

Пятилетний опыт применения высокоактивной антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. Н. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Проведено клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование 67 ВИЧ-инфицированных детей, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в течение 12–60 месяцев. ВААРТ способствовала подавлению репликации ВИЧ, повышению содержания Т-хелперов, уменьшению частоты и выраженности клинических симптомов. При длительном применении ВААРТ значительная часть пациентов нуждается в коррекции терапии из-за утраты эффективности стартовой схемы или развития побочных эффектов. Для повышения эффективности терапии в схемы ВААРТ необходимо включать лопинавир/ритонавир, а также осуществлять подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности вируса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, высокоактивная антиретровирусная терапия

Five-year Experience of Highly Activity Antiretroviral Therapy in Children with HIV-infection

V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan

Rostov on Don State Medical University

Clinical, immunological and virologic examination of 67 HIV infected children receiving highly activity antiretroviral therapy (HAART) within 12–60 months is conducted. HAART promoted suppression of HIV replication, increase of T-helpers count, reduction of clinical symptoms frequency and its expressiveness. At long HAART application the considerable part of patients needs therapy correction because of loss of efficiency of the starting scheme or development of side effects. For increase of therapy efficiency it is necessary lopinavir/ritonavir to include in HAART schemes, and also to carry out selection of preparations taking into account HIV drug resistance.

Keywords: HIV infection, children, highly activity antiretroviral therapy

Контактная информация: Денисенко Валентин Борисович — доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29; 8(863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com
Denisenko Valentin Borisovich, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov on Don State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevsky, 29; 8(863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com

УДК 616.98:578.828

Неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции у пациентов детского возраста, быстрое формирование глубоких нарушений в иммунной системе, присоединение тяжелых оппортунистических инфекций (ОИ), развитие летального исхода диктуют необходимость своевременного назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1–3]. Специалистами Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией разработаны показания к назначению ВААРТ с учетом стадии заболевания, степени иммуносупрессии и уровня вирусной нагрузки крови (ВНК) [4]. Предложены схемы ВААРТ, которые подразделяются на предпочтительные, альтернативные и используемые в особых случаях, а также критерии эффективности и неэффективности терапии, принципы составления схем второго ряда. Многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями доказана эффективность ВААРТ у детей, которая заключается в подавлении репликации ВИЧ, улучшении состояния иммунного статуса, уменьшении частоты и тяжести ОИ, скорости прогрессирования инфекционного процесса, летальности [5–9].

Применение антиретровирусной терапии имеет ряд особенностей. Так, современные схемы ВААРТ не позволяют полностью элиминировать ВИЧ, поэтому лечение проводят пожизненно [3, 10]. В результате высокой генетической изменчивости ВИЧ, а также из-за недостаточной приверженности пациента лечению возможно формирование лекарственной резистентности вируса и сни-

жение эффективности терапии, что диктует необходимость перехода на схемы второго и последующих рядов [4, 11]. Кроме того, используемые препараты вызывают побочные эффекты, что также заставляет корректировать применяемые схемы лечения [12].

В связи с этим представляется актуальным анализ результатов наблюдения за пациентами, длительно получающими антиретровирусную терапию, что позволит оценить ее клинико-лабораторную эффективность в долгосрочном плане, выявить причины неэффективности, обосновать наиболее оптимальные варианты замены препаратов, установить частоту побочных эффектов. Это будет способствовать повышению эффективности ВААРТ у пациентов детского возраста.

Цель исследования — охарактеризовать опыт использования ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией за пятилетний период.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 67 детей с ВИЧ-инфекцией, получавших ВААРТ. Возраст пациентов в момент начала противовирусной терапии колебался от 24 до 36 мес. (медиана 30 мес., интерквартильный интервал 26–33 мес.). До начала лечения, согласно рекомендациям Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией, проводили углубленное обследование больных, включавшее изучение анамнеза, клиническое обследование, консультацию специалистов (окулиста,

Таблица 1. Динамика клинических симптомов ВИЧ-инфекции у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию

	До лечения		Через 12 месяцев	
	n	%	n	%
ВИЧ-ассоциированные с-мы				
ГЛАП	67	100	67	100
Гепатомегалия	67	100	53	79,1*
Спленомегалия	29	43,3	3	4,5*
Дефицит массы тела	54	80,6	35	52,2*
ВИЧ-энцефалопатия	6	8,9	0	0*
Миокардиопатия	20	29,9	5	7,5*
Нефропатия	6	8,9	0	0*
Энтеропатия	7	10,4	1	1,5*
Анемия	50	74,6	13	19,4*
Тромбоцитопения	5	7,5	0	0*
Лихорадка	12	17,9	0	0*
Опportunистические инфекции				
Локализованные ОИ	67	100	48	71,6*
Бактериальные ОИ	64	95,5	45	67,2*
Активная форма туберкулеза	6	8,9	0	0*
Активная форма ИПГ	22	32,8	11	16,4*
Активная форма ЦМВИ	23	34,3	3	4,5*
Активная форма ЭБВИ	27	40,3	6	8,9*
Кандидоз	31	46,3	3	4,5*
Пневмоцистоз	5	7,5	0	0*
Генерализованные ОИ	12	17,9	0	0*

* — достоверность различий показателей до лечения и через 12 месяцев

невролога, ЛОР-врача), инструментальные методы (рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови [4]. Исследовали состояние иммунного статуса. Количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), Т-хелперов (CD4+CD3+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+CD3+), В-лимфоцитов (CD19+CD3-), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+) в крови изучали в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двупараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG определяли по G. Manchini, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом их преципитации полиэтиленгликолем. Метаболическую

активность нейтрофилов и ее адаптационные возможности оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). Коэффициент стимуляции НСТ-теста высчитывали по формуле:

$$K \text{ ст.} = \text{НСТ сп.} / \text{НСТ ст.}$$

Уровень вирусемии ВИЧ (вирусную нагрузку крови — ВНК) исследовали методом количественной полимеразной цепной реакции (тест-системы «Амплисенс», Россия) с регистрацией полученных результатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия).

Антитела IgM и IgG классов к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), токсоплазмам, антитела IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам вируса Эпштейна-Барр определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Схемы ВААРТ составляли в соответствии с рекомендациями Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией [4]. Схемы ВААРТ включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) в сочетании с одним ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП) вируса. В стартовой схеме ВААРТ сочетание 2 НИОТ выбора получали 49 (73,1%) человек, в том числе зидовудин + ламивудин — 44 (65,7%) пациентов, абакавир + ламивудин — 5 (7,5%) детей. Альтернативные сочетания 2 НИОТ назначали 18 (26,9%) больным, в том числе фосфазид + диданозин — 11 (16,4%), фосфазид + ламивудин — 5 (7,5%), диданозин + ламивудин — 2 (3%) пациентам. В качестве третьего компонента стартовой схемы у 22 (32,8%) больных использован ННИОТ (невирапин — НВП, вирамун, производство «Boehringer Ingelheim International», Германия), у 45 (67,2%) пациентов — ИП, в том числе лопинавир/ритонавир (ЛПВ/РТВ, калетра, производство «Abbot Laboratories LTD», США) — у 24 (35,8%), нелфинавир (НФВ, вирасепт, производство «Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария) — у 21 (31,3%) ребенка.

После начала ВААРТ повторное клиническое обследование, в соответствии с рекомендациями Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией, проводили через 2 недели, в последующем клиничко-лабораторное обследование осуществляли один раз в 4 недели [4]. При оценке клинической, иммунологической и вирусологической эффективности и неэффективности ВААРТ использовали критерии, предложенные специалистами Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией [4]. При неэффективности схемы противовирусной терапии или развитии тяжелых побочных эффектов переходили на схемы второго и, при необходимости, третьего ряда [4]. У 12 (17,9%) пациентов подбор схемы второго и третьего ряда осуществляли с учетом результатов исследования лекарственной резистентности ВИЧ (тест-системы «Vira-seq HIV-1 genotyping system» производства «Abbot», США, «Амплисенс-HIV-Resist-seq» производства «Интерлабсервис», Россия).

Таблица 2. Динамика показателей иммунного статуса у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, Ме (ИКИ)

Показатели	До лечения	Через 12 месяцев	Здоровые дети
CD3+CD19-, %	73 ⁰ (66–80)	77 ^{0,1} (71–80)	79,5 (75,5–84)
CD3+CD19-, 10 ⁹ /л	1,5 ⁰ (1–2)	1,7 ^{0,1} (1,1–2)	3,18 (3,02–3,36)
CD4+CD3+, %	19 ⁰ (13–24)	30 ^{0,1} (24–35)	49,5 (45,5–53,5)
CD4+CD3+, 10 ⁹ /л	0,45 ⁰ (0,2–0,72)	0,88 ^{0,1} (0,58–1,35)	1,98 (1,82–2,14)
CD8+CD3+, %	40 ⁰ (27–52)	34 ^{0,1} (27–43)	21,5 (17,5–26)
CD8+CD3+, 10 ⁹ /л	1,1 ⁰ (0,6–1,5)	1,1 ⁰ (0,8–1,4)	0,86 (0,7–1,04)
CD4+CD3+ / CD8+CD3+	0,5 ⁰ (0,3–1)	0,9 ^{0,1} (0,7–1,6)	1,86 (1,79–3,11)
CD19+CD3-, %	18,5 (13–23)	15 (12–23)	21,5 (17–25,5)
CD19+CD3-, 10 ⁹ /л	0,5 ⁰ (0,3–0,8)	0,6 ⁰ (0,4–0,8)	0,86 (0,68–1,02)
IgA, г/л	1,3 ⁰ (0,8–1,8)	0,8 ¹ (0,7–1,1)	0,74 (0,7–0,79)
IgM, г/л	1,4 ⁰ (0,8–2)	0,9 ^{0,1} (0,8–1,1)	0,79 (0,75–0,82)
IgG, г/л	13,4 ⁰ (9,6–15,8)	10,5 ^{0,1} (9,3–12,5)	9,05 (8,65–9,5)
ЦИК, усл. ед.	95 ⁰ (56–99)	89,5 ^{0,1} (52–93)	47,5 (43–51,5)
CD16, %	6,6 (5,6–9)	6 (5–7)	6,05 (5,65–6,5)
CD16, 10 ⁹ /л	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,3)	0,24 (0,2–0,29)
НСТ сп., усл. ед.	137,5 ⁰ (115–180)	134 ⁰ (128–159)	161,5 (149–174)
К ст. НСТ	1,1 ⁰ (1–1,3)	1,4 ^{0,1} (1,2–1,5)	1,7 (1,66–1,73)

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей до начала лечения и через 12 месяцев

Продолжительность наблюдения за детьми колебалась от 12 до 60 мес. (медиана 30 мес., интерквартильный интервал 13–41 мес.). В течение 12 мес. после начала ВААРТ наблюдение осуществлено за 67 (100%) детьми, 24 мес. — за 49 (73,1%), 36 мес. — за 44 (65,7%), 48 мес. — за 36 (53,7%), 60 мес. — за 27 (40,3%) больными.

С целью выработки нормативных иммунологических показателей обследованы 15 детей первой группы здоровья аналогичного возраста.

Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «R». В связи с тем, что большинство рядов абсолютных показателей не соответствовали закону нормального распределения ($p < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Ме) и интерквартильного интервала (ИКИ). Достоверность различий абсолютных показателей несвязанных и связанных групп оценивали с помощью критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, относительных показателей — с использованием точного теста Фишера и критерия МакНемара.

Результаты и их обсуждение

Обследование до начала ВААРТ выявило высокую частоту ВИЧ-ассоциированных симптомов и ОИ (табл. 1). Среди ВИЧ-ассоциированных симптомов наиболее часто (у половины и более пациентов) встречались генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП), гепатомегалия, дефицит массы тела и анемия, у менее половины больных — спленомегалия, миокардиопатия, длительная немотивированная лихорадка, энтеропатия, ВИЧ-энцефалопатия, нефропатия и тромбоцитопения. Что касается

ОИ, то у подавляющего большинства имели место локализованные бактериальные инфекции, у менее половины — кандидоз, активные формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции простого герпеса (ИПГ), туберкулеза, а также пневмоцистоз, генерализованные формы ОИ.

Через 12 месяцев после начала ВААРТ выявлена отчетливая положительная динамика клинических показателей в виде достоверного уменьшения частоты гепатомегалии, спленомегалии, отставания в физическом развитии, миокардиопатии, энтеропатии, анемии, исчезновения проявлений ВИЧ-энцефалопатии, нефропатии, тромбоцитопении, длительной немотивированной лихорадки. Происходило уменьшение выраженности ГЛАП — количество пациентов с размером лимфоузлов 1 см и более в диаметре снижалось в 73,1 до 29,9% ($p < 0,05$). Наблюдалось уменьшение размеров печени с Ме 2 см (ИКИ 1,5–3 см) до Ме 1,5 см (ИКИ 1–2 см; $p < 0,05$) ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Регистрировалось улучшение физического развития пациентов — дефицит массы тела уменьшался с Ме 18% (ИКИ 12–22%) до Ме 10,5% (ИКИ 10–17,5%; $p < 0,05$). Отмечалось снижение частоты бактериальных инфекций, кандидоза, активных форм ЦМВИ, ЭБВИ, ИПГ, исчезала симптоматика активной формы туберкулеза, пневмоцистоза, генерализованных ОИ.

При исследовании иммунного статуса до начала ВААРТ обращало внимание, прежде всего, значительное снижение по сравнению с возрастной нормой количества основных клеток-мишеней ВИЧ — Т-хелперов (табл. 2). Выявлены также изменения в Т-клеточном звене — уменьшение Т-лимфоцитов, увеличение цитотоксических Т-лим-

Таблица 3. Характеристика высокоактивной антиретровирусной терапии с учетом длительности ее проведения

Схема ВААРТ	Продолжительность ВААРТ									
	12 мес., n = 67		24 мес., n = 49		36 мес., n = 44		48 мес., n = 36		60 мес., n = 27	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Порядковый номер										
Первая	67	100	38	77,6 ¹	29	65,9 ¹	21	58,3 ¹	14	51,9 ^{1,2}
Вторая	0	0	10	20,4 ¹	13	29,5 ¹	11	30,6 ¹	8	29,6 ¹
Третья	0	0	1	2	2	4,5	4	11,1	5	18,5 ¹
Состав схемы										
2 НИОТ + ЛПВ/РТВ	24	35,8	33	67,3 ¹	33	75 ¹	29	80,6 ¹	23	85,7 ¹
2 НИОТ + НФВ	21	31,3	8	16,3	6	13,6 ¹	3	8,3 ¹	2	7,4 ¹
2 НИОТ + НВП	22	32,8	9	18,3 ¹	5	11,4 ¹	4	11,1 ¹	2	7,6 ¹
Эффективность										
Эффективна	54	80,6	40	81,6	40	90,9	34	94,4 ¹	26	96,3 ¹
Неэффективна, в т.ч.	13	19,4	9	18,4	4	9,1	2	5,6 ¹	1	3,7 ¹
Клинически	0	0	0	0	1	2,3	0	0	0	0
Вирусологически	13	19,4	9	18,4	4	9,1	2	5,6 ¹	1	3,7 ¹
Побочные эффекты	12	17,9	7	14,3	2	4,5 ¹	0	0 ^{1,2}	0	0 ^{1,2}

¹ — достоверность различий показателей по сравнению с 12 месяцами ВААРТ; ² — достоверность различий показателей по сравнению с 24 месяцами ВААРТ

фоцитов, инверсия коэффициента CD4+CD3+/CD8+CD3+, со стороны В-клеточного звена — снижение абсолютного числа В-клеток, увеличение содержания IgA, IgM, IgG, ЦИК, со стороны факторов врожденной резистентности — уменьшение метаболической активности нейтрофилов (НСТ сп.) и ее адаптационных возможностей (К ст. НСТ).

Через 12 месяцев после начала ВААРТ наблюдалось достоверное увеличение количества Т-хелперов. Кроме того, имели место положительные сдвиги со стороны Т-клеточного звена в виде увеличения Т-лимфоцитов, уменьшения относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, повышения коэффициента CD4+CD3+/CD8+CD3+. Со стороны В-клеточного звена отмечались нормализация содержания IgA, уменьшение уровня IgM, IgG, ЦИК, со стороны факторов врожденной резистентности — увеличение показателя К ст. НСТ. Следует отметить, что большинство иммунологических показателей, за исключением содержания IgA, не достигали уровня возрастной нормы.

Что касается ВНК, то до начала ВААРТ Ме данного показателя составляла 252 083 коп./мл, ИКИ — 114590—755808 коп./мл. Через 12 месяцев ВНК ниже уровня чувствительности тест-системы (менее 50 коп./мл) имела место у 54 (80,6%) детей. У 13 (19,4%) пациентов сохранялся определяемый уровень ВНК, однако он был достоверно ниже, чем до лечения (Ме 2174 коп./мл, ИКИ 1220—11701 коп./мл; $p < 0,05$).

Через 12 мес. после начала ВААРТ все пациенты получали схемы стартовой терапии, которые были эффективны у 54 (80,6%) пациентов (табл. 3). Неэффективность применявшейся схемы ВААРТ имела место у 13 (19,4%) больных. У всех пациентов отмечена вирусологическая неэффективность — отсутствие снижения ВНК ниже опре-

деляемого уровня или повторное появление вируса в крови. Реже, у 2 (3%) детей, наблюдалась иммунологическая неэффективность — отсутствие положительной динамики количества Т-хелперов. В отличие от лабораторных показателей, клинические проявления неэффективности ВААРТ у обследованных детей не регистрировались.

Динамическое наблюдение показало, что после первого года применения стартовой схемы ВААРТ у части пациентов проводилась коррекция лечения. В связи с этим начиная с 24 мес. лечения происходило достоверное увеличение числа пациентов, получавших вторую схему ВААРТ, с 60 мес. — третью схему. У 12 (17,9%) детей подбор схемы ВААРТ второго и третьего ряда осуществляли с учетом результатов исследования резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам.

Что касается состава применяемых схем ВААРТ, в течение первого года лечения количество пациентов, получавших схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, 2 НИОТ + НФВ и 2 НИОТ + НВП, было практически одинаковым. При переходе на схемы второго и третьего ряда преимущество отдавали сочетанию 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ. В связи с этим число детей, получавших эту схему, к 24 мес. от начала терапии достоверно возрастало. В этот срок происходило уменьшение числа детей, получавших схему 2 НИОТ + НВП, через 36 мес. — 2 НИОТ + НФВ.

Следует отметить, что переход на схемы второго и третьего ряда, а также подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности ВИЧ способствовали повышению эффективности схемы ВААРТ — через 48 мес. зарегистрировано достоверное увеличение числа детей, у которых схема ВААРТ была эффективной. Наиболее частой причиной изменения схемы ВААРТ на протяжении всего периода наблюдения оставалась вирусологическая неэффективность, однако ее частота неуклонно снижа-

Таблица 4. Содержание Т-хелперов у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, Ме (ИКИ)

Показатели	До лечения	Продолжительность ВААРТ					Здоровые дети
		12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	60 мес.	
CD3+CD4+, %	19 ⁰ (13–24)	30 ^{0,1} (24–35)	33 ^{0,1,2} (27–37)	35 ^{0,1,2,3} (29–38)	34 ^{0,1,2,3} (27–38)	34 ^{0,1,2,3} (28–39)	49,5 (45,5–53,5)
CD3+CD4+, 10 ⁹ /л	0,45 ⁰ (0,2–0,72)	0,88 ^{0,1} (0,58–1,2)	0,95 ^{0,1,2} (0,68–1,45)	0,98 ^{0,1,2} (0,64–1,24)	0,89 ^{0,1,2} (0,73–1,06)	0,80 ^{0,1,2} (0,64–1,05)	1,98 (1,82–2,14)

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей по сравнению с началом ВААРТ; ² — достоверность различий показателей по сравнению с 12 месяцами ВААРТ; ³ — достоверность различий показателей по сравнению с 24 месяцами ВААРТ

лась, особенно заметно через 48 мес. после начала ВААРТ.

Побочные эффекты ВААРТ за весь период наблюдения зарегистрированы у 21 (31,3%) ребенка. Наиболее часто возникали тошнота — у 14 (20,9%) пациентов (в том числе при приеме зидовудина — у 5, ЛПВ/РТВ — у 4, диданозина — у 3, НФВ — у 2 пациентов), рвота — у 9 (13,4%) больных (в том числе при приеме зидовудина — у 4, ЛПВ/РТВ — у 3, НФВ — у 2 больных). Указанные симптомы купировались, как правило, симптоматической терапией в течение первого месяца ВААРТ и не требовали коррекции схемы лечения. У 9 (13,4%) детей развились серьезные побочные эффекты, потребовавшие схемы ВААРТ. К ним относились аллергическая сыпь — у 6 (8,9%) детей (в том числе при приеме НВП — у 2, зидовудина — у 2, диданозина — у 1, НФВ — у 1 ребенка), липодистрофия — у 2 (3%) больных на фоне приема НФВ, лекарственный гепатит — у 1 (1,5%) ребенка, получавшего НВП. У этих пациентов схема ВААРТ была изменена. Следует отметить, что по мере увеличения продолжительности ВААРТ в связи с подбором оптимальной схемы отмечалось неуклонное уменьшение числа детей с побочными эффектами, которое через 36 мес. после начала терапии достигло статистически значимой величины, а через 48 мес. снизилось до нуля.

При анализе динамики иммунного статуса установлено, что на протяжении 36 мес. после начала ВААРТ происходило неуклонное увеличение относительного числа Т-хелперов с последующей стабилизацией данного показателя (табл. 4). Абсолютное количество этих клеток достигало максимального значения через 24 мес. после начала ВААРТ и в последующем достоверно не изменялось.

Что касается показателя ВНК, то по мере увеличения продолжительности ВААРТ отмечалось неуклонное сокращение числа детей с вирусемией более 50 коп./мл с 19,4% через 12 мес. лечения до 18,4% через 24 мес., до 9,1% — через 36 мес., до 5,6% — через 48 мес. ($p < 0,05$), до 3,7% — через 48 мес. ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ВААРТ при длительном использовании сохраняет высокую эффективность, которая заключается в уменьшении выраженности клинических проявлений заболевания, в том числе ВИЧ-ассоциированных симптомов и ОИ. Это достигалось за счет стойкого подавления репликации ВИЧ. При этом происходило улучшение состояния иммунного статуса, о чем свиде-

тельствовало, прежде всего, стойкое увеличение количества Т-хелперов, а также положительные сдвиги показателей, характеризующих иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, факторы врожденной резистентности.

Вместе с тем, наблюдение на протяжении пяти лет показало, что у почти половины больных возникла необходимость в изменении стартовой схемы ВААРТ. У подавляющего большинства пациентов причиной являлась неэффективность применяемой схемы, чаще обусловленная невозможностью полностью подавить репликацию ВИЧ. Вместе с тем, использование в качестве схемы второго и третьего ряда сочетания 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, а также подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности вируса способствовали повышению эффективности ВААРТ.

Как показало проведенное исследование, ВААРТ хорошо переносится большинством детей. Побочные эффекты чаще представлены диспепсическими симптомами, которые купируются симптоматическими средствами и не влияют на проведение терапии. Лишь у 9 пациентов развились тяжелые побочные эффекты, потребовавшие коррекции схемы ВААРТ.

Указанные закономерности следует учитывать при планировании, контроле эффективности и безопасности ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. ВААРТ способствует стойкой положительной динамике клинико-лабораторных показателей и хорошо переносится детьми с ВИЧ-инфекцией.

2. При длительном применении ВААРТ значительная часть пациентов нуждается в коррекции терапии из-за утраты эффективности стартовой схемы или развития побочных эффектов.

3. Для повышения эффективности ВААРТ в схемы второго и третьего ряда следует включать сочетание 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, а также осуществлять подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности вируса.

Литература:

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский и др. — М.: Геотар-Медицина, 2004. — 496 с.
2. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
3. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge. — 2005. — 784 p.

- Особенности АРВТ у детей, больных ВИЧ-инфекцией / Л.Ю. Афонина, О.Г. Юрин, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. // ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. — М.: Геотар-Медиа, 2013. — С. 345–360.
- Тимченко В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю.А. Архипова, Н.Д. Джангавадзе // Журнал инфектологии. — 2013. — № 1. — С. 63–68.
- Денисенко В.Б. Опыт применения ингибиторов вирусной протеазы у детей с ВИЧ-инфекцией / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, Е.В. Бекетова // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 1. — С. 62–67.
- Симованьян Э.Н. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 2. — С. 41–45.
- Calmy A.L. Improving treatment outcome for children with HIV / A.L. Calmy, N. Ford // Lancet. — 2011. — V. 377. — № 9777. — P. 1546–1548.
- Eisenhut M. An update on HIV in children // Paediatrics and Child Health. — 2013. — V. 23. — № 3. — P. 109–114.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. — Geneva: World Health Organization (WHO). — 2010. — 194 p.
- Бобкова М.Р. Иммулитет и ВИЧ-инфекция. — М.: Олимпия Пресс, 2006. — 160 с.
- Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции — 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент. — 2012. — 528 с.
- Rahmanova A.G. VICH-infektsiya u detey [HIV infection in children] / A.G. Rahmanova, E.E. Voronin, Yu.A. Fomin. — St. Petersburg: Piter. — 2003. — 448 p. (In Russ.)
- Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge. — 2005. — 784 p.
- [Features of ART in children with HIV infection] / L.Yu. Afonina, O.G. Jurin, E.E. Voronin, Yu.A. Fomin. // VICH-infektsiya i SPID: natsionalnoe rukovodstvo [HIV and AIDS: national guidelines] / Ed by V.V. Pokrovsky. — Moscow: Geotar-Media, 2013. — P. 345–360. (In Russ.)
- Timchenko V.N. [Immunological and laboratory features of HIV infection in children in the first year of life] / V.N. Timchenko, Yu.A. Arhipova, N.D. Dzhangavazde // Zhurnal Infekologii. — 2013. — № 1. — P. 63–68. (In Russ.)
- Denisenko V.B. [Experience of using viral protease inhibitors in children with HIV infection] / V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan, E.V. Beketova // Peditricheskaya Farmakologiya. — 2010. — № 1. — P. 62–67. (In Russ.)
- Simovanyan E.N. [Efficacy of combination therapy in children with HIV infection] / E.N. Simovanyan, V.B. Denisenko // Peditricheskaya Farmakologiya. — 2010. — № 2. — P. 41–45. (In Russ.)
- Calmy A.L. Improving treatment outcome for children with HIV / A.L. Calmy, N. Ford // Lancet. — 2011. — V. 377. — № 9777. — P. 1546–1548.
- Eisenhut M. An update on HIV in children // Paediatrics and Child Health. — 2013. — V. 23. — № 3. — P. 109–114.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. — Geneva: World Health Organization (WHO). — 2010. — 194 p.
- Bobkova M.R. Immunitet i VICH-infektsiya [Immunity and HIV infection]. — Moscow: Olimpiya Press, 2006. — 160 p. (In Russ.)
- J. Bartlett. Klinicheskie aspektyi VICH-infektsii — 2012 [Clinical aspects of HIV infection — 2012] / J. Bartlett, J. Gallant, P. Fam. — Moscow, R. Valent, 2012. — 528 p. (In Russ.)

References:

Пероральная регидратационная терапия кишечных инфекций у детей, какой раствор выбрать?

А. А. НОВОКШОНОВ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

В статье представлены данные литературы об истории разработки и внедрения в клиническую практику метода пероральной регидратации, клиническая эффективность стандартных гипертонических глюкозо-солевых растворов, рекомендованных ВОЗ, и новых гипотонических растворов ESPGHAN для купирования эксикоза (синдрома дегидратации) при кишечных инфекциях различной этиологии и типа диареи у детей.

Ключевые слова: глюкозо-солевые растворы, регидратация, острые кишечные инфекции, осмолярность, дети

Oral Rehydration Therapy Intestinal Infections in Children, Which Solution to Choose?

A. A. Novokshonov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article presents the data of the literature about the history of the development and introduction into clinical practice the method of oral rehydration, the clinical efficacy of standard hyperosmolar glucose-saline solutions, recommended by WHO and new solutions hyperosmolar ESPGHAN for relief exsiccosis (dehydration syndrome) in intestinal infections of various etiologies and types of diarrhea in children.

Keywords: glucose-saline solutions, rehydration, acute intestinal infections, osmolality, children

Контактная информация: Новокшонов Алексей Аммосович — к.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51