$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Наблюдаемая зависимость уровня CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) через 24, 36 месяцев и на момент окончания исследования от общего процента приверженности описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{CD4+ (кл/мкл) через 24 мес}} = 22,38 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 1075,992$$

$$Y_{\text{CD4+ (кл/мкл) через 36 мес}} = 18,634 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 840,442$$

$$Y_{\text{CD4+ (кл/мкл) на момент окончания исследования}} = 16,141 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 676,622$$

При увеличении общего процента приверженности на 1% следует ожидать увеличение CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) через 24 месяца на 22,38 кл/мкл, через 36 месяцев на 18,634 кл/мкл, на момент окончания исследования на 16,141 кл/мкл. Полученная модель объясняет 21,5% наблюдаемой дисперсии CD4+- лимфоцитов через 24 мес., 23,0% и 19,5% через 36 мес. и на конец исследования соответственно.

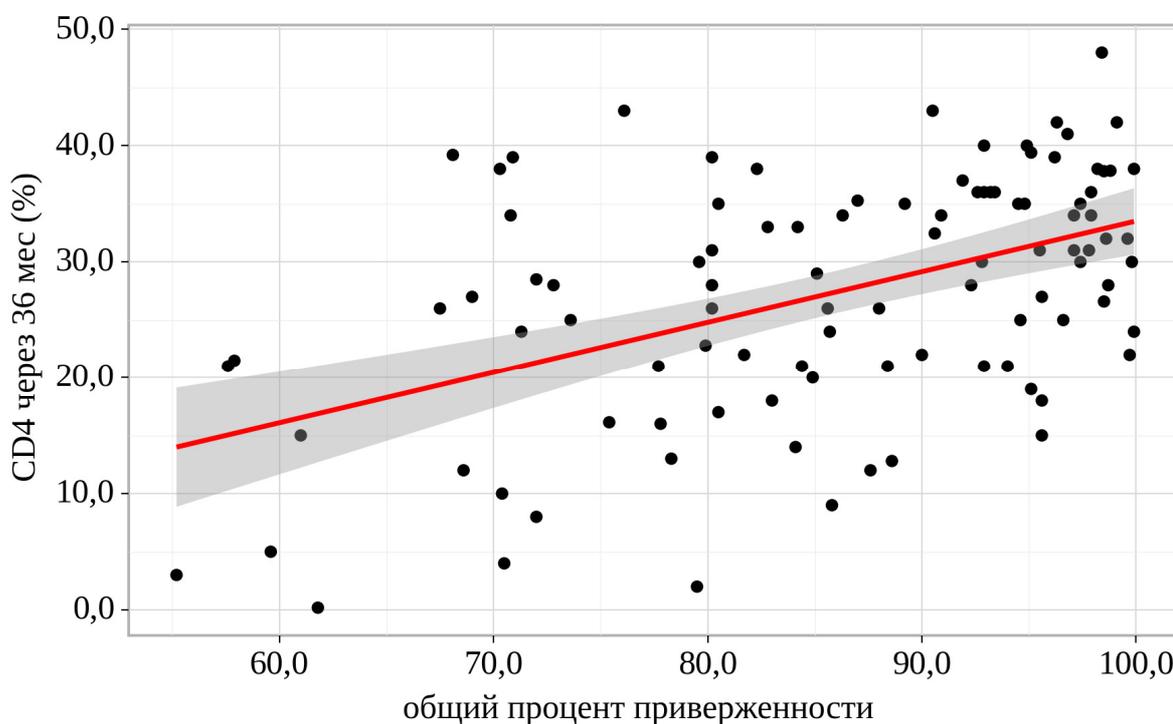


Рис.28 График регрессионной функции, характеризующий зависимость CD4+ (%) через 36 месяцев от общего процента приверженности

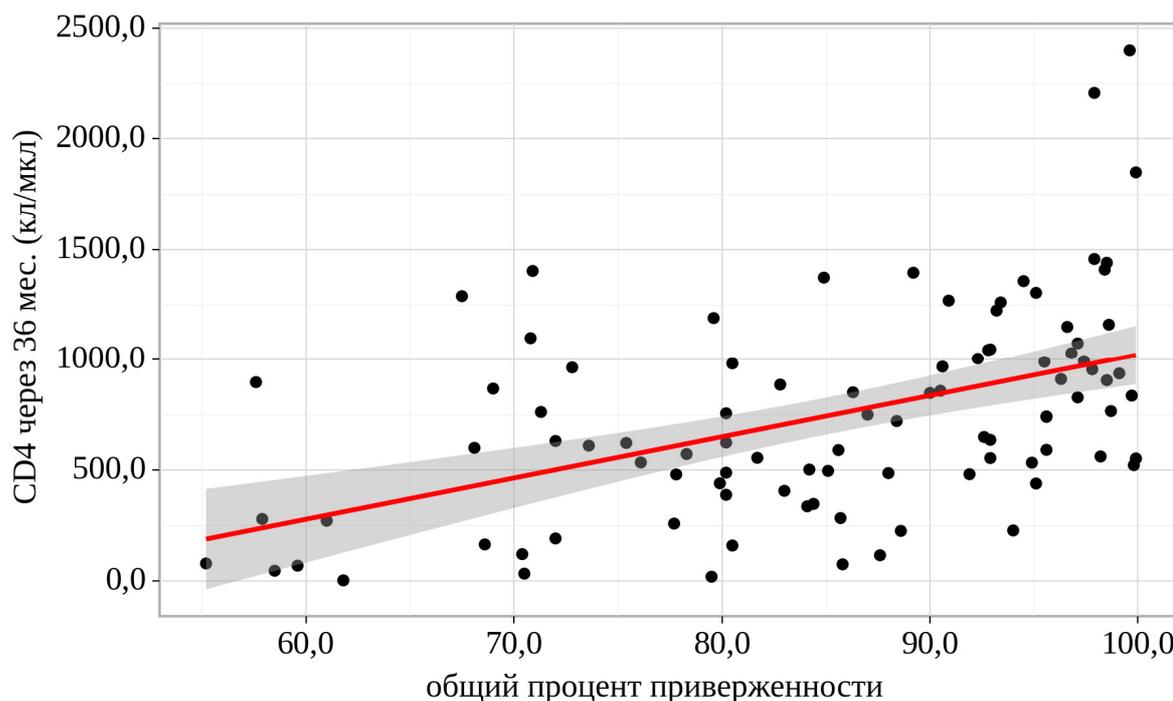


Рис. 29 График регрессионной функции, характеризующий зависимость CD4+ (кл/мкл) через 36 месяцев от общего процента приверженности

Из 108 обследованных пациентов 60,2% (65 человек) имели приверженность на субоптимальных значениях (70,0%-95,0%). 29,6% (32 ребенка) по количеству выданных препаратов имели возможность соблюдения приверженности на высоком уровне (>95,0%). Среди детей с субоптимальной и высокой приверженностью преобладали лица мужского пола (32,4% и 15,7 соответственно). Противоположная картина наблюдалась среди детей с приверженностью менее 70%, преобладали девочки (6,5%). Статистически значимых различий в распределении по полу выявлено не было ($p > 0,005$).

Статистически значимых различий в распределении по возрасту на момент окончания исследования в зависимости от уровня приверженности также получено не было ($p = 0,520$, метод Kruskal-Wallis ANOVA).

При сравнении структуры пациентов по иммунной категории в зависимости от уровня приверженности были выявлены статистически значимые различия через 24 и 36 месяцев от начала старта АРТ ($p = 0,003$ и

$p < 0,001$ соответственно). Среди детей с высоким уровнем предполагаемой приверженности ($>95\%$) отмечалась только 1 и 2 иммунная категория (в период через 24 мес. от начала АРТ), совокупная доля составила 100% ($45,5\%$ у детей с приверженностью $<70\%$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно средняя связь ($V=0,302$ и $V=0,332$). Через 36 месяцев после начала АРТ среди детей с предполагаемой приверженностью $>95\%$ также преобладала 1 и 2 иммунная категория, совокупная доля $93,8\%$ человек. Для детей с приверженностью менее 70% 1 и 2 иммунные категории отмечались в $23,7\%$ случаев. У данной категории детей чаще наблюдалась 3 и 4 иммунная категория, совокупная доля составила $72,8\%$. Данные получены с помощью метода χ^2 Пирсона.

Мы проанализировали уровень CD4+- лимфоцитов (абсолютный и относительный) для данных групп (в зависимости от уровня приверженности). Выявлены статистически значимые различия ($p=0,027$) между процентным содержанием CD4+ и уровнем приверженности начиная с 12 месяцев после начала АРТ. Аналогичная картина наблюдается и при оценке абсолютного значения CD4+- лимфоцитов (кл/мкл). Таким образом, на момент старта и на протяжении первого года лечения, влияния уровня приверженности на процентное и абсолютное содержание CD4+- лимфоцитов не выявлено (таблица 41).

Таблица 41

Сравнение уровня CD4+-лимфоцитов (%) в различные периоды проведенного исследования в зависимости от уровня приверженности

Периоды наблюдения	$>95\%$ (n=32)	70%-95% (n=65)	$<70\%$ (n=11)	p
	Me, % (Q1; Q3)	Me, % (Q1; Q3)	Me, % (Q1; Q3)	
До старта АРТ	18,0 (12,0; 23,0)	18,0 (14,0; 23,0)	19,0 (10,5; 20,5)	0,683
4-8 недель после старта АРТ	17,0 (13,0; 27,5)	22,0 (18,0; 29,0)	23,0 (18,5; 29,3)	0,466

<i>Продолжение таблицы 41</i>				
6 мес. после старта АРТ	25,1 (21,5; 31,3)	24,8 (18,8; 31,6)	22,5 (16,0; 26,0)	0,285
12 мес. после старта АРТ	28,0 (23,3; 33,8)	25,5 (18,0; 33,0)	17,0 (12,0; 25,5)	0,027*
18 мес. после старта АРТ	31,3 (28,8; 34,3)	27,0 (18,5; 33,8)	16,5 (10,8; 25,0)	0,002*
24 мес. после старта АРТ	33,3 (30,0; 37,4)	26,0 (19,5; 34,5)	17,7 (10,5; 25,0)	<0,001*
36 мес. после старта АРТ	32,0 (27,3; 38,0)	28,0 (21,0; 35,0)	18,0 (6,75; 24,9)	0,002*
На конец исследования	35,0 (31,0; 36,9)	29,4 (19,6; 34,5)	11,0 (6,85; 24,7)	<0,001*
Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при p<0,05				

Мы проанализировали уровень РНК ВИЧ в разные периоды исследования в зависимости от предполагаемого уровня приверженности (таблица 42).

Таблица 42

Сравнение показателей уровня РНК ВИЧ в различные периоды наблюдения в зависимости от уровня приверженности к АРТ

Период наблюдения	>95% (n=32)	70%-95% (n=65)	<70% (n=11)	p
	Ме коп/мл (Q1; Q3)	Ме коп/мл (Q1; Q3)	Ме коп/мл (Q1; Q3)	
До старта АРТ	361357 (85678; 1,09e+6)	19581 (23333; 924325)	56166 (30784; 97660)	0,035*
4-8 недель после старта АРТ	1825 (100; 25664)	1815 (400; 36810)	400 (94; 1962)	0,271
6 мес. после старта АРТ	10 (10; 450)	3531 (10; 73904)	43534 (6457; 184151)	<0,001*
12 мес. после старта АРТ	55 (10; 341)	11367 (163; 40956)	24628 (4040; 180621)	<0,001*
18 мес. после старта АРТ	10 (10; 81,8)	3952 (37; 68209)	27110 (9172; 182672)	<0,001*

<i>Продолжение таблицы 42</i>				
24 мес. после старта АРТ	10 (10; 100)	1468 (10; 17132)	34590 (14807; 171512)	<0,001*
36 мес. после старта АРТ	10 (10; 10)	2986 (10; 24255)	14238 (25277; 293093)	<0,001*
На конец исследования	10 (10; 100)	100 (10; 2032)	4433 (128; 540107)	<0,001*
Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при p<0,05				

На момент начала АРТ между детьми с высоким уровнем приверженности (>95%) и с приверженностью <70% обнаружены статистически значимые различия (p=0,017). Медиана 361357 коп/мл (ИКР 85678; 1.09e+6) и 56166 коп/мл (ИКР 30784; 97660), соответственно. Таким образом, на момент начала терапии у детей с высоким уровнем приверженности показатель уровня РНК ВИЧ был в 6,4 раз больше, чем с приверженностью <70%.

Не смотря на изначально большую разницу, уровень РНК ВИЧ через 6 месяцев после начала АРТ достиг неопределяемого значения у детей с высоким уровнем приверженности (>95%) в 50% случаев (таблица 43).

Таблица 43

Неопределяемый уровень РНК ВИЧ в зависимости от уровня приверженности

Период наблюдения	<70 (n=11)	70-80% (n=20)	80-90% (n=27)	90-95% (n=18)	>95% (n=32)	70%-95% (n=65)
6 мес. после старта АРТ	0	3 (15%)	6 (22%)	7 (39%)	16 (50%)	16 (25%)
12 мес. после старта АРТ	0	1 (5%)	4 (15%)	8 (44%)	15 (47%)	11 (17%)
24 мес. после старта АРТ	0	2 (10%)	9 (33%)	9 (50%)	20 (62,5%)	20 (31%)
36 мес. после старта АРТ	0	4 (20%)	6 (22%)	13 (72%)	25 (78%)	23 (35%)
На конец исследования	1 (9%)	6 (30%)	10 (37%)	9 (50%)	23 (72%)	25 (38,5%)

Стоит заметить, что в группе с субоптимальной приверженностью (70%-95%) через 6 месяцев после начала АРТ, вирусная супрессия также была достигнута, но в 25% случаев. Таким образом, из таблицы 41 видно, что, несмотря на субоптимальную приверженность примерно 1/4-1/3 часть пациентов достигают неопределяемых значений уровня РНК ВИЧ. Также следует обратить внимание, что высокая предполагаемая приверженность не является предиктором (залогом) вирусологической супрессии, так как примерно 1/3 пациентов ее не достигло. Наличие препарата на руках не означает, что он будет принят в полном объеме и с учетом соблюдения всех правил.

При парном сравнении показателей уровня РНК ВИЧ, исходя из уровня приверженности, отмечаются статистически значимые различия. Между группой с приверженностью более 95% и с субоптимальной приверженностью, начиная с 6 месяцев после начала лечения (таблица 45).

Таблица 45

Парный сравнительный анализ уровня РНК ВИЧ в различные периоды проведенного исследования в зависимости от уровня приверженности к АРТ

	>95% и 70%-95%	>95% и <70%	70%-95% и <70%
6 мес. после старта АРТ	p = 0,006*	p = 0,002*	p = 0,363
12 мес. после старта АРТ	p <0,001*	p <0,001*	p = 0,293
18 мес. после старта АРТ	p <0,001*	p <0,001*	p = 0,069
24 мес. после старта АРТ	p <0,001*	p <0,001*	p = 0,015*
36 мес. после старта АРТ	p <0,001*	p <0,001*	p = 0,002*
На конец исследования	p = 0,001*	p <0,001*	p = 0,074
Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons, * достоверность при p<0,05			

Аналогичная картина наблюдается и при сравнении групп с приверженностью >95% и <70%, также через 6 месяц от начала АРТ

($p=0,002$). Что касается сравнения групп с приверженностью 70%-95% и <70%, то статистически значимые результаты получены только через 24 и 36 месяца исследования ($p=0,015$ и $p=0,002$ соответственно).

Исходя из проведенного анализа, можно сделать вывод, что уровень РНК ВИЧ является более чувствительным показателем, зависящим от уровня приверженности, чем показатели CD4+-лимфоцитов.

Мы проанализировали данные 49 детей (45,4%), которые на момент окончания исследования имели неопределяемые значения уровня РНК ВИЧ, дети с низкой вирусемией, до 150 коп/мл, не учитывались. Данные по группам распределились следующим образом: в I группе – 33 ребенка (67,4%) от выявленного числа детей, во II группе – 4 пациента (8,1%), в III группе – 12 человек (24,5%). Из них 23 ребенка имели приверженность >95%, у 25 детей приверженность составила 70%-95% и у 1 человека <70%.

На момент окончания исследования у детей с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ преобладали схемы на основе бустированного ИП 78% и 80% для групп с высокой и субоптимальной приверженностью соответственно.

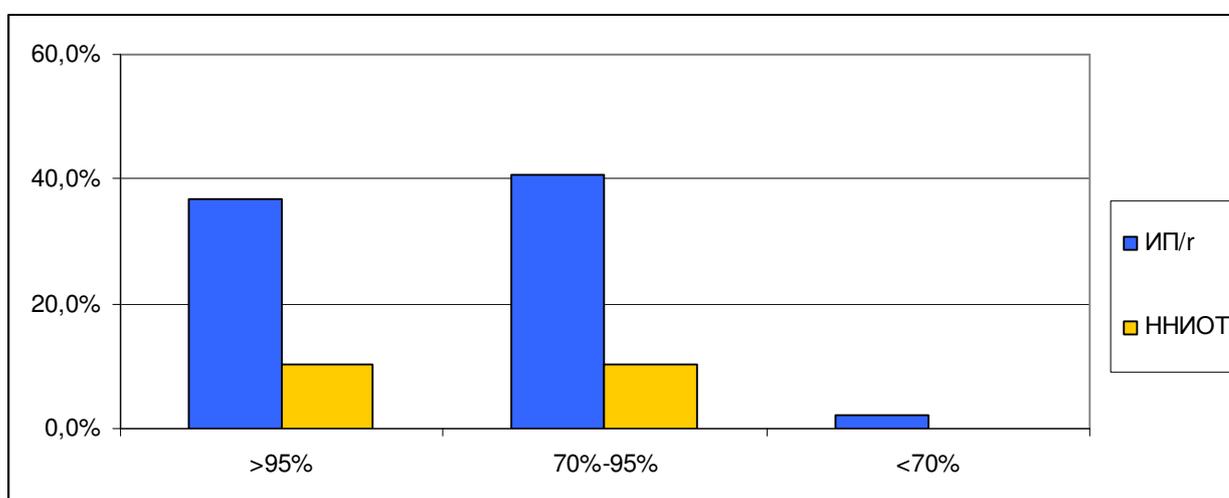


Рис. 30 Распределение классов препаратов в зависимости от уровня приверженности у детей с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ к моменту окончания исследования

Анализируя состав схем (рис. 30) очевидно, что эти дети в 4 раз чаще получали лечение на основе бустированного ИП, чем на основе ННИОТ (80%, против 20%). Наибольший процент приходится на прием препарата

лопинавир/ритонавир (70%) и комбинированного АРВП на основе ННИОТ - «Эвиплера» (14%) (рис.31).

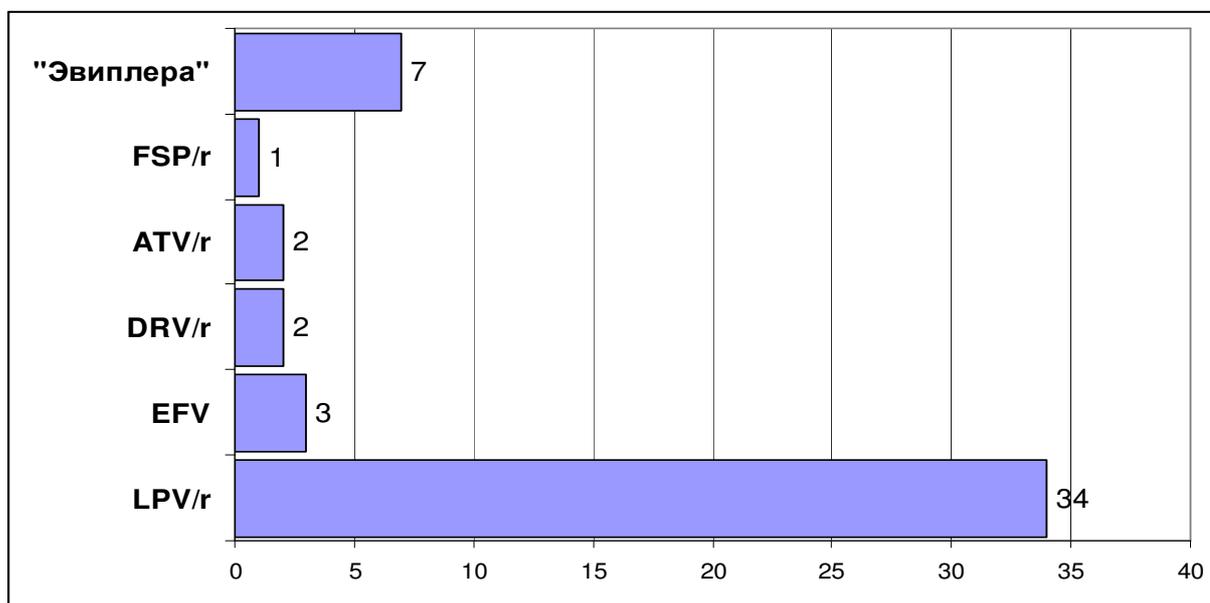


Рис. 31 Распределение препаратов среди детей с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ на конец исследования

Соответственно, можно предположить, что АРВП класса ИП, бустированные ритонавиром способны в большей мере поддерживать вирусную супрессию в условиях приема препарата 70%-95% от назначенного объема. Прием комбинированного препарата «Эвиплера» (Рилпивирин+Тенофовир+Эмтрицитабин) также имеет неплохие показатели. Но стоит обратить внимание, что данный препарат применяется в нашем центре сравнительно недавно и назначался он при условии уже имеющегося неопределяемого уровня РНК ВИЧ, таким образом, не представляется возможным оценка длительности сохранения вирусной супрессии.

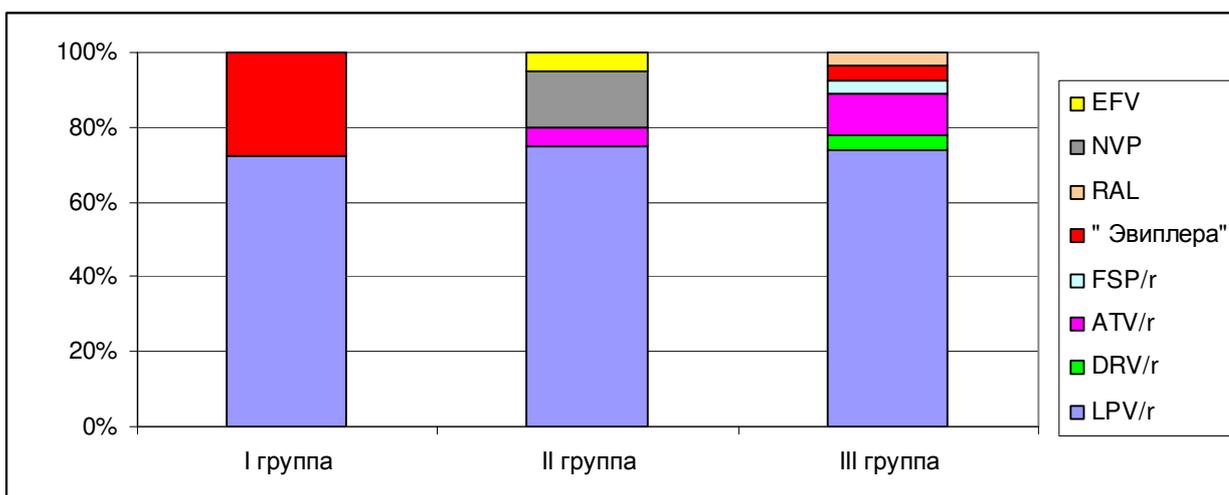


Рис.32 Основные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, применяемые на момент окончания исследования в трех группах, при условии неопределяемого уровня РНК ВИЧ

Сравнивая схемы по составу третьего препарата в трех группах (рис. 32) отмечается увеличение «разнообразия» препаратов от группы с эффективной АРТ к группе с доказанной резистентностью. Таким образом, мы можем предположить, что с уменьшением процента приверженности и соответственно увеличения частоты встречаемости «неответа» на АРТ, появляется необходимость смен схем лечения, что в конечном итоге при неадекватной приверженности будет способствовать увеличению и разнообразию мутаций ВИЧ.

Учитывая достаточно выраженный процент (51% на момент окончания исследования) неопределяемого уровня РНК ВИЧ в группе с субоптимальной приверженностью, было сделано предположение, что вероятно существует минимальный процент приверженности, способный вызвать вирусную супрессию у некоторых пациентов в какой-то период времени.

Из представленных в таблице 45 результатов видно, что поддержание приверженности на уровне 78,2% способствует достижению вирусной супрессии у некоторых пациентов.

Сравнение показателей предполагаемой приверженности к разным препаратам в схеме АРТ на момент окончания исследования у детей с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ

Приверженность	I группа (n=33)	II группа (n= 4)	III группа (n=12)	p
	Me % (Q1; Q3)	Me % (Q1; Q3)	Me % (Q1; Q3)	
Приверженность к НИОТ	95,9 (92,8; 99,2)	83,9 (77,9; 85,2)	75,2 (70,5; 85,9)	<0,001*
Приверженность к 3-му препарату схемы	97,6 (94,7; 98,1)	78,3 (74,8; 90,4)	79,5 (75,6; 86,8)	<0,001*
Общая приверженность	95,6 (92,9; 98,2)	81,1 (78,4; 86,2)	78,2 (71,5; 85,8)	<0,001*

Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при p<0,05

В выше представленной таблице у всех пациентов уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения.

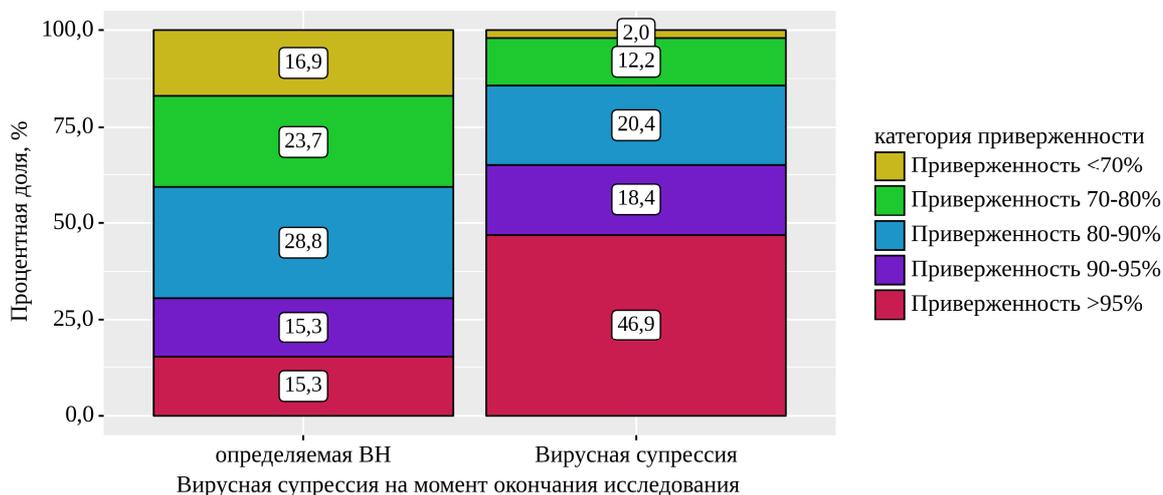


Рис. 33 Анализ достижения вирусной супрессии в зависимости от уровня приверженности в 3-х группах

Как видно из представленного рисунка 33, у детей, достигших неопределяемых значений уровня РНК ВИЧ, уровень приверженности выше ($p=0,001$) (используемый метод: χ^2 Пирсона).

В рамках данного исследования не представляется возможной оценка длительности вирусной супрессии у данных детей при такой субоптимальной приверженности. Также стоит отметить, что предполагаемая общая приверженность к схеме в 78,2% наблюдалась в группе с доказанной резистентностью. Стоит обратить внимание, что данный субоптимальный процент посчитан за весь период проведения исследования. Приверженность после получения результата на резистентность будет приведена ниже.

Мы рассмотрели уровень приверженности в группах к препаратам из схемы лечения. Между 3 группами значения статистически значимы ($p<0,001$). Стоит обратить внимание, что в I группе разница между приверженностью к препаратам из группы НИОТ и 3-м препаратом из схемы (ННИОТ, ИП, ИИ) менее выражена, чем аналогичные показатели для II и III групп (рис. 34). При сравнении групп попарно методом Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons было установлено, что приверженность выше в I группе, чем во II и III группах ($p<0,001$). Статистически значимых различий между приверженностью во II и III группе выявлено не было ($p>0,005$).

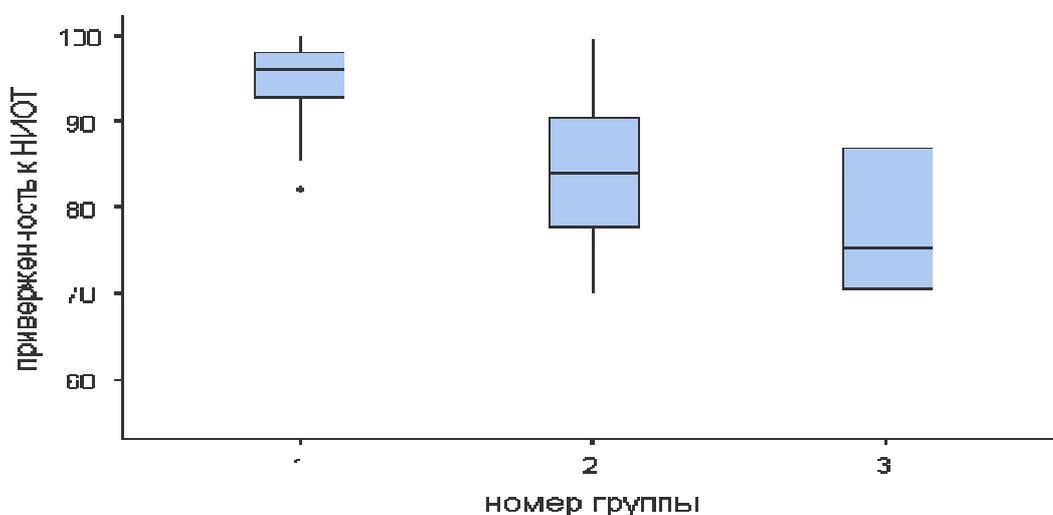


Рис.34 Приверженность к препаратам группы НИОТ в лечебной схеме

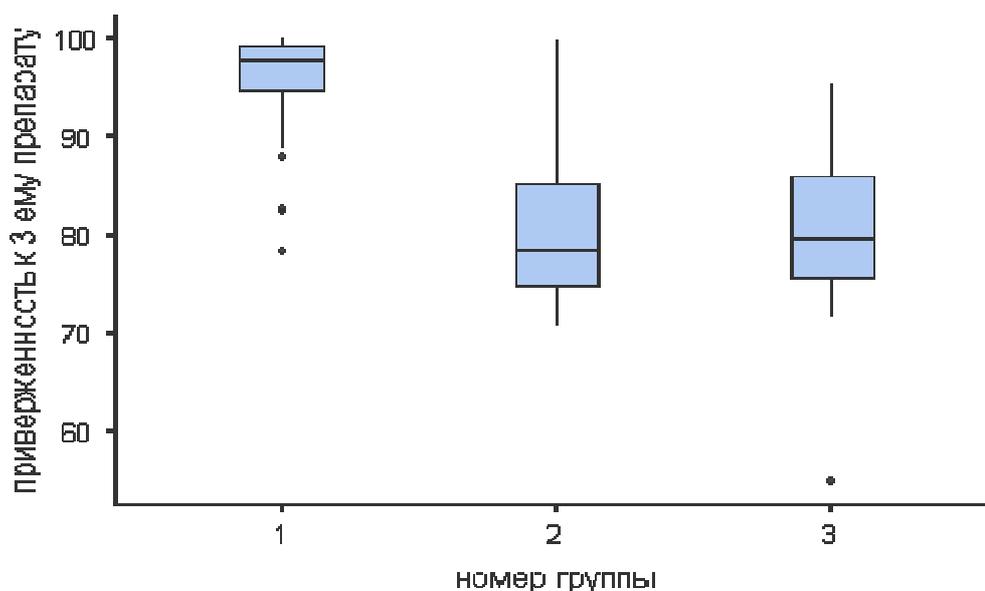


Рис.35 Приверженность к 3-му препарату (ИП, ИП/г, ННИОТ и др.) в лечебной схеме

Из представленных диаграмм (рис. 34, 35) видно, что для группы с эффективной АРТ (I), в сравнении с двумя другими группами, характерен значительно меньший межквартильный размах, что соответствует приверженности к каждому препарату из схем. Данный факт свидетельствует о большей однородности группы (меньший разброс по приверженности, в сравнении с двумя другими группами).

Следует заметить, что в I и III группе приверженность к 3-му препарату выше, чем к препаратам класса НИОТ.

Следует более детально рассмотреть III группу, группу с доказанной резистентностью. Мы оценили уровень приверженности после получения детьми или их представителей информации о результате анализа.

После получения детьми и/или их представителями результатов анализа на резистентность отмечается увеличение уровня приверженности (таблица 46).

Таблица 46

Анализ динамики изменения уровня приверженности до и после получения результата анализа на резистентность

Приверженность	До получения результата	После получения результата	p
	Me (Q1-Q3), %	Me (Q1-Q3), %	
К 1 препарату из схемы	84 (70-89)	89 (81-99)	0,029*
К 2-му препарату из схемы	83 (72-88)	91 (82-99)	0,004*
К 3-му препарату из схемы	81 (74-90)	88 (79-98)	0,014*
Общий процент приверженности	82 (71-86)	92 (79-98)	0,009*

критерий Уилкоксона, * достоверность при $p < 0,05$

Вероятней всего, что на приверженность сказывается психологическая составляющая. К сожалению, оценить длительность сохранения данной тенденции мы оценить в рамках нашего исследования не можем.

Таблица 47

Анализ 3-х групп с субоптимальной (70%-95%) приверженностью

Дети с субоптимальной приверженностью (70%-95%)				
	I группа (n=18)	II группа (n=20)	III группа (n=27)	p
Me % (Q1; Q3)	92,8 (90,6; 93,4)	80,1 (74,8; 84,8)	82,8 (77,8; 85,8)	<0,001*

Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при $p < 0,05$

Следует напомнить, что 60,2% (65 человек) от исследуемых детей имели субоптимальную приверженность. Мы оценили приверженность у данных пациентов (таблица 45). В I группе (группа с эффективной АРТ) медиана составила 92,8% (ИКР 90,6; 93,4), для II группы (группа с неприверженными АРТ) - 80,1% (ИКР 74,8; 84,8), у детей из III группы (группа с доказанной резистентностью) - Me 81,4% (ИКР 77,8; 85,8). С помощью

непараметрического анализа Kruskal-Wallis ANOVA выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). При парном сравнении методом Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons было установлено, что приверженность выше в I группе, чем во II и III группах ($p < 0,001$) (таблица 48). Статистически значимых различий между приверженностью во II и III группе выявлено не было ($p = 0,770$).

Таблица 48

Уровень CD4+-лимфоцитов (% и кл/мкл) на момент окончания исследования при субоптимальной приверженности

	I группа (n=18)	II группа (n=20)	III группа (n=27)	p
(M±SD), %,	35,8±5,68	23,2±10,7	24,7±10,4	<0,001*
F-критерий Уэлча, * достоверность при $p < 0,05$				
(M±SD), кл/мкл	785±272	629±379	542±353	0,072
F-критерий Фишера, * достоверность при $p < 0,05$				

При помощи F-критерий Уэлча были установлены существенные различия в процентном (относительном) количестве CD4+- лимфоцитов на момент окончания исследования между I (35,8±5,68) и II (23,2±10,7) и между I (35,8±5,68) и III (24,7±10,4) группами ($p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и через 36 месяцев после начала АРТ (рис. 36, 37).

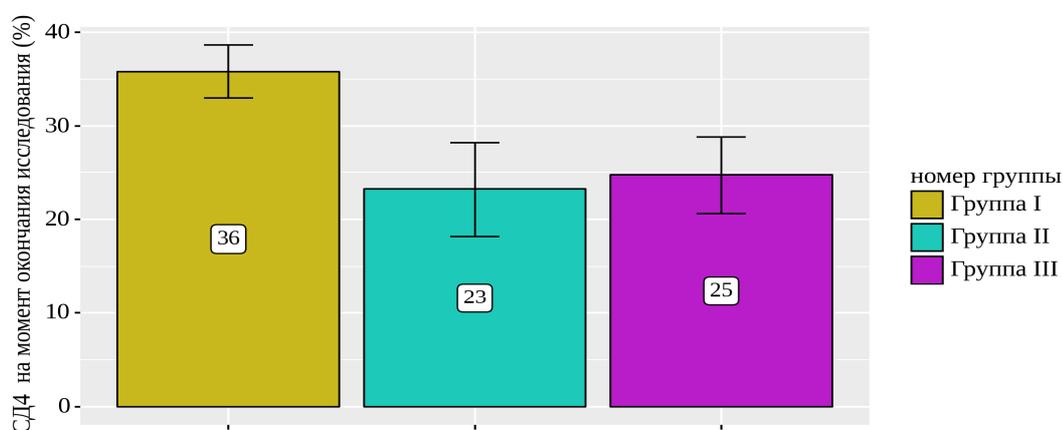


Рис. 36 Анализ относительного значения CD4+ на момент окончания исследования в 3-х группах при субоптимальной (70%-95%) приверженности

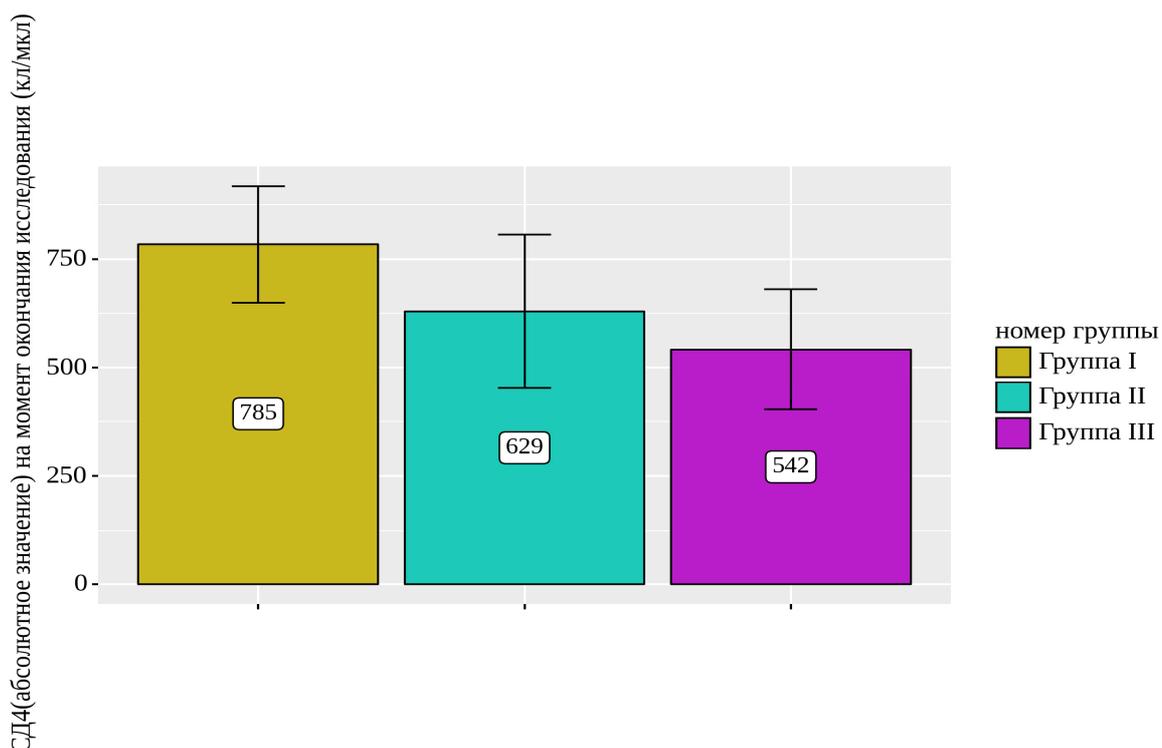


Рис. 37 Анализ абсолютного значения CD4+ на момент окончания исследования в 3-х группах при субоптимальной (70%-95%) приверженности

При анализе абсолютного значения CD4+- лимфоцитов (клет/мкл) на момент окончания исследования F-критерий Фишера не были выявлены статистически значимые различия ($p=0,072$), при этом прослеживается тенденция снижения абсолютного значения от I группы к III группе. Таким образом, приверженность в 92,8% оказывает влияние на уровень CD4+- лимфоцитов и увеличивает его больше, чем уровень приверженности 80,1% и 81,4%.

Мы проанализировали относительный и абсолютный уровень CD4+-лимфоцитов в зависимости от уровня приверженности, на момент окончания исследования, были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (используемые методы: F-критерий Фишера).

На представленной диаграмме 38 четко прослеживается тенденция к увеличению относительного количества CD4+- лимфоцитов (%) в зависимости от увеличения приверженности.

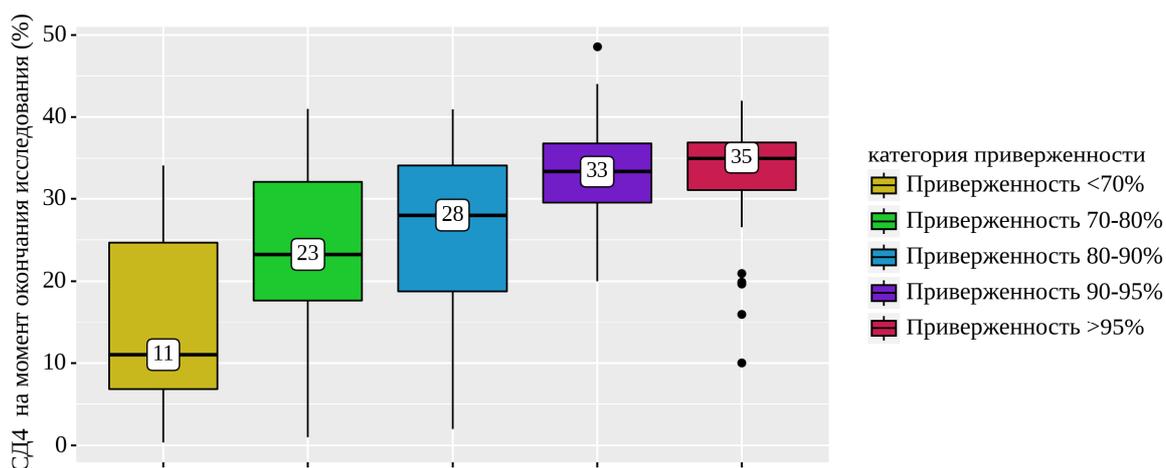


Рис.38 Анализ CD4+ (%) на момент окончания исследования в зависимости от показателей приверженности

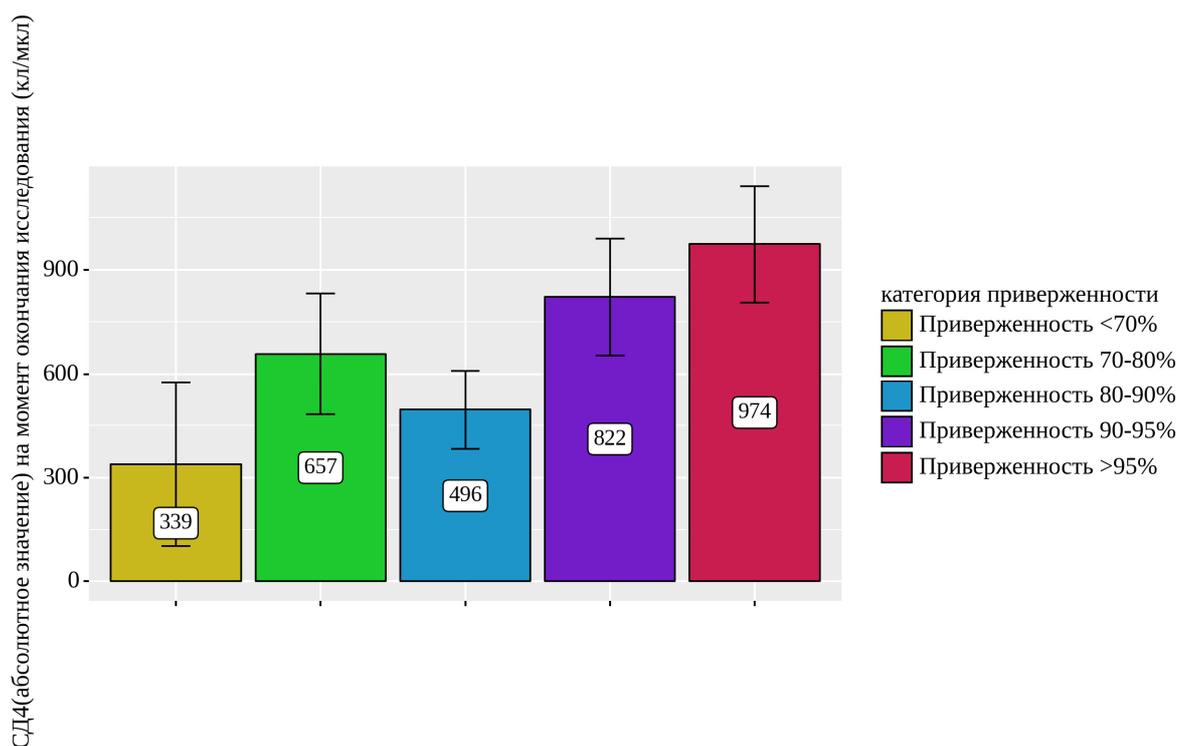


Рис.39 Анализ CD4+ (кл/мкл) на момент окончания исследования в зависимости от показателей приверженности

Несколько иная картина наблюдается с абсолютным значением CD4+ (кл/мкл) (рис. 39). У детей с приверженностью в 70-80% уровень CD4+-лимфоцитов больше, чем при приверженности в 80-90%. Мы сравнили у

данных детей уровень CD4+ (кл/мкл) на момент начала АРТ. При уровне приверженности в 70-80% Me CD4+ (кл/мкл) составила 944 кл/мкл (ИКР: 292; 1568), при приверженности в 80-90% Me 472 кл/мкл (ИКР: 353; 557). Как видно отмечается значительная разница в уровне CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) на момент начала АРТ, но статистически значимых различий получено не было, $p=0,231$.

При сравнении групп попарно методом Dwass-Steel-Critchlow-Fligner pairwise comparisons были установлены существенные статистически значимые различия между всеми тремя группами, между I и II группой ($p<0,001$), I и III группой ($p=0,042$), II и III группой ($p=0,017$) (таблица 49).

Таблица 49

Уровень РНК ВИЧ на момент окончания исследования при субоптимальной (70%-95%) приверженности

	I группа (n=18)	II группа (n=20)	III группа (n=27)	p
Me, коп/мл (Q1; Q3)	10,0 (10,0; 94,5)	3463 (524; 28465)	100 (10,0; 1132)	<0,001*
Kruskal-Wallis ANOVA, df 2, * достоверность при $p<0,05$				

Таблица 50

Анализ показателей уровня РНК ВИЧ в зависимости от уровня приверженности на момент окончания исследования

	<70%	70%-80%	80%-90%	90%-95%	>95%	p
Me, коп/мл (Q1;Q3)	4433 (128;540107)	387 (19;4997)	100 (10;5326)	44 (10;236)	10 (10;100)	<0,001*
Kruskal-Wallis ANOVA, df 4, * достоверность при $p<0,05$						

Из представленных результатов анализа видно (таблицы 49, 50), что аналогично с уровнем CD4+- лимфоцитов, на уровень РНК ВИЧ оказывает влияние уровень приверженности. Субоптимальный уровень также способствует снижению данного показателя, а у некоторых детей приводит к вирусной супрессии. Но как видно из таблицы 43, приверженность от 70%-95% в большинстве случаев сохраняет уровень РНК ВИЧ на низких показателях (до 1000 коп/ мл), что в свою очередь приводит к дополнительным мутациям вируса и впоследствии к резистентности. Данный уровень виремии затрудняет, а в ряде случаев делает невозможным, тестирование на резистентность.

Таким образом, мы доказали, что приверженность к АРТ оказывает влияние на основные динамически наблюдаемые показатели крови при ВИЧ-инфекции (CD4+, РНК ВИЧ). От уровня приверженности качественно и количественно зависит ответ на терапию. В некоторых случаях субоптимальная приверженность может маскироваться под маской благополучия и «периодических» всплесков уровня РНК ВИЧ. Поэтому так важно лечащему врачу знать об уровне приверженности пациента. К сожалению, фактическую приверженность узнать не представляется возможным. Но предполагаемая приверженность, или максимально возможная при имеющемся объеме препаратов на руках, может стать полезным инструментом для борьбы с формированием резистентности (в какой-то степени она является ятрогенной), а также поможет не допустить скопления излишнего количества препаратов на руках у пациентов.

5.2. Профилактика неэффективности терапии

Неэффективность АРТ зависит от многих факторов.

1. Правильность подбора схемы АРТ.

- Выбор начальной схемы АРТ должен быть индивидуальным на основе нескольких факторов (предпочтительные схемы начальной АРТ включают схемы на основе ИИ, ННИОТ или усиленные на основе ИП), включая характеристики предлагаемой схемы; индивидуальные особенности самого пациента (возраст, вес и др.); эффективность препарата; возможные побочные эффекты и потенциальные нежелательные явления; предпочтения пациента и его семьи, а также результаты тестирования на лекарственную устойчивость, размер таблеток и частоту дозирования.

- Необходимо учитывать лекарственное взаимодействие как между препаратами внутри схемы, так и с параллельно принимаемыми препаратами. Особое внимание стоит уделять противосудорожным и противотуберкулезным препаратам. Также необходимо уточнять у родителей/опекунов, какие растительные препараты ребенок принимает. Не редки случаи, когда родитель/опекун стремится «повысить иммунитет» ребенку, самовольно давая препараты, на его взгляд безобидные или несущие мнимую пользу.

- При смене схемы необходимо анализировать все препараты, получаемые ранее. А также большое внимание уделять всем результатам резистентности [207]. А именно в интерпретации и сопоставлении имеющихся мутаций может заключаться ятрогенная составляющая неэффективности терапии. Рекомендуем оформление детям своего рода паспорт АРТ. В данную форму необходимо вносить все линии терапии и все мутации. Данный документ будет полезен при смене лечебной организации и при переходе ребенка во «взрослую» сеть.

- При смене схемы стоит изымать остатки препаратов, которые не подошли. Ребенок/ родитель могут путать препараты или намеренно продолжать давать/ принимать уже знакомые препараты. Если в семье ребенка имеются другие ВИЧ-инфицированные, получающие АРТ, то по возможности следует назначать одинаковую схему. Всегда есть вероятность приема чужих препаратов как случайно, так и намеренно.

- Пациентов, у которых наблюдается устойчивая вирусологическая супрессия при текущей схеме АРВТ, следует регулярно обследовать на предмет возможности перехода на новую схему, которая способствует соблюдению режима, упрощает введение, повышает эффективность АРВ или барьер для лекарственной устойчивости, а также снижает риск лекарственно-ассоциированной токсичности.

- Необходимо учитывать потенциальные препятствия для соблюдения режима лечения. Эти барьеры могут включать сложные режимы дозирования, требования к пище, проблемы с вкусовыми качествами и необходимость использования нескольких составов для достижения подходящей дозы. Консультирование пациентов и лиц, осуществляющих уход, по вопросам соблюдения режима терапии имеет важное значение для успешного проведения АРТ.

2. Своевременность раскрытия статуса ребенку.

- Дети с ВИЧ-инфекцией должны посещать «школу пациента», начиная с возраста 7-8 лет. Обучение будет касаться основных понятий относительно ВИЧ-инфекции, а также правильного приема АРТ. Дети будут готовы слышать разный уровень информации в разном возрасте. При этом важно формирование доверительных отношений с ребенком.

Дети в возрасте 7-8 лет могут понять, что ВИЧ – это серьезная проблема со здоровьем, вызванная вирусом. Важно научить детей тому, что

некоторые биологические жидкости переносят инфекцию и средства индивидуальной гигиены не должны использоваться совместно.

Дети от 9 до 12 лет много думают о своем теле. Многие из них вступают или переживают период полового созревания. В этом возрасте дети также испытывают сильное давление со стороны сверстников, чтобы они пробовали новые (и, возможно, опасные) вещи. Необходимо рассказать им, как передается ВИЧ, в том числе дать правильную информацию о сексе и важности сексуального здоровья. Необходимо объяснить подросткам, что у них есть выбор в жизни и что решения, которые они принимают сегодня, могут повлиять на всю оставшуюся жизнь. Дети могут поговорить со взрослым, которому они доверяют (родителем, учителем, пожилым родственником), если они чувствуют себя несчастными, подвергаются давлению или травле.

Подростки в возрасте от 13 до 19 лет часто больше озабочены своим представлением о себе и дружбой, чем тем, что говорят их родители. Многие подростки идут на риск и считают, что «со мной этого не может случиться». В эти годы становления важно продолжать предоставлять ребенку правильную информацию о ВИЧ и безопасном сексе. Можно предоставить ресурсы, такие как книги и видео, которые они могут просматривать самостоятельно. В этом возрасте также важно говорить о лечении как о профилактике, включая доконтактную профилактику и постконтактную профилактику ВИЧ-инфекции.

Важными факторами, влияющие на раскрытие статуса являются возраст самого ребенка и его способность воспринимать информацию относительно ВИЧ-инфекции, а также уровень образования и степень открытости относительно своего ВИЧ-статуса у лиц, осуществляющих уход за ребенком [197, 203].

ВОЗ рекомендует раскрытие информации о ВИЧ-статусе детям в школьном возрасте (6-12 лет). При этом информация предоставляется постепенно, и полное раскрытие происходит к 12 годам. [203].

По данным ВОЗ, отсутствие своевременного раскрытия ВИЧ-статуса в конечном итоге влияет на благополучие ребенка и приверженность лечению [142].

Своевременное и безопасное раскрытие информации повышает приверженность детей лечению и пониманию своей болезни. Осведомленность о своем ВИЧ-статусе по мере перехода к подростковому возрасту имеет решающее значение для молодых людей, живущих с ВИЧ, поскольку это связано с более безопасным сексуальным поведением.

В своей работе мы также придерживаемся принципов ВОЗ, относительно возраста раскрытия ВИЧ-статуса. Мы считаем, что необходим индивидуальный подход к каждому ребенку. Основным является оценка когнитивных возможностей ребенка и его эмоциональной зрелости. В нашем центре медицинские психологи проводят данную диагностику и предоставляют родителю/ опекуну необходимую информацию и дают рекомендации относительно правильности подачи в соответствии с индивидуальными возможностями каждого ребенка.

Раскрытие информации представляет собой непростой процесс для родителей или лиц, осуществляющих уход. Основные препятствия для раннего начала раскрытия информации детям - это чувство неготовности отвечать на вопросы ребенка и отсутствие навыков или знаний раскрытия информации.

Многим родителям (опекунам) требуется помощь медицинских работников. В Самарском СПИД-центре функционирует «школа пациентов» как для взрослых, так и для детей. Также мы учитываем, что не у всех есть возможность очного участия в данных мероприятиях. Для этого на основных площадках медиапространства опубликована и регулярно обновляется

основная информация относительно ВИЧ-инфекции и сопутствующих состояний. Информация размещается в доступной форме и доступна как к прочтению, так и к просмотру.

3. Приверженность АРТ.

- При возникновении опасений по поводу приверженности пациента следует осматривать и/или часто связываться с ним (по телефону, с помощью текстовых сообщений, электронной почты) для оценки приверженности и определения необходимости дальнейшей стратегии. В течение первого месяца лечения (или смены режима) пациент может выходить на связь еженедельно, а при необходимости даже ежедневно.

- Следует отслеживать уровень приверженности (предполагаемой) по объему выданных препаратов и сопоставлять с полученной информацией, как от ребенка, так и от осуществляющего уход взрослого. Необходимо всегда иметь в виду, что соблюдение 100% долгосрочной приверженности достаточно проблематично и мало вероятно. Ребенок / родитель склонны завышать уровень приверженности в силу многих причин. Благодаря разработанной программе для ЭВМ («Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов») отслеживать приверженность и количество препаратов на руках у пациентов стало возможным непосредственно во время врачебного приема. Программа дает возможность врачу наглядно продемонстрировать пациенту или его представителю уровень соблюдения назначений и существенно сократить время приема.

- Лечащему врачу нужно интересоваться у ребенка причинами отказа от приема препаратов. Своевременно заменять препараты, если возникают НЯ, сложности с приемом препарата (размер таблетки, органолептические особенности препарата, неудобный режим приема и т.д.).

- Любой «всплеск» уровня РНК ВИЧ следует расценивать как проблему с приверженностью, которая требует детальной проработки всех возможных причин.

- При выявлении ребенка с субоптимальной приверженностью необходимо выявить по возможности длительность данного состояния. Попробовать выяснить причину и снизить уровень РНК ВИЧ до неопределяемых значений. Если причина заключается в «усталости от приема» терапии, то необходимо действовать совместно с медицинским психологом. Любого плана осуждения или оказания давления на ребенка может иметь обратный эффект и полный отказ от приема препаратов. Если причина снижения приверженности заключается в забывчивости, то необходимо проработать с семьей способы решения (электронные таблетницы, установление специализированных приложений на смартфон, будильник, напоминающие приложения и т.д.).

4. Психологическое сопровождение семей.

- Дети с хроническими заболеваниями, как правило, подвержены большему риску психологических и психических проблем, включая депрессию, тревогу и чувство изоляции. Основным фактором, отличающим ВИЧ/СПИД от других хронических или неизлечимых заболеваний, является стигматизация. Часто многие ВИЧ-инфицированные дети и их семьи живут в «заговоре молчания» и стыдом, связанным со своим заболеванием. Болезнь часто держат в секрете. Одним из тревожных последствий является то, что семьи могут замыкаться в себе, становиться социально и эмоционально изолированными. Кроме этого, у ВИЧ-инфицированных подростков обычные проблемы развития на этом этапе, включая половое созревание, сексуальность и желание «соответствовать» или быть «нормальным», серьезно осложняются ВИЧ-инфекцией.

- Необходимо обязательное консультирование всех членов семьи, кто осуществляет уход за ребенком. Необходимо убедиться, что все правильно понимают необходимость терапии и способны четко выполнять назначения (соблюдение времени и кратности приема, правильность измерения назначенного объема препарата и т.д.). Иметь представление, что у каждого человека, вынужденного принимать длительно препараты могут возникнуть психологические трудности. На наш взгляд, подростки наиболее уязвимая категория.

- Особое внимание необходимо уделять семьям, где родители сами отказываются от АРТ, так как у ребенка не формируется положительный пример.

В нашем центре перед началом АРТ у детей проводится обязательное консультирование лиц, осуществляющих уход за ребенком. Мы приветствуем присутствие на консультации все членов семьи, кто осуществляет уход за ребенком, для того чтобы они имели возможность получить необходимую информацию в доступной форме. Также проводится психологическое консультирование готовности к началу АРТ. На каждом приеме врач оценивает правильность выполнения назначений, повторно проговариваются все рекомендации и предписания и при необходимости инициируется консультация психологом в сжатые сроки (как правило, сразу после завершения приема у педиатра/инфекциониста).

Особое внимание мы уделяем семьям где отсутствует приверженность к лечению, имеются отказы от АРТ и так называемым ВИЧ-диссидентам. По каждому случаю создается комиссия с привлечением лечащего врача, администрации, психологов, соц. работника, юристов. Работа данной комиссии направлена на выяснение причин, приведших к данной ситуации и разработки оптимального пути решения.

5. Исследование на резистентность новорожденных и детей до старта АРТ.

- При получении положительного результата ПЦР ДНК ВИЧ у ребенка на фоне химиотерапевтического приема препаратов рекомендуется обследовать новорожденного на резистентность ВИЧ в ближайшее время, чтоб исключить первичную резистентность.
- При выявлении ВИЧ-инфекции у ребенка более старшего возраста рекомендуется обследование на резистентность до старта АРТ.

5.3 Оптимальный алгоритм наблюдения пациентов

Алгоритм наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ представлен на рис.40.

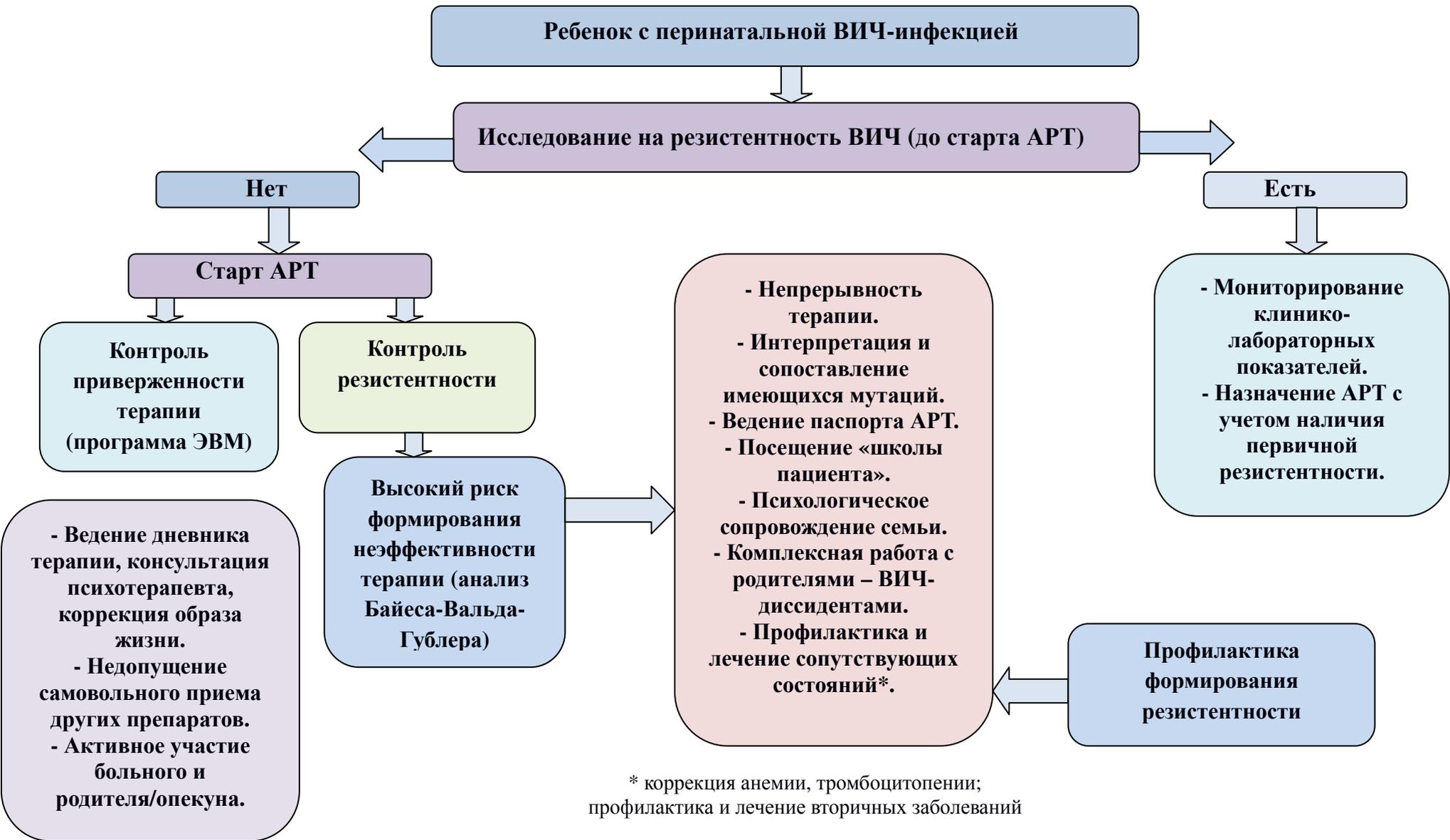


Рис. 40 Алгоритм наблюдения ребенка с ВИЧ-инфекцией, профилактика формирования резистентности

Заключение

Проблема педиатрической ВИЧ-инфекции заслуживает большого внимания. Отмечается тенденция к увеличению возраста детей с ВИЧ-инфекцией. Это связано отчасти с увеличением продолжительности жизни, в связи с активным применением АРТ, а также с более широким применением ППМР. Тем самым мы имеем детей, длительно получающих АРТ. Нередко применяемые схемы морально устарели. В итоге нередки срывы в приеме АРТ и формирование резистентных штаммов. И мы не можем исключить, что эти резистентные штаммы будут в последующем передаваться в популяцию.

С каждым годом во всем мире растет доступность ППМР. В России частота ППМР составляет порядка 90% (все три этапа химиопрофилактики), около 10% пар мать-ребенок пропускают по тем или иным причинам какой-либо из этапов ХП. Кроме того, факт назначения ХП не гарантирует правильность приема. Иными словами, погрешность в приеме препаратов беременной женщиной может повлечь за собой развитие резистентности и соответственно не исключает передачу ребенку резистентного штамма. Учитывая, что в настоящий момент сильно сократились сроки подтверждения диагноза ВИЧ-инфекция у новорожденных, как правило, это происходит во время приема ими химиопрофилактических препаратов, поэтому мы считаем необходимым обследовать новорожденных на резистентность перед переводом на лечебную схему.

К сожалению, повлиять на распространение резистентных штаммов в популяции мы если и можем, то минимально. Все влияние будет сведено к попытке подобрать новую, эффективную схему с целью добиться вирусной супрессии и проведение с детьми бесед, носящих больше просветительный характер. Исходя из сказанного, мы можем попытаться воздействовать на сам процесс формирования резистентности.

Тем самым была поставлена цель прогнозирования неэффективности антиретровирусной терапии у детей и ее профилактики путем определения

формирования резистентности ВИЧ к препаратам, приверженности больных лечению и разработки оптимального алгоритма наблюдения пациентов

Для решения поставленных задач нами было проспективно исследовано 108 детей с ВИЧ-инфекцией, инфицированных перинатальным путем. 44 ребенка составили основную группу с эффективной АРТ; 64 пациента были включены в группы сравнения с неэффективным лечением (27 детей, неприверженных АРТ и 37 пациентов, резистентных к лечению). Основным критерием для включения в исследование для всех групп был стаж АРТ более 3-х лет.

Мы обнаружили статистически значимые различия в распределении по полу в исследуемых группах ($p=0,028$), мальчиков было несколько больше 51,9%, против 48,1% девочек. Но в группе с эффективной АРТ (I) преобладали девочки 63,6%.

Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами в возрастах на момент начала исследования, на момент выставления диагноза, на момент начала АРТ. Но были статистически значимые различия по времени нахождения на АРТ ($p<0,001$), Ме 99,0 месяцев (ИКР 73,5; 121,0) для I группы, 55,0 месяцев (ИКР 50,5; 73,5) и 60,0 месяцев (ИКР 53,0; 97,0) для II и III группы соответственно. Также статистически значимые различия были получены во времени наблюдения ($p=0,049$) и в возрасте на момент окончания исследования ($p=0,042$). На момент окончания исследования возраст в 3-х группах был примерно от 10-13 лет, Ме возраста в I группе составил 163 месяца (ИКР 127; 182), во II группе 120 месяцев (ИКР 71,5; 157), в III группе 153 месяца (ИКР 80; 184).

Мы не получили статистически значимых различий в вирусологических и иммунологических показателях на момент начала АРТ.

94,4% всех исследуемых детей были со стадией вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (4 стадия). Тем не менее, основным клиническим проявлением был лимфопролиферативный синдром, который в I группе встречался реже, чем во II группе примерно в 1,6 раз и в 1,5 раза реже, чем в

III группе (38,7%, 63,0%, 56,8% соответственно). Различия были статистически значимыми $p=0,016$.

На момент начала АРТ значимая доля детей относилась к 4 иммунной категории (тяжелый иммунодефицит), в I группе 43,2%, во II - 51,9%, в III группе - 37,8%. По мере продолжения лечения картина менялась. Так к окончанию исследования в группе с эффективной АРТ детей с 4 иммунной категорий не было, 84,1% были дети с 1 иммунной категорией. Во II и III группах доля детей с тяжелым иммунодефицитом составила 25,9% и 18,9% соответственно.

Помимо лимфаденопатий у исследованных детей часто наблюдался дефицит массы тела и задержка физического развития, статистически значимых различий в группах не было, но, тем не менее, выявлялся в I группе у 27,3%, во II группе в 22,2%, в III группе у 18,9%. Статистически значимых различий по росту-весовым показателям при рождении получено также не было. В группах отмечался достаточно высокий процент оппортунистических заболеваний, статистически значимых различий между группами не получено ВПГ – 69,4% ($p=0,214$), ЦМВ – 69,4% ($p=0,142$), ВЭБ – 12,0% ($p=0,096$), а также ТОХО – 7,4% ($p=0,164$) и ТБС – 6,5% ($p=0,149$).

Чаще других сопутствующих заболеваний в наших группах встречались гематологические нарушения. Они встречались в различных вариациях, как изолированная анемия и тромбоцитопения, так и их сочетание. В I группе на долю данных заболеваний пришлось 43,3%, Во II и III группах 66,6% и 56,7% соответственно. Статистически значимых различий в группах получено не было $p=0,267$.

Важными показателями в оценке восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных детей по-прежнему являются уровни CD4+- лимфоцитов и РНК ВИЧ. По мнению отечественных авторов, предиктором восстановления иммунитета является возраст начала терапии, исходное количество CD4+-лимфоцитов [69]. Во всех 3-х группах прослеживается статистически значимая обратная корреляционная связь между уровнем CD4+ и возрастом

начала лечения. А также получена прямая корреляционная связь уровня CD4+- лимфоцитов до начала АРТ с его последующими значениями. Мы получили прямую статистически значимую корреляционную связь уровня РНК ВИЧ до начала лечения и уровня CD4+, данная связь прослеживалась и после начала лечения. Таким образом, полученные данные можно интерпретировать в пользу раннего начала АРТ, что должно способствовать наиболее полному восстановлению иммунной системы.

При этом абсолютное и относительное значение CD4+- лимфоцитов отвечает на АРТ по-разному. Так, относительное значение CD4+ статистически значимо начинает отличаться в группах через 12 месяцев от начала АРТ, а с абсолютным значением CD4+ статистически значимые различия в группах обнаруживаются через 18 месяцев. При этом в обоих случаях разница прослеживается при сравнении I со II и I с III группами.

Мы оценили скорость восстановления CD4+ в зависимости от пола. Так в группе с эффективной АРТ у девочек увеличение количества CD4+-лимфоцитов составило 13,5%, 16,0%, 17,5% за 1, 2, 3 год соответственно. Для мальчиков 8,0%, 14,5%, 15,0% за эти же периоды. Для группы с неэффективной АРТ (II+III группы) среди девочек также прослеживалась тенденция по большему приросту CD4+- лимфоцитов, 9,0%, 4,5%, 9,5% за 1, 2, 3 года, в сравнении с мальчиками за эти же периоды 1,0%, 5,0%, 3,0%. Таким образом, мы видим, что в обеих группах у девочек иммунный ответ на терапию несколько выше, чем у мальчиков

Не менее важным показателем для оценки эффективности АРТ, а именно иммунологической ее составляющей, является иммунорегуляторный индекс (ИР), CD4+/CD8+. При ВИЧ-инфекции чаще отношение CD4+/CD8+ <1. Наибольшее увеличение ИР после начала АРТ отмечалось в I группе. Начиная с 18 месяцев АРТ начинают отмечаться статистически значимые различия (p=0,015). Так для I группы медиана 1,05 (ИКР 0,820-1,25), для II группы медиана 0,620 (ИКР 0,430-0,830), для III группы 0,480 (ИКР 0,297- 0,747).

Мы оценили вирусологические показатели в 3-х группах на фоне АРТ. Уже через 6 месяцев в I группе, группе с эффективной АРТ, медиана достигла неопределяемого значения. Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Во II и III группах медиана составляла 9973 коп/мл (ИКР 205; 110733) и 25373 коп/мл (ИКР 1259; 186039) соответственно. Это означает, что, начиная с 6 месяцев АРТ, в этих 2-х группах прослеживается неэффективность терапии, а именно снижение примерно на $1,2 \log_{10}$ (соответствует снижению примерно в 15 раз) во II группе, для III группы на $0,7 \log_{10}$ (соответствует примерно пятикратному снижению).

Если рассматривать II и III группы, то статистически значимых различий между уровнем РНК ВИЧ в разные периоды после начала терапии выявлено не было. Однако если оценивать показатели уровня РНК ВИЧ с помощью графика, видно отличие. Так, для III группы, группы с доказанной резистентностью, колебания уровня РНК ВИЧ более выражены. На основании этого можем предположить, что во II группе прием препаратов более ровный, но, к сожалению, это не означает наличие высоких процентов приверженности к АРТ, иными словами приверженность может быть равномерно низкой, что и способствовало отсутствию доказанной резистентности.

По мнению ряда авторов, у некоторых детей из-за высоких начальных показателей уровня РНК ВИЧ скорость достижения супрессии может быть ниже [91, 168, 186]. Имеются сообщения о достижении вирусной супрессии через 1 год лечения лишь у 25% детей. В опубликованном Мета-анализе наилучший результат вирусной супрессии показывали подростки - 48,6% через 6 месяцев АРТ, однако через 5 лет сократилось до 30% [106]. В нашем исследовании мы получили несколько другие цифры. В I группе вирусной супрессии за 6 месяцев достигли 50% человек, через 24 месяца - 63,6%, через 36 месяцев - 88,6%. На наш взгляд полученный результат нельзя считать удовлетворительным, так как уровень РНК ВИЧ у оставшихся детей из данной группы была на низких значениях, но определяемых,

соответственно создается потенциальный риск формирования резистентности. Если оценивать вирусную супрессию среди 3-х групп, то через 6 месяцев ее достигли 29,6% детей, а через 36 месяцев 44,4%

Мы проанализировали схемы АРТ, которые получали дети в разные периоды времени. Чаще всего стартовой была схемой 2НИОТ+ИП с бустером. Чаще в составе иницирующих схем в I и II группах присутствовал LPV/r (68,2% и 66,7% соответственно), в то время как дети из III группы чаще получали лечение на основе ННИОТ в 54,1% случаев (29,7% комбинация с NVP, в 24,3% в комбинации с EFV). Таким образом, при сравнении групп были получены статистически значимые различия между стартовыми схемами по составу 3-го препарата, $p=0,026$. Между I и III группами $p=0,044$. Через 36 месяцев от начала терапии статистически значимых различий получено не было, $p=0,116$. На основании этого можем предположить, что начальная схема АРТ может влиять на эффективность дальнейшего лечения и на формирование резистентности.

Стоит заметить, что на момент окончания исследования картина несколько изменилась. В III группе увеличилось количество схем на основе бустированного ИП (67,6%), уменьшилось до 2,7% частота назначенных схем на основе ННИОТ. Также заслуживает внимания тот факт, что отмечается замещение «старых» схем на более современные, которые ранее не были доступны в педиатрической практике, тенофовир (тенофовир дизопроксил фумарат), ралтегравира, долутегравира, дарунавира и комбинированный препарат «Эвиплера» (RPV+TDF+FTC). Таким образом, мы видим, что схемы на основе более современных препаратов в I группе назначались в 25,0% случаев, во II группе в 7,4% случаев, а в III группе в 29,4%, и в настоящий момент доля современных препаратов продолжает увеличиваться.

Благодаря все более широкому распространению ППМР мы в своей практике практически не сталкиваемся с вновь выявленными ВИЧ-инфицированными детьми, чьи матери имели успешный опыт применения химиопрфилактических препаратов. Однако продолжаем выявлять детей от

«наивных», не имеющих опыта в лечении матерей, а также детей, рожденных матерями, принимающих препараты не регулярно.

Средний возраст детей на конец исследования был примерно 10-13 лет. Мы оценили качество проведения всех 3-х этапов ППМР на момент их рождения. Стоит отметить, что ХП с тех времен претерпела значительных изменений. Статистически значимых различий в проведении каждого этапа выявлено не было.

Более половины матерей в каждой группе не получали первый этап ППМР, в I группе 59,1%, в II группе 51,9%, в III группе 64,9%. Мы получили статистически значимые различия при анализе наличия/отсутствия первого этапа и наличии/отсутствия пневмонии и задержки психического развития (в том числе и умственной отсталости). Шансы развития пневмонии были выше в 2,677 раз при отсутствии проведенного первого этапа. Шансы задержки психического заболевания были в 3,333 раза ниже при проведенном первом этапе ХП, при этом среди девочек шансы были ниже в 7,811 раз в сравнении с мальчиками. Также статистически значимые различия были при сравнении первого этапа ХП с наличием/отсутствием мутаций НИОТ, $p=0,031$. У 100% детей, имеющие мутации к НИОТ не был проведен 1й этап ХП, но при наличии проведенного этапа ХП отсутствовали мутации к НИОТ только в 25,0% случаев. Таким образом, учитывая небольшую выборку сложно делать однозначные выводы.

При оценке 2 и 3 этапа ХП мы рассмотрели стартовые схемы АРТ. Из 11 детей, получавших в стартовой схеме невирапин, 2 ребенка получали в профилактике на 2-м и/или 3-м этапах этот же препарат. В дальнейшем эти 2 ребенка развили резистентность к препаратам группы ННИОТ. Из 9 детей, получавших на старте эфавиренз, 6 в профилактике получали невирапин, в дальнейшем они также развили резистентность к препаратам группы ННИОТ. Статистически значимых различий получено не было, $p>0,005$.

Как мы знаем, ситуация с частотой применения ППМР за эти годы значительно улучшилась. Но, к сожалению, это не гарантирует хорошую

приверженность лечению. В сумме с более широким распространением АРТ, которое также не гарантирует хорошую приверженность, может породить новую проблему - резистентность как у матери, так и потенциальный риск передачи ребенку резистентного штамма. В России отсутствуют крупные исследования по поводу первичной резистентности, но до сих пор принято считать, что этот процент не превышает 10%.

Опубликованы данные мета-анализа, согласно которым у 52,6% младенцев, принимающих ППМР, были обнаружены мутации к ННИОТ [95]. В другом исследовании сообщалось о 28% младенцев с выявленными мутациями к НИОТ и ННИОТ [191].

Использованный метод Байеса-Вальда-Гублера показал возможность определения предикторов неэффективности терапии у детей с ВИЧ-инфекцией с высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью.

Мы проанализировали 37 детей с выявленной резистентностью. 28 человек обследованы однократно, 5 человек двукратно, 4 человека обследованы трижды. Медиана длительности нахождения на значимой схеме, на которой находился ребенок перед выявлением резистентности первый раз, составила 24 месяца (ИКР 10,0; 37,0), перед вторым анализом – 29 месяцев (ИКР 21,0; 35,0), перед третьим – 5,5 месяцев (ИКР 3,5; 11,3).

По результатам первого анализа на резистентность у 34 человек выявлены мутации к НИОТ, у 29 были выявлены мутации к препаратам класса ННИОТ, у 13 мутации к препаратам класса ИП. 10 человек имели мутации к 2 классам препаратов, ННИОТ и ИП, и у 27 мутации к НИОТ и ННИОТ, у 11 человек мутации к НИОТ и ИП. У 10 детей отмечались мутации к 3-м классам препаратов.

Анализ схем показал, что мутации к ИП выявлялись у детей, находящихся на соответствующих схемах с ИП только в 2-х случаях. Время нахождения на схеме составил 43 и 52 месяца. 7 человек получали схемы на основе ИП ранее. 4 человека не получали препараты этой группы. 8 детей с

мутациями к ИП получали EFV, 3 ребенка получали NVP. К сожалению, наличие мутаций к группе препаратов ИП не исключало их развитие к препаратам группы ННИОТ.

Таким образом, у исследуемых детей была обнаружена 21 разновидность мутаций к препаратам группы НИОТ, 26 разновидностей мутаций к группе ННИОТ и 10 вариантов мутаций к классу ИП.

Для препаратов группы НИОТ чаще других наблюдались следующие сочетания мутаций: M184V/I и A62V у 41,2% (n=14) от числа детей с выявленной мутацией к НИОТ, M184V/I и T215F/S/Y у 20,6% человек (n=7), A62V и T215F/Y, а также Y115F и T215Y у 8,1% человек в каждом случае (n=3).

Для препаратов группы ННИОТ чаще встречались мутации K103N (41,4%), G190A/S/Q (31%), V90I (24,1%). Чаще других наблюдались сочетания: K103N и P225H, K103N и V90I, K103N и A98G, K101 E и G190 S/Q, V90I и G190A/S, Y188C и A98G. Эти вышеуказанные мутации встречались каждые в 10,3% случаев.

Для препаратов группы ИП самой распространенной мутацией оказались L10I/V (11 человек) и L89V (2 ребенка), остальные мутации были единичны.

В Угандском педиатрическом исследовании самыми распространенными мутациями были M184V (90%), K103N (50%), Y181C (23%) [170].

Мы сравнили выявленные мутации со списком SDRM (Surveillance drug resistance mutations). Это надзорные мутации, опубликованные ВОЗ 2009 г. К препаратам класса НИОТ «значимых» мутаций было выявлено 16 из 21 найденной. Для препаратов ННИОТ из 26 выявленных мутаций значимыми оказались 10. Что касается класса ИП, надзорными оказались 2 из 11 обнаруженных. Частота встречаемости у исследуемых детей была минимальной.

Мы проанализировали результаты второго обследования на резистентность и сравнили их с первым результатом. В сравнении участвовало 9 детей. 6 детей получали схему на основе бустированного ИП, остальные получали ННИОТ. Что касается класса НИОТ, то все дети в равных долях получали зидовудин, фосфазид, тенофовир дезопроксил фумарат, абакавир. Стоит обратить внимание, что у 3 детей схема осталась без изменения, ввиду сохранения чувствительности к этим препаратам. У 3х детей смена схемы была, но класс 3-го препарата остался без изменений. У всей группы детей (9 человек) увеличилось число надзорных мутаций, согласно списка SDRM. Так при первом анализе из 29 выявленных мутаций, 21 была надзорной. При втором анализе было выявлено 59 мутаций, из них 34 надзорных.

У 4 детей мы сравнили 3 результата анализа на резистентность. Из них 50% получали схемы на основе бустированного ИП и 50% на основе ИИ. По результатам первого анализа было выявлено 12 мутаций, 9 надзорных, во втором анализе 39 мутаций, надзорных 24, по результатам третьего анализа выявлено 37 мутации, надзорных 24.

У данной группы детей (обследованных на резистентность несколько раз) мы оценили иммунологические и вирусологические показатели. Для данных детей характерно переход из одной иммунной категории в более прогрессивную. Так, разница в процентном содержании CD4+- лимфоцитов, между первым и вторым обследованием составил 4,5%, между первым и третьим обследованием 6,3%. Что касается абсолютного количества CD4+- лимфоцитов, то разница составила между первым и вторым обследованием 373 кл/мкл, между первым и третьим 302 кл/мкл. Отмечался переход детей из одной иммунной категории в другую. Между 1-м и 2-м анализами уровень РНК ВИЧ увеличился на 8602 коп/мл (в 1,3 раза), между 1-м и 3-м обследованиями увеличение было более значимым, и составило 52516 коп/мл (в 2,6 раза).

Существует большое количество причин, способных АРТ сделать неэффективной. На наш взгляд одно из первых мест принадлежит приверженности лечению. Под приверженностью понимают процентную величину принятых доз препаратов от назначенных. Данная величина не является объективной, так как сведения об имеющихся препаратах на руках не может гарантировать, что все дозы препаратов были приняты и приняты вовремя. Поэтому мы рассматриваем этот показатель как уровень предполагаемой приверженности (максимально возможный). Специфика лечения ВИЧ-инфекции заключается в пожизненной терапии. Исходя из этого и даже не беря в расчет НЯ, добиться 100% приверженности лечению крайне сложно. Согласно наиболее распространенным градациям приверженности [202], наиболее оптимальным для достижения вирусной супрессии, является приверженность не менее 95,0%. Приверженность ниже 70,0% как правило мутации не вызывает. Приверженность от 70-95% является субоптимальной и способствует формированию резистентности. Мы оценили уровень предполагаемой приверженности для каждой группы. Для I группы Me составила 95,6% (ИКР 92,9; 97,9), что соответствует примерно 3 разовым пропускам или пропуску одного дня приема в месяц. В группе II, среди детей, отнесенных к группе «неприверженных», Me 79,9% (ИКР 71,5; 85,5), что соответствует примерно 13 разовым пропускам доз (при приеме 2 раза в сутки) или 5 дней пропуска в месяц. В группе с доказанной резистентностью (III группа) медиана приверженности составила 81,7% (ИКР 71,3; 86,3), что соответствует примерно 10-11 разовым пропускам, при учете приема 2 раза в сутки. Стоит заметить, что субоптимальный уровень приверженности был выявлен у 60,2% детей (в I группе-41,0%, во II группе 74,0%, в III группе 73,0%). Интерес вызывает тот факт, что во II группе 2 ребенка, а в III группе 4 имели уровень предполагаемой приверженности в пределах выше 95,0%. Таким образом, наличие препаратов не гарантирует их прием и соблюдения рекомендаций по приему.

С помощью корреляционного анализа получена статистически значимая обратная корреляционная связь заметной тесноты между уровнем РНК ВИЧ (коп/мл) через 24, 36 месяцев от начала АРТ и предполагаемой приверженностью. На момент окончания исследования данная связь была умеренной тесноты.

Также была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь заметной тесноты между предполагаемой приверженностью и уровнем CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) через 24 месяца от начала АРТ. Через 36 месяцев и на момент окончания исследования данная корреляционная связь была умеренной тесноты.

Через 24 месяца после начала АРТ среди детей с высоким уровнем приверженности (>95%) в 100% случаев наблюдались дети без иммунодефицита или с минимальными его проявлениями (1 и 2 иммунные категории). У детей с приверженностью <70% 1 и 2 иммунная категория наблюдалась у 45,5% детей. Через 36 месяцев после начала АРТ среди детей с предполагаемой приверженностью >95% также преобладала 1 и 2 иммунная категория, совокупная доля 93,8% человек. Для детей с приверженностью менее 70% 1 и 2 иммунные категории отмечались в 23,7% случаев.

Анализ уровня CD4+- лимфоцитов (абсолютный и относительный) для данных групп (в зависимости от уровня приверженности) показал отсутствие статистически значимых различий от момента старта АРТ и на протяжении 1-го года лечения. После 12 месяцев выявлены статистически значимые различия ($p=0,027$) между процентным содержанием CD4+- лимфоцитов и уровнем приверженности.

Относительно уровня РНК ВИЧ на момент начала АРТ в группах отмечалась статистически значимые различия. На момент начала терапии у детей с высоким уровнем приверженности показатель уровня РНК ВИЧ был в 6,4 раз больше, чем с приверженностью <70% ($p=0,017$). Не смотря на изначально большую разницу, уровень РНК ВИЧ через 6 месяцев после начала АРТ достиг неопределяемого значения у детей с высоким уровнем

приверженности (>95%) в 50% случаев. В группе с субоптимальной приверженностью (70%-95%) через 6 месяцев после начала АРТ, вирусная супрессия также была достигнута, но в 25% случаев. Также следует обратить внимание, что высокая предполагаемая приверженность не является предиктором (залогом) вирусологической супрессии, так как примерно 1/3 пациентов ее не достигло. Наличие препарата на руках не означает, что он будет принят в полном объеме и с учетом соблюдения всех правил.

Дети, достигшие вирусной супрессии к моменту окончания исследования, в 4 раза чаще получали схему АРТ на основе бустированного ИП, чем на основе ННИОТ (80%, против 20%). Наибольший процент приходится на прием препарата лопинавир/ритонавир (70%) и комбинированного АРВП на основе ННИОТ - «Эвиплера» (RPV+TDF+ FTC) (14%).

Оценивая уровень приверженности у данных детей (достигших вирусной супрессии на момент окончания исследования - 45,4%) выяснилось, что у 25 детей, а это 51%, приверженность составила 70%-95% и у 1 человека <70%. Сравнительный анализ показал, что приверженность 78,2% способствует достижению вирусной супрессии у некоторых пациентов. Однако данный процент приверженности наблюдался в группе с доказанной резистентностью, приверженность считалась за весь период наблюдения. Также стоит заметить, что не менее важной задачей является сохранение неопределяемых значений уровня РНК ВИЧ на длительном протяжении. К сожалению, в рамках данного исследования не представляется возможным исследование длительности вирусной супрессии при субоптимальном уровне приверженности. Как отмечалось ранее, приверженность от 70%-95% может приводить к вирусной супрессии, но в большинстве случаев сохраняет уровень РНК ВИЧ на низких показателях (до 1000 коп/ мл), что в свою очередь приводит к дополнительным мутациям вируса и впоследствии к резистентности. Данный уровень виремии затрудняет, а в ряде случаев делает невозможным, тестирование на резистентность.

Более подробно были проанализированы данные 65 детей (60,2%), имеющие субоптимальный уровень приверженности (70%-95%). В I группе (группа с эффективной АРТ) медиана составила 92,8% (ИКР 90,6; 93,4), для II группы (группа с неприверженными АРТ) - 80,1% (ИКР 74,8; 84,8), у детей из III группы (группа с доказанной резистентностью) - Me 81,4% (ИКР 77,8; 85,8).

Были установлены существенные различия в процентном (относительном) количестве CD4+- лимфоцитов на момент окончания исследования между I (35,8±5,68) и II (23,2±10,7) и между I (35,8±5,68) и III (24,7±10,4) группами ($p<0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и через 36 месяцев после начала АРТ.

При анализе абсолютного значения CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) на момент окончания исследования были выявлены статистически значимые различия ($p=0,042$), но при парном сравнении (апостериорный критерий Тьюке) статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,345$, $p=0,058$, $p=0,662$ соответственно).

Таким образом, приверженность в 92,8% оказывает влияние на уровень CD4+- лимфоцитов и увеличивает его больше, чем уровень приверженности 80,1% и 81,4%.

Мы проанализировали относительный и абсолютный уровень CD4+- лимфоцитов в зависимости от уровня приверженности, на момент окончания исследования. Нами были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Прослеживается тенденция к увеличению относительного количества CD4+ (%) в зависимости от увеличения приверженности.

Таким образом, не имея возможности отслеживать количество имеющихся препаратов, а в идеале саму приверженность, врач на приеме может легко пропустить формирование резистентности. Сформировавшуюся резистентность, проявляющуюся незначительной вирусемией, можно принять за вполне естественные «всплески» уровня РНК ВИЧ, особенно, если ребенок будет «числиться на хорошем счету». К таким детям, как правило,

отсутствует настороженность, а как показал анализ, примерно 41,0% детей (из группы с эффективной АРТ) имеют субоптимальную приверженность (70-95%). Из 108 обследованных детей ни один не имел приверженность на уровне 100%, но практически каждый ребенок и его представитель оценивали прием препаратов как 100%. Достижение высокой приверженности и удержание ее крайне проблематично. При таких условиях не стоит допускать снижения частоты обследования детей, реже 1 раза в 3 месяца.

Самая уязвимая категория, пациенты, которые регулярно посещают врача для получения препаратов, имеют незначительные удлинения интервала между приемами. Как правило, у таких пациентов всегда есть причина, способная объяснить незначительное увеличение уровня РНК ВИЧ: недавняя вакцинация, перенесенное заболевание, нахождение ребенка в д/лагере, у родственников или другого родителя. Таким образом, необходимо рассматривать каждый «всплеск» уровня РНК ВИЧ, как показатель вероятного снижения приверженности.

По результатам проведенного исследования с прогнозированием неэффективности антиретровирусной терапии у детей, определения формирования резистентности ВИЧ к препаратам, приверженности лечению нами был разработан алгоритм наблюдения ребенка с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. Клиническое течение перинатальной ВИЧ-инфекции характеризуется быстрым прогрессированием: 94,4% детей имели стадию вторичных заболеваний. У пациентов с эффективной АРТ значимо реже отмечены ВИЧ-ассоциированные синдромы: ПГЛ в 2,3 раза реже ($p=0,016$); отклонения в умственном развитии – в 1,6 раз ($p=0,079$); сопутствующие инфекционные заболевания с поражением кожного покрова и слизистых – в 1,9 раз ($p=0,001$).
2. Иммунологическими критериями эффективности проводимой терапии являлись: стойкое повышение CD4+-лимфоцитов через 6-12 месяцев от начала АРТ, изменение иммунной категории через 12 месяцев от старта лечения. Основным вирусологическим критерием эффективности было снижение уровня РНК ВИЧ ниже уровня определения к 6 месяцам от начала АРТ более чем на 1 log₁₀. Вирусологическая эффективность АРТ достигалась на 6-12 мес. раньше, чем иммунологическая ($p<0,001$).
3. На старте АРТ чаще использованы схемы на основе 2 НИОТ и 1 ИП с бустером (ZDV+3ТС+LPV/r) – 57,4%. Дети, получающие на старте терапии схемы на основе бустированного ИП, были менее подвержены развитию резистентности в будущем. Прием NVP в схеме химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ может влиять на скорость развития резистентности к препаратам класса ННИОТ.
4. Прогнозирование неэффективности терапии ВИЧ основано на расчете индекса: при значении ≤ -13 баллов отмечен низкий риск развития неэффективности, при индексе $\geq +13$ баллов – высокий риск (диагностическая точность метода $A_c=88,9\%$).
5. Резистентность к терапии в 2,4 раза чаще формировалась при получении схемы АРТ, состоящей из 2 НИОТ и 1 ННИОТ (70,3%). Большинство выявленных мутаций являлись значимыми, важными для надзора за резистентностью. Наибольшее разнообразие мутаций (26 разновидностей) отмечены при использовании в схеме препаратов из группы ННИОТ. Преобладающими мутациями были K103N (32,4%); G190A/S/Q (24,3%);

M184V/I (67,6%) и A62V (43,2%). У пациентов, имеющих доказанную резистентность к препаратам, отмечается значимое снижение иммунного статуса и повышение уровня РНК ВИЧ в динамике.

6. Уровень приверженности влияет на содержание CD4+- лимфоцитов после 12 мес. от старта АРТ. Приверженность 92,8% оказывала значимое влияние на показатель CD4+лимфоцитов. У детей с высокой приверженностью уровень РНК ВИЧ достигал неопределяемого значения через 6 мес. от начала терапии. Субоптимальная приверженность (70-95%) сохраняла уровень РНК ВИЧ на низких значениях (до 1000 коп/мл), что приводило к дополнительным мутациям вируса. Полученные уравнения линейной регрессии характеризуют снижение уровня РНК ВИЧ и увеличение уровня CD4+-лимфоцитов при повышении приверженности на 1% (-5519,7 коп/РНК/мл и на 22,38 кл/мкл соответственно).
7. Уровень РНК ВИЧ в большей степени зависит от уровня приверженности, чем CD4+. Предполагаемая приверженность >95% не является предиктором вирусной супрессии. Предполагаемая приверженность >95% снижает уровень РНК ВИЧ до неопределяемых значений через 6 месяцев после начала АРТ в 50% случаев. Субоптимальная приверженность 70-95% приводит к вирусной супрессии в 1/4-1/3 случаев.
8. Алгоритм наблюдения ребенка с ВИЧ-инфекцией включает исследование на резистентность ВИЧ до старта АРТ, в том числе новорожденных; оценку предикторов неэффективности терапии; оформление паспорта АРТ; контроль за субоптимальным уровнем приверженности; раннюю диагностику сопутствующих заболеваний; раннее начало профилактики формирования резистентности и неприверженности терапии и своевременный перевод ребенка на оптимальные схемы АРТ.

Практические рекомендации

1. При инициации АРТ ребенку нужно сформировать приверженность лечению в семье. Следует рекомендовать родителям своевременное начало АРТ. Врачу-педиатру и психологу важно своевременно проводить комплексную работу с ВИЧ-диссидентами.
2. Результаты исследования на резистентность ВИЧ необходимо интерпретировать в динамике. Оформление паспорта АРТ с внесением всех схем лечения и полученных мутаций предоставит полную информацию врачу-педиатру для грамотного наблюдения пациентов.
3. Контроль за уровнем приверженности необходимо осуществлять по объему выданных препаратов. Важно не допускать субоптимального уровня приверженности. Необходима разработка совместно с медицинским психологом оптимального для конкретного ребенка / семьи способа решения проблемы с учетом индивидуальных особенностей пациента.
4. Определяемый уровень РНК ВИЧ нужно рассматривать как потенциальный риск развития ЛУ в связи с субоптимальной приверженностью. Необходимо не допускать перерывов между обследованиями на уровень РНК ВИЧ более 1 раза в 3 месяца даже при наличии вирусной супрессии.
5. Приоритетным является психологическое сопровождение семей, посещение «школы пациента», проведение консультаций всех членов семьи, кто осуществляет контроль приема препаратов.
6. Не допускается оценивать качество приема препаратов пациентом только по субъективным ощущениям, как самого пациента / представителя пациента, так и самим лечащим врачом.
7. Оценка уровня приверженности с помощью программы ЭВМ «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов» существенно облегчает работу врача на приеме, позволяет врачу более объективно взглянуть на ситуацию и значительно сократить время приема.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Некоторые вопросы актуальной проблемы нарушения приверженности и развития резистентности у детей с ВИЧ-инфекцией в настоящее время являются нерешенными.

Актуальна проблема лечения детей раннего возраста и новорожденных с ВИЧ-инфекцией для обеспечения роста и развития пациентов, адекватного качества жизни. Необходимо изучение качества жизни детей с ВИЧ-инфекцией по профилям физического, школьного, психологического и социального функционирования. Особый интерес представляет исследование нейрокогнитивного развития пациентов раннего возраста с ВИЧ с акцентом на формирование речи, внимания, память, хорошую обучаемость. Важно изучение коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, как важных факторов долгосрочного прогноза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акулова, М.В. Методы оценки, контроля и повышения приверженности антиретровирусной терапии. Методическое пособие для медицинских специалистов по вопросам приверженности пациентов с ВИЧ-инфекцией АРВ терапии / М.В. Акулова // Фонд развития МСП, февраль 2016. – 72 с.
2. Алехина, А.Г. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович, Ю.А. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. URL <https://science-education.ru/ru/issue/view?id=153>. Дата обращения 16.02.2020.
3. Анохин, В.А. Приверженность пациента к антиретровирусной терапии / В.А. Анохин, В.Д. Менделевич, Д.А. Бикмухаметов, М.В. Макарова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т.LXXXVIII, №4. – С.305-310.
4. Анохин, В.А. Проблема приверженности лечению в современной медицине / В.А. Анохин, Д.А. Бикмухаметов // Практическая медицина. – 2005. – №5 (14). – С.26-28.
5. Афолина, Л.Ю. Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей. Национальные клинические рекомендации / Л.Ю. Афолина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин, К.Н. Додонов // М., 2014. – С.64.
6. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции/ Д. Бартлетт, Д. Галлант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2010. – 490 с.
7. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции/ Д. Бартлетт, Д. Галлант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
8. Беляева, В.В. Повышение приверженности антиретровирусной терапии и предупреждение лекарственной устойчивости: научное издание / В. В. Беляева. – М.: Акварель, 2010. – 64 с.

9. Беляева, В.В. Формирование приверженности лечению ВИЧ-инфекции: эффективные коммуникации в системе врач-пациент. Медицинский алфавит. – 2011. – Т.4, № 21. – С. 14–16.
10. Беляева, В.В. Базовые определения процесса формирования приверженности лечению ВИЧ-инфекции: результаты опросов специалистов и пациентов/ В.В. Беляева, В.В. Коннов, Н.В. Казырина // Инфекционные болезни. – 2014. – № 2 (12). – С. 83-89.
11. Беляева, В.В. Технологии формирования приверженности при ВИЧ-инфекции / В.В. Беляева, Л.Ю. Кытманова // Лекции по ВИЧ-инфекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 706–766.
12. Беляков, Н.А. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, О.С. Левина, В.Ю. Рыбников // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 7-33.
13. Беляков, Н.А. ВИЧ-инфекция: алгоритм постановки подробного клинического диагноза / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Ю.В. Степанова, О.Н. Леонова, Ю.В. Боева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10(1). – С.7-24.
14. Бикмухаметов, Д.А. Влияние индивидуальных особенностей ВИЧ-инфицированного пациента на приверженность антиретровирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Бикмухаметов Дамир Амирович. – КГМУ. – Казань, 2007. – 23 с.
15. Бобкова, М.Р. О лекарственной устойчивости к невирапину у матерей и новорожденных / Бобкова М.Р. // Вопросы вирусологии. – 2011. – №5. – С.47-49.
16. Бобкова, М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. Учебное пособие [Электронный ресурс]. –/ М. Р. Бобкова // М.: Человек. – 2014. – ЭБС "IPRbooks". – Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/27566>. – ISBN 978-5-906131-42-3. Дата обращения: 18.09.2019 г.
17. Бобкова, М.Р. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ. Федеральные клинические рекомендации [Электронный ресурс] / М.Р. Бобкова, Л.А.

- Грезина, Н.Е. Дементьева, Н.Н. Зайцева, Е.В. Казеннова, Д.Е. Киреев, А.Б. Шемшура. – М.: 2017. – С. 28. Режим доступа: <https://fedlab.ru/upload/medialibrary/000/komitety/%D0%92%D0%98%D0%A7.pdf>. Дата обращения: 15.10.2019 г.
18. Вехова, Е.В. Ретроспективный анализ уровня CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных при первичном исследовании иммунного статуса / Е.В. Вехова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 66-74.
19. Вергунова, И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество жизни детей с ВИЧ-инфекцией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Вергунова Инна Витальевна, - Ставрополь, 2015. – 145с.
20. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 546 с.
21. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство/ под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. – 608 с.
22. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство под редакцией акад. В.В. Покровского. – 2-е издание М.: «ГЭОТАР – Медиа», 2020. – 696 с.
23. ВИЧ-инфекция: профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. Клинические рекомендации. – М., 2017. – 51 с.
24. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. – 2017. – 51с. – Режим доступа: http://spid18.ru/files/info_med/normativ_doc/klinik-protokol/Prot-ved-HIV-det-2017.pdf (дата обращения 10.11.2019).
25. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. – 2020. – 130с. – Режим доступа: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2020/02/Klin-Rek-VICH-u-detej-RKIV.pdf> (дата обращения 05.06.2020).
26. ВИЧ 2014/2015. Под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокштро / Medizin Fokus. Гамбург, Бонн, 2014. – 924 с.

27. 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.
28. Горыня, Л.А. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика / Л.А. Горыня, В.И. Мазуров, В.Б. Мусатов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2014. – Сер.11, вып.2. – С.54-65.
29. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г. № 2203-р. 18 с. – Режим доступа <http://government.ru/media/files/cbS7AH8vWirXO6xv7C2mySn1JeqDIv.pdf> (дата обращения 18.09.2019).
30. Губа, З.В. Формирование фармакорезистентности ВИЧ у пациентов, получающих антиретровирусную терапию / дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Губа Зоя Валерьевна. – СПб, 2015. – 152 с.
31. Денисенко, В.Б. Совершенствование антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян // Детские инфекции. – 2018. – Т.17, №2. – С.34-39.
32. Додонов, К.Н. Динамика клинико-иммунологических и вирусологических показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.10/ Додонов Константин Николаевич. – М., 2005. – 230 с.
33. Долутегравир для детей. Режим доступа: <https://arvt.ru/news/2016-12-29-DTG4children.html> (дата обращения 15.06.2020).
34. Европейские рекомендации по применению антиретровирусной терапии (PENTA), 2004 г.
35. Европейские рекомендации по лекарственной устойчивости ВИЧ (2009, обновленные) / Комиссия по разработке устойчивости ВИЧ. М

- Sharland, S Blanche, G Castelli, J Ramos и DM Gibb от имени руководящего комитета PENTA. – Режим доступа: <http://rega.kuleuven.be/cev/avd/files/publications/guidelines/2009GuidelinesPocket.pdf>. 2009. – 2 p.
36. Елисеева, В.С. Иммунологические критерии прогнозирования эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09/ Елисеева Виктория Сергеевна. – ТГМУ. – Владивосток, 2018. – 24 с.
37. Захарова, Н.Г. Особенности назначения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным больным с нарушением функции центральной нервной системы / Н.Г. Захарова, С.Э. Торопов, С.И. Пархоменко, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т.6, №1. – С. 28-39.
38. Ингабуре, Т. Первичная лекарственная устойчивость среди впервые выявленных пациентов с ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге / Ингабуре Т., Семенов А.В., Есауленко Е.В., Зуева Е.В., Щемелев А.Н., Бушманова А.Д. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т.13, №1. – С. 70-79.
39. История создания препаратов для лечения ВИЧ/СПИД. – Режим доступа: <http://evolutsia.com/content/view/1516/> Дата обращения 15.07.2020.
40. Кириченко, А.А. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.Э. Лопатухин, А.В. Мурзакова, И.А. Лаповок, Н.Н. Ладная, В.В. Покровский // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т.11, №2. – С.75-83. – Режим доступа: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>.
41. Козырина, Н.В. Передача ВИЧ от матери к ребенку при грудном вскармливании / Н.В. Козырина, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, О.И.

- Тушина, Р.С. Нарсия, С.И. Пронина, В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. - №1. – С. 10-14.
42. Козырина, Н.В. Факторы риска нарушения приверженности лечению ВИЧ-инфекции в 4 странах региона Восточной Европы и Центральной Азии: результаты исследования «Снижение риска передачи ВИЧ от матери ребенку» / Н.В. Козырина, В.В. Беляева, О.Н. Хохлова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – № 1. – С. 37-42.
43. Койчуев, А.А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности / А.А. Койчуев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т.8, № 3. С. 65-69.
44. Кольцова О.В. Психологическая помощь больным с ВИЧ-инфекцией в специализированном учреждении здравоохранения – Центре СПИД: автореф. дис. ...канд. псих. наук: 19.00.04 / Кольцова Ольга Владимировна. – СПб. – 2013. – 23с.
45. Конечная, Д. И. Современные подходы к лечению ВИЧ-инфекции / Д.И. Конечная, А.А. Костенков // Молодой ученый. – 2019. – №18. – С. 152-155. – Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/256/58745/> (дата обращения: 15.02.2020).
46. Котельников, Г.П. Доказательная медицина: учебное пособие / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара: ГОУ ВПО СамГМУ, 2009. – 90 с.
47. Кравченко, А.В. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ – препараты абакавир и ламивудин в схемах антиретровирусной терапии АРВТ первой линии / А.В. Кравченко, В.Г. Канестри // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – №2. – С. 49-55.
48. Кравченко, А.В. Проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, В.Н. Зимина, И.Б. Викторова, Ю.Р. Ситдыкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – №1.

- 49.Латышева, И.Б. ВИЧ-инфекция у женщин в РФ / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб.: 2016. – С.9 – 12.
- 50.Латышева, И.Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008-2017 годах / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Информационный бюллетень. – 2018. – 44с.
- 51.Лебедева, Н.Н. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России / Н.Н. Лебедева, С.Я. Зверев, В.В. Кулагин, Н.В. Курина и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10, №4. – С.67-75.
- 52.Леви, Д. Э. ВИЧ и патогенез СПИДа / Д. Э. Леви; пер. 3-го изд. с англ. Е. А. Монастырской; под ред. Г. А. Игнатъевой. – М.: Научный мир, 2010. – 734 с.
- 53.Лечение ВИЧ инфекции. НИОТ в схемах ВААРТ; под ред. Н.А.Белякова, Н.В. Сизовой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 64 с.
- 54.Мирджамалова, Ф.О. Случаи развития множественной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у детей в Новосибирской области/ Ф.О. Мирджамалова, Ю.В. Мещерякова, Е.В. Казаева, Е.Б. Савочкина и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 6. –С. 46-45.
- 55.Мирошников, А.Е. Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование терапии ВИЧ-инфекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06/ Мирошников Алексей Евгеньевич. – Волгоград, 2011. –179 с.
- 56.Москалева, Е. В. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Москалева Екатерина Владимировна. – Красноярск: 2007. – 174с.
- 57.Мордык, А.В. Анализ факторов, оказывающих влияние на

- эффективность лечения у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Л.Г. Батищева, О.Ю. Анфилофьева // В сборнике: Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – 2011. – С.356-366.
58. Мордык, А.В. Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, С.В. Ситникова, В.И. Гусина, А.О. Птухин // Медицинский совет. – 2022. – Т.16, №18. - С.75-80.
59. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам: Методические рекомендации. МР 3.1.1.0075/1-13– М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 58 с.
60. Носик, М.Н. Проблема резистентности вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам [Электронный ресурс] / М.Н. Носик // ФГБУ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. – Москва. – 2014. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-rezistentnosti-virusa-immunodefitsita-cheloveka-k-antiretrovirusnym-preparatam>. Дата обращения 12.12.2019 г.
61. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ): [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 №1512н]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499000896>. Дата обращения 10.10.2019 г.
62. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (версия 2012) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf. Дата обращения 21.11.2019 г.

63. Олейник, А.Ф. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. Ф. Олейник, В.Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т.95, № 4. – С.581-588.
64. Охонская, Н.В. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации (клинико-эпидемиологическая характеристика) / Н.В. Охонская, Е.Е. Воронин // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб, 2016. – С.12-17.
65. Петрова, Л.В. Клинико-лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции с учетом резистентности к антиретровирусным препаратам / Л.В. Петрова. – СПб.: 2008. – 140 с.
66. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский // М.: Гэотар Медицина; Издание 2-е. – 2003. – 488 с.
67. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / В.В. Покровский // Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 528с.
68. Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. – 2017. – Т.4, №1. – С.65-82.
69. Покровский, В.В. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева, В.В. Буравцова, М.О. Деулина, Т.Н. Ермак, О.С. Ефремова, В.Г. Канестри, Н.Н.Ладная и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022; 12 (S4): 3-107.
70. Приверженность и качество АРВТ: Итоги опроса. СПб.: Ассоциация «Е. В. А», 2017. – Режим доступа: <https://evanetwork.ru/ru/itogi-oprosa-priverzhennost-i-kachestvo-arvt/>.
71. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.03.2006 № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о

- контингентах больных ВИЧ-инфекцией» [Электронный ресурс].
Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/ Дата обращения 10.11.2019 г.
72. Пузырева, Л. Соматическая и инфекционная патология как причина летальных исходов при ВИЧ-инфекции / Л. Пузырева, О. Назарова, А. Мордык, Е. Довгополук, Н. Магар // *Врач.* – 2020. – Т.31, №2. – С. 18-23.
73. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. – СПб.: Питер, 2003. – 448 с.
74. Рахманова, А.Г. Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и перспективы ее совершенствования / А.Г. Рахманова, Н.Г. Захарова // *ВИЧ-инфекций и иммуносупрессии.* – 2011. – Т.3, №4. – С. 44-50.
75. Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1. — М.: Р. Валент, 2011. – 228 с.
76. Сергиенко, Е.Н. Перинатальная ВИЧ-инфекция: факторы риска и ранние признаки // *Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции».* – СПб, 2016. – С.160-162.
77. Сизова, Н.В. Факторы риска развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих ВААРТ / Н.В. Сизова, З.В. Губа, Н.Е. Деметьева, С.Л. Плавинский, Н.А. Беляков // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2013. – Т. 5, № 4. – С.7-14.
78. Сизова, Н.В. Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... докт. наук: 14.01.09 / Сизова Наталия Владимировна. – Санкт-Петербург, 2014. – 44 с.
79. Справка ВИЧ-инфекция в РФ на 30 сентября 2021 г. – Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2021-g..pdf> (дата обращения 06.01.2022).

- 80.Справка ВИЧ-инфекция в РФ на 31 декабря 2021 г. – Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf> (дата обращения 08.08.2022).
- 81.Степанова, Е.В. Причины переключения схем ВААРТ/ Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, С.Н. Кижло, Н.В. Сизова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 58-62.
- 82.Тимченко, В.Н. Перинатальная ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге и современная терапия сопутствующих вирусных инфекций / В.Н. Тимченко, Е.Б. Ястребова, О.В. Булина // Детские инфекции. – 2016 – Т.15(1). – С. 24-29.
- 83.Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции/ К. Хоффман, К. Юрген, Рокштро. – М.: Р. Валент, 2012. – 739 с.
- 84.Юрин, О.Г. Выбор режима антиретровирусной терапии с учетом данных по резистентности / О.Г. Юрин // Медицинский совет. – 2017. – №4. – С. 63-66.
- 85.Юрин, О.Г. Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции / О.Г. Юрин, О.С. Ефремова // Медицинский совет. – 2017. - №4. – С.67-70.
- 86.Федяева, О.Н. ВИЧ-инфекция и приверженность антиретровирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Федяева Ольга Николаевна. – М., 2015. – 23 с.
- 87.Ястребова, Е.Б. Позднее выявление ВИЧ-инфекции у детей и подростков: причины и последствия. Когда нужно обследовать детей на ВИЧ? [Электронный ресурс] / Е.Б. Ястребова // СПб. – 2019. Режим доступа: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/19/15-03-2019/prez/15.pdf>. Дата обращения: 02.08.2020.
- 88.Ястребова, Е.Б. Опыт применения антиретровирусной терапии у подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Е.Б. Ястребова, А.В. Самарина, Е.К. Фертих, Н.С. Дылдина // В сб.: Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка: международная

- научно-практическая конференция. СПб. – 2020. – С.209-210.
- 89.1 декабря – Всемирный день борьбы со СПИДом – URL https://22.rosпотреbnadzor.ru/413?p_auth=baJX99Dk&p_p_id=101_INSTANCE_Ox9h&p_p_1=pdf/. Дата обращения: 15.02.2020.
90. 90–90–90: Лечение, доступное каждому. Режим доступа: <https://www.unaids.org/ru/90-90-90>. Дата обращения 15.01.2020 г.
91. Ásbjörnsdóttir, K.H. Differences in virologic and immunologic response to antiretroviral therapy among HIV-1-infected infants and children / K.H. Ásbjörnsdóttir, J.P. Hughes, D. Wamalwa, A. Langat, J.A. Slyker, H.M. Okinyi, J. Overbaugh, S. Benki-Nugent, K. Tapia, E. Maleche-Obimbo, A. Rowhani-Rahbar, G. John-Stewart // AIDS. – 2016. – Nov 28. –V. 30, №18. – P.2835-2843.
92. Adefalu, M.O. Psychiatric Morbidity in Children with HIV/AIDS at a Tertiary Health Institution in North-central Nigeria / M.O. Adefalu, M.F. Tunde-Ayinmode, B.A. Issa, A.A. Adefalu, S.A. Adepoju // Journal of tropical pediatrics. – 2018. – Vol. 64 (1). – pp. 38-44.
93. Alcorn, K. Transmitted drug resistance now less likely to harm HIV treatment options, US study finds 19 June 2018 / K. Alcorn <http://www.aidsmap.com/news/jun-2018/transmitted-drug-resistance-now-less-likely-harm-hiv-treatment-options-us-study-finds>.
94. Arredondo, M. Comparison of HIV-1 RNA measurements obtained by using plasma and dried blood spots in the automated abbott real-time viral load assay / M. Arredondo, C. Garrido, N. Parkin, N. Zahonero, S. Bertagnolio, V. Soriano, C. de Mendoza // J Clin Microbiol. – 2012. –Vol.50 (3). – P.569-572.
95. Arrive, E. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis / E. Arrive, M.L. Newell, D.K. Ekouevi, et al // Int J Epidemiol. – 2007. – Vol.36. – P.1009–1021.

96. Audi, C. Facilitators and barriers to antiretroviral therapy adherence among HIV-positive adolescents living in Tanzania / C. Audi, O. Jahanpour, G. Antelman, L. Guay, M. Rutaihua, R. van de Ven, G. Woelk, S.J. Baird // BMC Public Health. –2021 Dec 13. – Vol.21(1). – P.2274.
97. Becquet, R. Early antiretroviral therapy of HIV-infected infants in resource-limited countries: possible, feasible, effective and challenging / R. Becquet, L.M. Mofenson // AIDS. – 2008. – Jul 11; Vol. 22(11). – P.1365-1368.
98. Beerenwinkel, N. Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance / N. Beerenwinkel, M. Daumer, T. Sing et al. // J. Infect. Dis. –2005. – Vol. 191. – P. 1953-1960.
99. Belzer, M.E. Antiretroviral adherence issues among HIV-positive adolescents and young adults / M.E. Belzer, D. Fuchs, G. Luftman, D. J. Tucker // Medicine The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine 1999.
100. Bezabhe, W.M. Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure: a meta-analysis / W.M. Bezabhe, L. Chalmers, L.R. Bereznicki, G.M. Peterson // Medicine (Baltimore). – 2016. – V. 95:e3361.
101. Beyene, G.A. Determinants of HIV infection among children born to mothers on prevention of mother to child transmission program of HIV in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study / G.A. Beyene, L.S. Dadi, S.B. Mogas // BMC Infect Dis. – 2018 Jul 13. – Vol.18 (1). – P.327.
102. Bircher, R.E. KIULARCO study group. High failure rates of protease inhibitor-based antiretroviral treatment in rural Tanzania - A prospective cohort study / R.E. Bircher, A.J. Ntamatungiro, T.R. Glass, D. Mnzava, A. Nyuri, H. Mapesi, D.H. Paris, M. Battegay, T. Klimkait, M. Weisser // PLoS One. – 2020. – Jan 13. – Vol. 15(1). – e0227600.
103. Bishop, J.D. CD4 Count Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus / J.D. Bishop, S. DeShields, T. Cunningham, S.B. Troy // Am J Med Sci. – 2016. – Vol. 352(3). – P.239-244.

104. Blanche, S. Zidovudine therapy in children with acquired immunodeficiency syndrome / S. Blanche, M. Caniglia, A. Fischer, C. Rouzioux, M. Burgard, M. Tardieu, G. Duhamel, C. Griscelli // *Am J Med.* – 1988. – Vol. 85(2A). – P.203-207.
105. Blanco, J.R. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cutoff / J.R. Blanco, I. Jarrin, M. Vallejo et al. // *AIDS Res Hum Retroviruses.* - 2012. - V. 28, № 9. - P. 1000 - 1006.
106. Boerma, R.S. Suboptimal Viral Suppression Rates Among HIV-Infected Children in Low- and Middle-Income Countries: A Meta-analysis [2018 Oct 29] / R.S. Boerma, T.S. Boender, A.P. Bussink, J.C.J. Calis, S. Bertagnolio, T.F. Rinke de Wit // *Clin Infect Dis.* – 2016. – V. 63, №12. – P. 1645–1654.
107. Brault, M.A. Integrating and interpreting findings from the latest treatment as prevention trials / M.A. Brault, D. Spiegelman, S.S. Abdool Karim, et al // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2020. – V.17. – P. 249–258.
108. Brogly, S., PhD. Antiretroviral Treatment in Pediatric HIV Infection in the United States From Clinical Trials to Clinical Practice-JAMA / S. Brogly, PhD, P. Williams, PhD; G. R. Seage, ScD; J. M. Oleske, MD, MPH; R. Van Dyke, MD; K. McIntosh, MD, For the PACTG 219C Team // *JAMA.* – 2005. - Vol. 293(18). – P.2213-2220.
109. Bulage, L. Factors Associated with Virological Non-suppression among HIV-Positive Patients on Antiretroviral Therapy in Uganda, August 2014-July 2015 / L. Bulage, I. Ssewanyana, V. Nankabirwa, F. Nsubuga, C. Kihembo, G. Pande, A.R. Ario, J.K. Matovu, R.K. Wanyenze, C. Kiyaga // *BMC Infect Dis.* –2017 May 3. –Vol. 17(1). – P.326.
110. Cairns, G. Transmitted HIV drug resistance is persistent but is not harming treatment responses in the UK 3 June 2015. – Режим доступа: [/http://www.aidsmap.com/news/jun-2015/transmitted-hiv-drug-resistance-persistent-not-harming-treatment-responses-uk](http://www.aidsmap.com/news/jun-2015/transmitted-hiv-drug-resistance-persistent-not-harming-treatment-responses-uk).

111. Calis, J.C. HIV-associated anemia in children: a systematic review from a global perspective / J.C. Calis, M.B. van Hensbroek, R.J. de Haan, P. Moons, B.J. Brabin, I. Bates // AIDS. - 2008. - Vol.22(10). – P.1099-1112.
112. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1994, 5 August) 'Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the Use of Zidovudine to Reduce Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus' MMWR Recommendations and Reports 43(11). – P.1-20.
113. Chauhan C.K., Lakshmi P.V.M., Sagar V., Sharma A., Arora S.K., Kumar R. Primary HIV Drug Resistance among Recently Infected Cases of HIV in North-West India // AIDS Research and Treatment. - 2019. - 8 p.
114. Clarke, D.F. IMPAACT P1110 Protocol Team. Raltegravir (RAL) in neonates: Dosing, pharmacokinetics (PK), and safety in HIV-1 exposed neonates at risk of infection (IMPAACT P1110) / D.F. Clarke, E.P. Acosta, M. Cababasay, J. Wang, A. Chain, H. Tepler, S. Popson, B. Graham, B. Smith, R. Hazra, K. Calabrese, Y. Bryson, S.A. Spector, J. Lommerse, M. Mirochnick // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2020. – Jan 6.
115. Cohen, M.S. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy / M.S. Cohen, Y.Q. Chen, M. McCauley, et al // N Engl J Med. – 2011. – Aug 11. – 365 (6). – P. 493-505.
116. Collins, I. J. Immediate antiretroviral therapy in young HIV-infected children: benefits and risks. Immediate antiretroviral therapy in young HIV-infected children: benefits and risks / I.J. Collins, Ali Judd, D. M. Gibb // Curr Opin HIV AIDS. – 2014. – Vol.9 (1). – P. 87-94.
117. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee // Lancet. – 1994. – Vol.343(8902). – P.871-881.
118. Cooper, E.C. Antiretroviral combination treatment prolongs life in people with HIV/AIDS / E.C. Cooper //AMFAR Rep. – 1996. – Jan. – P.1-5.

119. Cortez, K.J. Clinical management of HIV drug resistance / K.J. Cortez, F. Maldarelli // *Viruses*. – 2011. – Vol. 3(4). – P.347-378. doi: 10.3390/v3040347. Epub 2011 Apr 14. Review.
120. Cotton, M.F. CHER Study Team. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial / M.F. Cotton, A. Violari, K. Otwombe, R. Panchia, E. Dobbels, H. Rabie, D. Josipovic, A. Liberty, E. Lazarus, S. Innes, A.J. van Rensburg, W. Pelsler, H. Truter, S.A. Madhi, E. Handelsman, P. Jean-Philippe, J.A. McIntyre, D.M. Gibb, A.G. Babiker // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382(9904). – P. 1555-1563.
121. Cunningham, C.K. IMPAACT P1112 team. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Broadly Neutralizing HIV-1 Monoclonal Antibody VRC01 in HIV-Exposed Newborn Infants / C.K. Cunningham, E.J. McFarland, R.L. Morrison, E.V. Capparelli, J.T. Safrit, L.M. Mofenson, B. Mathieson, et al // *J Infect Dis*. – 2019. – pii: jiz532.
122. Dahourou, D.L. Missed opportunities of inclusion in a cohort of HIV-infected children to initiate antiretroviral treatment before the age of two in West Africa, 2011 to 2013 / D.L. Dahourou, M. Amorissani-Folquet, M. Coulibaly, D. Avit-Edi, N. Meda, M. Timite-Konan, V. Arendt, D. Ye, C. Amani-Bosse, R. Salamon, P. Lepage, V. Leroy; Monod Anrs 12206 Study Group // *J Int AIDS Soc*. – 2016 Mar. 23. – Vol.19(1). –20601.
123. Dambaya, B. TRIM5 α 136Q, CCR5 Promoter 59029G And CCR264I Alleles Impact The Progression Of HIV In Children And Adolescents / B. Dambaya, C.N. Nkenfou, L. Mekue, G. T \acute{e} to, N. Ngoufack, G. Ambada, N. Flobert, V. Colizzi, N. Alexis // *Appl Clin Genet*. – 2019. – Vol.12. – P.203-211.
124. D'Aquila, R.T. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116B/117 Team and the Virology Committee Resistance Working Group / R.T.

- D'Aquila, V.A. Johnson, S.L. Welles, A.J. Japour, D.R. Kuritzkes, V. DeGruttola, P.S. Reichelderfer, R.W. Coombs, C.S. Crumpacker, J.O. Kahn, D.D. Richman // *Ann Intern Med.* –1995. – Vol.122(6). – P.401-408.
125. Deeks, S.G. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load / S.G. Deeks, C.M. Kitchen, L. Liu, H. Guo, R. Gascon, A.B. Narváez, P. Hunt, J.N. Martin, J.O. Kahn, J. Levy, M.S. McGrath, F.M. Hecht // *Blood.* - 2004. - Vol.104 (4). – P.942-947.
126. DeJesus, E. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults / E. DeJesus, G. Herrera, E. Teofilo et al. // *Clin Infect Dis.* - 2004. - V. 39, № 7. - P. 1038 - 1046.
127. Department of Health and Human Services. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to KP411 45 Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, 2016. – Режим доступа: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
128. Development of the Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017–2021. Geneva: WHO, 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/drugresistance/hivdr-action-plan-2016–2021/en/>.
129. Durandt, C. HIV and haematopoiesis / C. Durandt, J.C. Potgieter, R. Khoosal, J.G. Nel, C.L. Herd, J. Mellet // *South African Medical Journal.* – 2019. – Vol. 109 (8, Supplement 1). - S41-S46.
130. EACS Guidelines 10.0 REFERENCES. – 2019. – 123с. URL: <https://api.hiv.plus/uploads/074f86aaf67e4a4ea86a33eca4b20340.pdf> (дата обращения 10.01.2020).
131. Eisinger, R.W. HIV viral load and transmissibility of HIV infection undetectable equals untransmittable / R.W. Eisinger, C.W. Dieffenbach, A.S. Fauci // *JAMA.* – 2019. –Vol.321. – P.451–452.

132. Fischl, M.A. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial / M.A. Fischl, D.D. Richman, M.H. Grieco, M.S. Gottlieb, P.A. Volberding, O.L. Laskin et al // *N Engl J Med.* – 1987. – Vol.317 (4). – P.185-191.
133. Fokam, J. Viral suppression in adults, adolescents and children receiving antiretroviral therapy in Cameroon: adolescents at high risk of virological failure in the era of "test and treat" / J. Fokam, S.M. Sosso, B. Yagai, S.C. Billong, R.E. Djubgang Mbadie, R. Kamgaing Simo, et al // *AIDS Res Ther.* – 2019. – Vol.16 (1). – P.36.
134. Ford, N. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy / N. Ford, G. Meintjes, A. Pozniak, H. Bygrave, A. Hill, T. Peter et al // *Lancet Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 241-247.
135. Freeman, R. Forgetting to take HIV antiretroviral therapy: a qualitative exploration of medication adherence in the third decade of the HIV epidemic in the United States / R. Freeman, M. Gwadz, K. Francis, E. Hoffeld // *SAHARA J.* –2021 Dec. – Vol. 18(1). – P.113-130.
136. Garvie, P.A. Medication adherence in adolescents with behaviorally-acquired HIV: evidence for using a multimethod assessment protocol / P.A. Garvie, M.L. Wilkins, J.C. Young // *J Adolesc Health.* –2010. – Vol. –47(5). – P.504-511.
137. Gibb, D.M. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee / D.M. Gibb, A. Newberry, N. Klein, A. de Rossi, I. Grosch-Woerner, A. Babiker // *Lancet.* – 2000. – Vol.355 (9212). – P.1331-1332.
138. Grabar, S. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy / S. Grabar, V. Le Moing, C. Goujard, C.

- Leport, M.D. Kazatchkine, D. Costagliola, L. Weiss // *Ann Intern Med.* – 2000 Sep 19. – Vol. 133(6). – P.401-410.
139. Greenblatt, R. Women’s Interagency HIV Study. Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes / R. Greenblatt, P. Bacchetti, R. Boylan, K. Kober, G. Springer, K. Anastos, M. Busch, M. Cohen, S. Kassaye, D. Gustafson, B. Aouizerat // *PLoS One.* – 2019 Aug 15. – Vol. 14(8). – e0219201.
140. Grinsztejn, B. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial / B. Grinsztejn, M. Hosseinipour, H. Ribaudo et al // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – 14(4). – P. 281-290.
141. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. DHHS US. Режим доступа: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines001910.pdf>. обновление от 16 апреля 2019.
142. Guo, C. Transmitted Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-Naive Persons With Acute/Early/Primary HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Guo, Y. Wu, Y. Zhang, X. Liu, A. Li, M. Gao, T. Zhang, H. Wu, G. Chen, X. Huang // *Front Pharmacol.* – 2021 Nov 24. –Vol.12. – P.718763.
143. Harrigan, P.R. Predictors of HIV Drug-Resistance Mutations in a Large Antiretroviral-Naive Cohort Initiating Triple Antiretroviral Therapy / P.R. Harrigan, R. S. Hogg, W. W. Y. Dong et al // *The Journal of Infectious Diseases.* –2005. – Vol. 191, Issue 3, 1 February. – P. 339-347.
144. HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf?ua=1>.

145. He, Y. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of HIV/AIDS in China: Their potential benefits and impact on public health / Y. He, H. Lu // *Biosci Trends*. – 2022 Jan 23. – Vol.15(6). – P.413-417.
146. Hunt, P.W. HIV and inflammation: mechanisms and consequences / P.W. Hunt // *Curr HIV/AIDS Rep*. - 2012. - № 9. - P. 138 - 147.
147. Ingole, N.A. Role of HIV-1 viral load in initiating antiretroviral therapy / N.A. Ingole, S.M. Kukreja, P.R. Mehta // *World Journal of AIDS*. - 2011. – Vol.01 (04). – P.149-154.
148. James, J.S. Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved-reimbursement, information hotline numbers / J.S. James // *AIDS Treat News*. –1995. – Vol.22, (no 237). – P.1-2.
149. Johnson, E.L. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection / E.L. Johnson, R. Chakraborty // *Curr. Opin. Infect. Dis*. – 2016. – V. 29 (3). – P.248-255.
150. Kakkar, F. EPIC4 Study Group. Challenges to achieving and maintaining viral suppression among Canadian children living with perinatal HIV infection in the Early Pediatric Initiation Canada Child Cure Cohort / F. Kakkar, T. Lee, M.T. Hawkes, J. Brophy, S. Lindy, J. Singer, H. Dieumegard, L. Sauve, A. Alimenti, W. Vaudry, S. Seigel, B. Tan, C. Karatzios, V. Lamarre, S. Read, H. Soudeyns, A. Bitnun // *AIDS*. – 2019. Dec 2.
151. Katemba, C. Hematological abnormalities in HIV-antiretroviral therapy naïve clients as seen at an immune suppression syndrome clinic at Mbarara Regional Referral Hospital, southwestern Uganda / C. Katemba, C. K. Muzoora, E. Muwanguzi, B. Mwambi, C. Atuhairwe, I. M. Taremwa // *Journal of blood medicine*. – 2018. – Vol. 9. – P. 105-110.
152. Katz, I.T. Impact of HIV-related stigma on treatment adherence: systematic review and meta-synthesis / I.T. Katz, A.E. Ryu, A.G. Onuegbu, C. Psaros, S.D. Weiser, D.R. Bangsberg // *J Int AIDS Soc*. –2013. –16 (Suppl 2). – P.18640.

153. Kaufmann, G.R. CD4 T-Lymphocyte Recovery in Individuals With Advanced HIV-1 Infection Receiving Potent Antiretroviral Therapy for 4 Years: The Swiss HIV Cohort Study / G.R. Kaufmann, L. Perrin, G. Pantaleo, M. Opravil, H. Furrer, A. Telenti, et al // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163(18). – P.2187-2195.
154. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *PLoS One.* 2016 Jun 10;11(6): e0156099. doi: 10.1371/journal.pone.0156099. eCollection 2016. Review.
155. Kinai, E. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study / E.Kinai, K. Komatsu, M. Sakamoto et al // *Journal of Neuro Virology.* – 2017. – Vol. 23, №6. – pp. 864-874.
156. Kufa, T. CD4 count recovery and associated factors among individuals enrolled in the South African antiretroviral therapy programme: An analysis of national laboratory based data / T. Kufa, Z. Shubber, W. MacLeod, S. Takuva, S. Carmona, J. Bor, M. Gorgens, Y. Pillay, A. Puren, J.W. Eaton, N. Fraser-Hurt // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14(5). – e0217742.
157. Lan, Y. Transmitted drug resistance and transmission clusters among HIV-1 treatment-naïve patients in Guangdong, China: a cross-sectional study / Y. Lan, L. Li, X. He, F. Hu, X. Deng, W. Cai, J. Li, X. Ling, Q. Fan, X. Cai, L. Li, F. Li, X. Tang // *Virol J.* – 2021 Sep 6. – Vol.18 (1). – P.181.
158. Larder, B.A. Zidovudine-resistant human immunodeficiency virus selected by passage in cell culture / B.A. Larder, K.E. Coates, S.D. Kemp // *J Virol.* – 1991. – Vol.65 (10). – P.5232-5236.
159. Lee, S.S. Combining CD4 recovery and CD4: CD8 ratio restoration as an indicator for evaluating the outcome of continued antiretroviral therapy: an observational cohort study / S.S. Lee, N.S. Wong, B.C.K. Wong, K.H. Wong, K.C.W. Chan // *BMJ Open.* – 2017. – Vol.7, №9. – e016886.
160. Le, T. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1

- antiretroviral therapy / T. Le, E.J. Wright, D.M. Smith, W. He, G. Catano, J.F. Okulicz, et al // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 368 (3). – P.218-230.
161. Los Angeles Times (1996, 12 July) 'Studies of Combined HIV Drugs Promising.
162. Malone, J.L. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important / J.L. Malone, T.E. Simms, G.C. Gray et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1990. – Vol. 3. – P. 144-151.
163. McComsey, G.A. Real-World Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-1 Patients Across the United States / G.A. McComsey, M. Lingohr-Smith, R. Rogers, J. Lin, P. Donga. *Adv Ther.* 2021. – Sep; 38(9): – P. 4961-4974.
164. Menozzi, M. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk / M. Menozzi, S. Zona, A. Santoro, F. Carli, C. Stentarelli, C. Mussini, G. Guaraldi // *J Int AIDS Soc.* – 2014. – Vol. 17 (4 Suppl 3). – P.19709.
165. Merci, N.M. CD4+ cells recovery in HIV positive patients with severe immunosuppression at HAART initiation at Centre Medico-Social Cor-Unum, Kigali / N.M. Merci, U. Emerence, N. Augustin, M. Habtu, I. Julie, T. Angelique, B. Jessica, A. Cynthia, A.T. Penda // *Pan Afr Med J.* – 2017. – Vol. 26. – P.14. Mutoh, Y. Incomplete Recovery of CD4 Cell Count, CD4 Percentage, and CD4/CD8 Ratio in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection and Suppressed Viremia During Long-term Antiretroviral Therapy / Y. Mutoh, T. Nishijima, Y. Inaba, N. Tanaka, Y. Kikuchi, H. Gatanaga, S. Oka // *Clin Infect Dis.* – 2018. – Vol.67 (6). – P.927-933.
166. Moir, S. Pathogenic mechanisms of HIV disease / S. Moir, T.W. Chun, A.S. Fauci // *Annu Rev Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P.223-248.

167. Moore, D.M. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy / D.M. Moore, R.S. Hogg, B. Yip, E. Wood, M. Tyndall, P. Braitstein, J.S. Montaner // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2005. – Nov 1. – Vol. 40(3). – P.288-293.
168. Mor, Z. Mother – to – child HIV transmissions in Israel, 1985- 2011/ Z. Mor, R. Sheffer, D. Chemtob // *Epidemiol. Infect.* – 2017. – V. 145 (9). – P. 1913-1921.
169. Moragas, M. Impact of the time to achieve viral control on the dynamics of circulating HIV-1 reservoir in vertically infected children with long-term sustained virological suppression: A longitudinal study / M. Moragas, M. Distefano, D. Mecikovsky, S. Arazi Caillaud, C. Cernadas, R. Bologna, P. Aulicino, A. Mangano // *PLoS One.* – 2018. – Oct 23. –V. 13, №10: e0205579.
170. Murphy, D.A. Longitudinal Antiretroviral Adherence Among Adolescents Infected With Human Immunodeficiency Virus / D. A. Murphy, M. Belzer, S. J. Durako et al // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2005. – Vol. 159(8). – P.764-770.
171. Musiime, V. Antiretroviral drug resistance profiles and response to second-line therapy among HIV type 1-infected Ugandan children / V. Musiime, E. Kaudha, J. Kayiwa, G. Mirembe, M. Odera, H. Kizito, I. Nankya, F. Ssali, C. Kityo, R. Colebunders, P. Mugenyi // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2013. – Vol. 29(3). – P.449–455.
172. Mussini, C. Icona Foundation Study Group. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study / C. Mussini, P. Lorenzini, A. Cozzi-Lepri, G. Lapadula, G. Marchetti, E. Nicastri, A. Cingolani, M. Lichtner, A. Antinori, A. Gori, A. d'Arminio Monforte // *Lancet HIV.* – 2015. – Vol. 2(3). – e98-106.
173. Nachega, J.B. Adherence to Nonnucleoside Reverse Transcriptase

- Inhibitor-Based HIV Therapy and Virologic Outcomes / J.B. Nachega, M. Hislop, D. W. Dowdy, et al // *Ann Intern Med.* – 2007. – Apr. 17. – Vol.146. – P. 564-573.
174. Nachega, J.B. Antiretroviral Therapy Adherence, Virologic and Immunologic Outcomes in Adolescents Compared With Adults in Southern Africa / J. B.Nachega, M. Hislop, H. Nguyen, D. W. Dowdy, R. E. Chaisson, L. Regensberg, M. Cotton, G. Maartens // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2009. – May. –Vol. 51(1). – P.65-71.
175. Nanditha, N.G.A. A province-wide HIV initiative to accelerate initiation of treatment-as-prevention and virologic suppression in British Columbia, Canada: a population-based cohort study / N.G.A. Nanditha, X. Dong, H.M. Tafessu, L. Wang, M. Lu, R. Barrios, J.S.G. Montaner, V.D. Lima // *CMAJ Open.* –2022 Jan 18. –V. 10 (1). – E27-E34.
176. Nash, M. Performance of the Xpert HIV-1 Viral Load Assay: a Systematic Review and Meta-analysis / M. Nash, S. Huddart, S. Badar, S. Baliga, K. Saravu, M. Pai // *J Clin Microbiol.* – 2018. – Vol.56 (4). – e01673-17.
177. Newell, M.L. European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe / M.L. Newell, M.C. Borja, C. Peckham // *Pediatrics.* – 2003. – Jan. – Vol. 111 (1). – e52-60.
178. Oka, S. AIDS at 40th: The progress of HIV treatment in Japan / S. Oka. // *Glob Health Med.* – 2022 Feb 28. – Vol.4 (1). – P.1-8.
179. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 4 / Meeting report – 10-12 December 2018, Geneva, Switzerland. URL: <https://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado4/en/> (дата обращения 15.10.2019).
180. Patel, K. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and

- adolescents / K. Patel, X. Ming, P. L. Williams, K. R. Robertson, J. M. Oleske, G. R. Seage 3rd. – AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P.1893–1901.
181. Perelson, A.S. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time / A.S. Perelson, A.U. Neumann, M. Markowitz, J.M. Leonard, D.D. Ho // Science. – 1996. – Vol. 271. – P.1582–1586.
182. Peter, T. Scaling up HIV viral load - lessons from the large-scale implementation of HIV early infant diagnosis and CD4 testing / T. Peter, C. Zeh, Z. Katz, A. Elbireer, B. Alemayehu, L. Vojnov, A. Costa, N. Doi, I. Jani // J Int AIDS Soc. – 2017 Nov 20. – Suppl 7. – e25008.
183. Pollock, K.M. Cross-sectional study of CD4: CD8 ratio recovery in young adults with perinatally acquired HIV-1 infection / K.M. Pollock, H. Pintilie, C. Foster, S. Fidler // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol.97 (8). – e9798.
184. Preston, S.L. Pharmacodynamics and clinical use of anti-HIV drugs / S.L. Preston, P.J. Piliero, G.L. Drusano // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2003. – Vol.17. – P.651-674.
185. Resino, S. Immunological recovery and metabolic disorders in severe immunodeficiency HIV type 1-infected children on highly active antiretroviral therapy / S. Resino, D. Micheloud, B. Larru, J.M. Bellon, J.A. Leon, R. Resino, et al // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2008. – Vol. 24. – P.1477-1484.
186. Richardson, B.A. Comparison of human immunodeficiency virus type 1 viral loads in Kenyan women, men, and infants during primary and early infection / B.A. Richardson, D. Mbori-Ngacha, L. Lavreys, et al // J Virol. – 2003. – Vol. 77, №12. – P.7120–7123.
187. Rooke, R. Isolation of drug-resistant variants of HIV-1 from patients on long-term zidovudine therapy. Canadian Zidovudine Multi-Centre Study Group / R. Rooke, M. Tremblay, H. Soudeyins, L. DeStephano, X.J. Yao, M. Fanning, et al // AIDS. –1989. – Vol.3 (7). – P.411-415.

188. Sabin, C.A. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age / C.A. Sabin, C.J. Smith, A. d'Arminio Monforte, M. Battegay, C. Gabiano, L. Galli, et al // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – P.1463-1473.
189. Sacks, J.A. Performance of Cepheid Xpert HIV-1 viral load plasma assay to accurately detect treatment failure / J.A. Sacks, Y. Fong, M.P. Gonzalez, M. Andreotti, S. Baliga, N. Garrett, J. Jordan, E. Karita, S. Kulkarni, O. Mor, F. Moshia, Z. Ndlovu, J.C. Plantier, S. Saravanan, L. Scott, T. Peter, M. Doherty, L. Vojnov // AIDS. – 2019. – Vol. 33(12). – P.1881-1889.
190. Schröter, J. Time to viral suppression in perinatally HIV-infected infants depends on the viral load and CD4 T-cell percentage at the start of treatment / J. Schröter, A.J.N. Anelone, A.J. Yates, R.J. de Boer // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2020. – Jan 7.
191. Shao, E.R. HIV-1 drug mutations in children from northern Tanzania / E.R. Shao, E.G. Kifaro, I.B. Chilumba, B.M. Nyombi, S. Moyo, S. Gaseitsiwe, R. Musonda, A. Johannessen, G. Kibiki, M. Essex // J Antimicrob Chemother. – 2014. – Jul. – Vol.69 (7). – P.1928-1932.
192. Schinazi, R.F. The best backbone for HIV prevention, treatment, and elimination: Emtricitabine+tenofovir / R.F. Schinazi, D. Patel, M. Ehteshami // Antivir Ther. – 2022 Apr. – Vol.27 (2):13596535211067599.
193. Stirrup, O.T. CASCADE Collaboration in EuroCoord. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion / O.T. Stirrup, A.J. Copas, A.N. Phillips, M.J. Gill, R.B. Geskus, G. Touloumi, J. Young, H.C. Bucher, A.G. Babiker // HIV Med. - 2018. - Vol. 19(3). – P.184-194.
194. Tang, N. HIV-1 viral load measurement in venous blood and fingerprick blood using Abbott RealTime HIV-1 DBS assay / N. Tang, V. Pahalawatta, A. Frank, Z. Bagley, R. Viana, J. Lampinen, G. Leckie, S.

- Huang, K. Abravaya, C.L. Wallis // *J Clin Virol.* – 2017. – Vol. 92. – P.56-61.
195. The PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, online edition February 1, 2011.
196. Vella, S. Long-term follow-up of zidovudine therapy in asymptomatic HIV infection: results of a multicenter cohort study. The Italian Zidovudine Evaluation Group / S. Vella, M. Giuliano, L.G. Dally, M.G. Agresti, C. Tomino, M. Florida, A. Chiesi et al // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 1994. – Vol.7 (1). – P.31-8.
197. Vreeman, R.C. Disclosure of HIV status to children in resource-limited settings: a systematic review/ A.M. Gramelspacher, P.O. Gisore, M.L. Scanlon, W.M. Nyandiko // *J Int AIDS Soc.* – 2013 May 27. – Vol. 16(1):18466.
198. Walker, A.S. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee / A.S. Walker, K. Doerholt, M. Sharland, D.M. Gibb // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18(14). – P.1915-1924.
199. Warszawski, J. Long-term nonprogression of HIV infection in children: evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort / J. Warszawski, J. Lechenadec, A. Faye, C. Dollfus, G. Firtion, L. Meyer, D. Douard, F. Monpoux, J. Tricoire, Y. Benmebarek, C. Rouzioux, S. Blanche // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 45(6). – P.785-894.
200. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции. 2016. – 78 с.

201. Wilmshurst, J.M. Update on CNS complications of HIV – implications for management / J.M. Wilmshurst // Department of Paediatric Neurology Red Cross Children’s Hospital University of Cape Town South Africa. – 2018. – Режим доступа: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/ean/learn/educational_events/Sub_Saharan/teaching_material/Mozambique/Wilmshurst_J._HIV_neurocomplications.pdf.
202. World Health Organization (WHO) Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Jan, 2003 [Accessed October 31, 2021]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>. Дата обращения 08.08.2022.
203. World Health Organization. Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. 2011. [cited 17 Jun 2021]. Available at: https://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en
204. World Health Organization: Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741772/> (дата обращения 10.09.2019).
205. World Health Organization: Paediatric HIV Antiretroviral Therapy and Care guideline review: Report of the WHO Technical Reference Group Paediatric HIV/ART Care Guideline Group Meeting. 2008.
206. Yong, Y.K. Polymorphisms in the CD14 and TLR4 genes independently predict CD4+ T-cell recovery in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy / Y.K. Yong, E.M. Shankar, A. Solomon et al. // AIDS. - 2016. - V. 30, № 14. - P. 2159 -2168.

Ссылки:

207. http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2017/02/EurGuidelines2009_tropism - Russian.pdf
208. <http://www.hivresist.ru/lu-vich-v-rossii/>

209. <http://www.hivrussia.info>
210. <https://aidsinfo.nih.gov/news/101/actg-076-questions-and-answers>
211. <https://hiv.plus/academy/pediatric-HIV-Infection/pediatric-DHHS-16-04-2019>.
212. <https://hivdb.stanford.edu/>.
213. <https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>
214. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tivicay_en.
215. <https://www.fda.gov/patients/hiv-timeline-and-history-approvals/hivaids-historical-time-line-1991-1999>
216. <https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11322/SPC>
217. <https://www.thebodypro.com/article/selzentry-approved-for-pediatric-use>
218. <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en/>

Список сокращений

АРВП	– антиретровирусные препараты
АРТ	– антиретровирусная терапия
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВЭБ	– вирус Эпштейна Барр
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕМА	– Европейское медицинское агентство
ЗПР	– задержка психического развития
ИИ	– ингибиторы интегразы ВИЧ
ИКР	– интерквартильный размах (англ. interquartile range)
ИП	– ингибиторы протеазы ВИЧ
ИС	– ингибиторы слияния (фузии)
ИФА	– иммуноферментный анализ
НИОТ/ННИОТ	– нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы/ ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПГЛ	– персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ППМР	– профилактика передачи от матери ребенку
ППЦНС	– перинатальная патология центральной нервной системы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СПИД	– синдром иммунодефицита человека
ТБС	– туберкулез
ТОХО	– токсоплазменная инфекция
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УО	– умственная отсталость
Ф-АЗТ (рАЗТ)	– фосфазид
ХВГС	– хронический вирусный гепатит С
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЧАЗН	– частичная атрофия зрительного нерва
ЗТС	– ламивудин

ABC	– абакавир
ATV	– атазанавир
AZT	– азидотимидин
CD	– кластер дифференцировки (англ. Cluster of Differentiation)
CD4+/CD8+ (ИР)	– иммунорегуляторный индекс
d4T	– ставудин
ddI	– диданозин
DHHS	– департамент здравоохранения и социальных служб США
DRV	– дарунавир
DTG	– долутегравир
EFV	– эфавиренз
ETR	– этравирин
FDA	– Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США
FPV	– фосампренавир
FTC	– эмтрицитабин
HLA-B*5701	– аллель 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека
IDV	– индинавир
LPV	– лопинавир
MVC	– маравирук
NFV	– нелфинавир
NVP	– невирапин
RAL	– ралтегравир
RPV	– рилпивирин
RTV, r	– ритонавир
SQV	– саквинавир
T-20	– энфувиртид
TDF	– тенофовир
ZDV	– зидовудин