

Совершенствование антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. Н. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель — охарактеризовать эффективность различных схем антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией и на основании полученных данных усовершенствовать терапию заболевания.

Пациенты и методы: Проведено клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование 45 детей с ВИЧ-инфекцией. Больным назначали антиретровирусную терапию — абакавир и ламивудин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром (24 больных) или невирапином (21 ребенок).

Результаты: Применение обеих схем антиретровирусной терапии приводило к подавлению репликации ВИЧ, улучшению клинических и иммунологических показателей. Однако, при лечении лопинавиром/ритонавиром выявлена более существенная положительная динамика вирусной нагрузки крови ВИЧ, иммунного статуса и клинической картины. При тестировании клинических и лабораторных показателей до начала лечения в модели пропорциональных интенсивностей Кокса установлено, что независимым предиктором увеличения продолжительности эффективности терапии является назначение лопинавира/ритонавира. В качестве побочных эффектов лопинавира/ритонавира развились диспепсические симптомы.

Заключение: Высокая эффективность и безопасность лопинавира/ритонавира позволяют рекомендовать включение этого препарата в схемы выбора антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у детей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, антиретровирусная терапия, лопинавир/ритонавир, невирапин

Improving Antiretroviral Therapy in Children with HIV infection

V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The objective — to characterize the effectiveness of different schemes of antiretroviral therapy in children with HIV infection and on the basis of the obtained data to improve of the disease treatment.

Patients and Methods: A clinical, immunological and virological examination of 45 children with HIV infection were carried. Patients received antiretroviral therapy — abacavir and lamivudine in combination with lopinavir/ritonavir (24 patients) or nevirapine (21 children).

Results: Using both antiretroviral therapy schemes leads to suppression of HIV replication, improvement of clinical and immunological parameters. However, the treatment with lopinavir/ritonavir revealed a significant positive changes of HIV blood viral load, immune status and clinical picture. Testing of clinical and laboratory parameters prior to treatment in the Cox hazard model showed that the independent predictor of prolonging the effectiveness of therapy is the lopinavir/ritonavir use. As a side effect of lopinavir/ritonavir developed dyspeptic symptoms.

Conclusion: High efficiency and safety of lopinavir/ritonavir allow us to recommend the inclusion of this drug in the selection schemes of antiretroviral therapy in HIV infected children.

Keywords: HIV infection, children, antiretroviral therapy, lopinavir/ritonavir, nevirapine

Для цитирования: В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян. Совершенствование антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией. Детские инфекции. 2018; 17(2):34-39. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-34-39>

For citation: V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan. Improving antiretroviral therapy in children with HIV infection. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (2):34-39. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-34-39>

Для корреспонденции: Денисенко Валентин Борисович, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия, dvalentinb@gmail.com

Valentin Denisenko, PhD, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, dvalentinb@gmail.com

ВИЧ-инфекция (ВИЧ-И) у детей характеризуется неблагоприятным течением по сравнению со взрослыми пациентами, быстрым прогрессированием иммунологических нарушений, что ведет к присоединению тяжелых оппортунистических инфекций и летальному исходу [1, 2]. В связи с этим особую актуальность приобретает не только своевременная диагностика заболевания, но и назначение антиретровирусной терапии (АРВТ) [3]. Доказано, что ее применение приводит к подавлению репликации ВИЧ, способствует улучшению состояния иммунного статуса, обратному развитию клинической симптоматики, улучшению качества жизни пациентов [4, 5]. В настоящее время специалистами Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей разработаны показания к назначению и принципы составления схем терапии [3]. Больному назначают три препарата с различными механизмами противовирусной активности. Схемы выбора включают два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании

с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП) вируса [4].

АРВТ не позволяет полностью элиминировать вирус из организма человека, поэтому проводится пожизненно [6]. Кроме того, высокая генетическая изменчивость ВИЧ и недостаточная приверженность пациента лечению могут привести к селекции резистентных штаммов и утрате эффективности терапии [4]. Значимой проблемой является побочное действие антиретровирусных препаратов [3, 4, 6, 7].

В связи с этим актуальной проблемой является совершенствование АРВТ, что позволит назначать пациентам наиболее эффективные и безопасные схемы терапии. Особенно важен правильный подбор третьего компонента схемы АРВТ — ННИОТ или ИП. В настоящее время в схемы АРВТ у пациентов в возрасте первых трех лет жизни рекомендуют включать следующие препараты: из группы ННИОТ — невирапин (НВП, вирамун, производство «Boehringer Ingelheim International», Герма-

ния, регистрационный номер П № 011661/02 от 05.11.2009), из группы ИП — лопинавир/ритонавир (ЛПВ/РТВ, калетра, производство «Abbot Laboratories LTD», Великобритания, регистрационный номер П №013751/02 от 11.08.2009). В связи с этим представляет интерес сопоставление эффективности и безопасности использования этих препаратов, что будет способствовать оптимизации противовирусного лечения ВИЧ-И у детей.

Цель исследования: охарактеризовать эффективность различных схем антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией и на основании полученных данных усовершенствовать терапию заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследованы 45 детей с ВИЧ-И в возрасте 24—36 месяцев (медиана Ме 30 месяцев, интерквартильный интервал ИКИ 26—33 месяцев) в стадии вторичных заболеваний 4Б и 4В по классификации Российской классификации ВИЧ-И (2006) и ранее не получавших антиретровирусные препараты. От родителей детей получено информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-лабораторное обследование пациентов проводили до начала АРВТ, затем каждые 3 месяца. Клиническое обследование включало изучение анамнеза и осмотр пациентов. Проводили консультацию специалистов (окулиста, невролога, ЛОР-врача), общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови), по показаниям применяли инструментальные методы (рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов и др.).

В крови исследовали количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), Т-хелперов (CD4+CD3+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+CD3+), В-лимфоцитов (CD19+CD3-), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+) с использованием двупараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция) и регистрацией результатов на лазерном проточном цитофлуориметре «Epic-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG в крови исследовали по G. Manchini, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом их преципитации полиэтиленгликолем. Метаболическую активность нейтрофилов и ее адаптационные возможности оценивали с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). Коэффициент стимуляции НСТ-теста вычисляли по следующей формуле:

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

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

Количественное содержание ВИЧ в крови (вирусную нагрузку крови — ВНК) определяли методом полимеразной цепной реакции (тест-системы «Амплиценс», Россия) с регистрацией результатов на термоциклере «Rotor-Gene» (Австралия).

В крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали содержание антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса, токсоплазмам, антител IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам вируса Эпштейна-Барр (тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Пациентам назначали АРВТ по схеме 2 НИОТ + 1 ИП или 1 ННИОТ. В качестве сочетания 2 НИОТ использовали абакавир + ламивудин. С учетом третьего компонента схемы методом случайной выборки пациенты были рандомизированы две группы. У 24 человек применяли ЛПВ/РТВ (первая группа), у 21 детей — НВП (вторая группа). Группы оказались сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям на момент начала исследования.

Оценку клинической, иммунологической и вирусологической эффективности и неэффективности АРВТ осуществляли с соответствии с критериями Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-И [2]. Продолжительность наблюдения за детьми составляла от 12 до 60 месяцев (Ме 30 месяцев, ИКИ 13—41 месяцев).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы «R». Поскольку тестирование показателей по критерию Шапиро-Уилка для большинства рядов абсолютных показателей выявило отклонение от нормального распределения ($P < 0,05$), для их описания использовали показатели Ме и ИКИ. Достоверность различий между абсолютными показателями несвязанных и связанных групп оценивали с помощью, соответственно, критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, между относительными показателями — с использованием, соответственно, точного теста Фишера и критерия МакНемара. Применяли двусторонние варианты указанных тестов. Достоверным считали различия показателей при $p < 0,05$.

Для оценки влияния клинико-лабораторных показателей на длительность сохранения эффективности схемы АРВТ использовали метод анализа времени до наступления события (выживаемости). Под событием понимали утрату эффективности схемы АРВТ. Завершенными наблюдениями считали пациентов, у которых произошло развитие клинической, иммунологической и вирусологической неэффективности схемы. У этих больных вычисляли промежуток времени в месяцах от начала лечения до утраты эффективности. К незавершенным (цензурированным) наблюдениям относили детей, у которых схема АРВТ на момент окончания исследования сохраняла свою эффективность, а также больных, у которых схема была изменена в связи побочными эффектами. У этих больных вычисляли промежуток времени в месяцах от начала терапии до окончания исследования (при сохранении эффективности) или до изменения схемы (при развитии побочных эффектов). Данные о длительности приема схемы АРВТ включали в математическую модель пропорциональных интенсивностей Кокса. На первом этапе клинико-лабораторные показатели на момент начала АРВТ тестировали в однофакторной мо-

Таблица 1. Динамика клинических симптомов ВИЧ-инфекции у детей с учетом схемы антиретровирусной терапии
Table 1. Dynamics of clinical symptoms of HIV infection in children, taking into account the antiretroviral therapy regimen

Показатели	Первая группа				Вторая группа			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВИЧ-ассоциированные симптомы								
ГЛАП	24	100	24	100	22	100	22	100
Гепатомегалия	24	100	14	58,3 ¹	22	100	20	90,9
Спленомегалия	11	45,8	1	4,2 ¹	10	45,4	1	4,5 ¹
Дефицит массы тела	20	83,3	12	50 ¹	17	77,3	13	59,1 ¹
ВИЧ-энцефалопатия	3	12,5	0	0	2	9,1	0	0
Миокардиопатия	8	33,3	1	4,2 ¹	6	37,3	2	9,1
Нефропатия	1	4,2	0	0	3	13,6	0	0
Энтеропатия	2	8,2	0	0	2	9,1	1	4,5
Анемия	19	79,2	1	4,2 ¹	15	68,2	6	27,3 ¹
Тромбоцитопения	2	8,3	0	0	1	4,5	0	0
Длительная лихорадка	4	16,7	0	0	4	18,2	0	0
Оппортунистические инфекции								
Локализованные ОИ, в т.ч.	24	100	17	70,8 ¹	22	100	16	72,7
Бактериальные ОИ	24	100	17	70,8 ¹	21	95,5	16	82,7 ¹
Активная форма туберкулеза	3	12,5	0	0	1	4,5	0	0
Активная форма ВПГИ	8	33,3	1	4,2 ¹	8	36,4	6	27,3
Активная форма ЦМВИ	8	33,3	1	4,2 ¹	7	31,8	1	4,5 ¹
Активная форма ЭБВИ	9	37,5	2	8,3 ¹	9	40,9	2	9,1 ¹
Кандидоз	11	45,8	1	4,2 ¹	9	40,9	1	4,5 ¹
Пневмоцистоз	2	8,3	0	0	1	4,5	0	0
Генерализованные ОИ	4	16,7	0	0	4	18,2	0	0

¹ — достоверность различий показателей до начала лечения и через 12 месяцев

дели с определением отношения рисков (Risk Ratio — RR) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). На втором этапе факторы, имевшие статистическую значимость в однофакторной модели, включали в многофакторную модель. Независимыми факторами, оказывающими влияние на длительность сохранения эффективности схемы АРВТ, считали те показатели, которые продемонстрировали статистическую значимость в многофакторной модели.

Результаты и их обсуждение

При первичном обследовании до начала лечения у детей обеих групп выявлена высокая частота ВИЧ-ассоциированных симптомов и оппортунистических инфекций (ОИ) (табл. 1). Среди ВИЧ-ассоциированных симптомов у более половины пациентов регистрировались генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП), гепатомегалия, дефицит массы тела и анемия, у менее половины больных — спленомегалия, миокардиопатия, длительная немотивированная лихорадка, энтеропатия, ВИЧ-энцефалопатия, нефропатия и тромбоцитопения. Этиологическая структура ОИ характеризовалась преобладанием бактериальных инфекций. С меньшей частотой, менее половины детей, регистрировались кан-

дидоз, активные формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции простого герпеса (ВПГИ), туберкулеза, а также пневмоцистоз, генерализованные формы ОИ.

При повторном обследовании через 12 месяцев от начала лечения установлено, что у детей обеих групп имела место положительная динамика ВИЧ-ассоциированных симптомов — отмечалось уменьшение частоты спленомегалии, отставания в физическом развитии и анемии. Выявлено также уменьшение частоты бактериальных инфекций, активных форм ЦМВИ, ЭБВИ и кандидоза. Следует отметить, что на фоне приема схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ имела место более существенная положительная динамика клинических показателей по сравнению со второй группой, что подтверждено уменьшением частоты гепатомегалии, миокардиопатии и активной формы ВПГИ.

При иммунологическом обследовании до начала АРВТ у детей обеих групп обнаружены характерные для ВИЧ-инфекции нарушения иммунного статуса (табл. 2). Прежде всего, регистрировалось значительное снижение числа клеток-мишеней вируса — Т-хелперов (CD4+CD3+). Другие изменения в Т-клеточном звене

Таблица 2. Динамика показателей иммунного статуса у детей с учетом схемы антиретровирусной терапии, Me (ИКИ)
Table 2. Dynamics of immune status indicators in children, taking into account the antiretroviral therapy regimen, Me

Показатели	Первая группа		Вторая группа		Здоровые дети
	До лечения	Через 12 месяцев	До лечения	Через 12 месяцев	
CD3+CD19-, %	73 ⁰ (67–79)	76 ^{0,1} (70–79)	70 ⁰ (63–78)	76,5 ^{0,1} (69–79)	79,5 (75,5–84)
CD3+CD19-, 10 ⁹ /л	1,7 ⁰ (1,2–2,2)	2 ^{0,1} (1,5–2,5)	1,4 ^{0,1} (1–1,5)	2 ⁰ (1,6–2,2)	3,18 (3,02–3,36)
CD4+CD3+, %	16,5 ⁰ (12–23)	31 ^{0,1} (26–35)	21,5 ⁰ (17–27)	29 ^{0,1} (26–39)	49,5 (45,5–53,5)
CD4+CD3+, 10 ⁹ /л	0,46 ⁰ (0,23–0,7)	0,82 ^{0,1} (0,58–1,1)	0,5 ⁰ (0,3–1)	1,1 ^{0,1} (0,7–2)	1,98 (1,82–2,14)
CD8+CD3+, %	49 ⁰ (40–64)	39,5 ^{0,1} (29–44)	42 ⁰ (36–51)	35 ^{0,1} (31–42)	21,5 (17,5–26)
CD8+CD3+, 10 ⁹ /л	1,39 ⁰ (0,89–1,8)	1,2 ⁰ (0,9–1,4)	1,41 ⁰ (0,9–2)	1,4 ⁰ (0,9–2)	0,86 (0,7–1,04)
CD4+CD3+/CD8+CD3+	0,4 ⁰ (0,2–0,6)	0,75 ^{0,1} (0,61–1)	0,5 ⁰ (0,3–1)	0,8 ^{0,1} (0,6–1)	1,86 (1,79–3,11)
CD19+CD3-, %	17 (13–21)	15,5 (12–22,5)	19 (12–24)	15,4 (12–21)	21,5 (17–25,5)
CD19+CD3-, 10 ⁹ /л	0,37 ⁰ (0,31–0,8)	0,42 ⁰ (0,32–0,8)	0,4 ⁰ (0,3–1)	0,6 ⁰ (0,3–1)	0,86 (0,68–1,02)
IgA, г/л	1,75 ⁰ (1,3–2)	0,8 ¹ (0,4–1,4)	1,6 ⁰ (0,7–2)	1,1 ⁰ (0,7–1,4)	0,74 (0,7–0,79)
IgM, г/л	1,89 ⁰ (1,37–2,2)	1,23 ^{0,1,2} (0,86–1,8)	1,5 ⁰ (1–2)	1 ^{0,1} (0,7–1,3)	0,79 (0,75–0,82)
IgG, г/л	16,2 ⁰ (13,4–18)	12,8 ^{0,1} (11,5–16)	14,6 ⁰ (13,3–17)	10,6 ^{0,1} (9,9–12)	9,05 (8,65–9,5)
ЦИК, усл. ед.	97 ⁰ (94–100)	91,5 ^{0,1} (89–96)	96,5 ⁰ (93–100)	92 ⁰ (91–96)	47,5 (43–51,5)
CD16, %	7,8 (4–9,6)	6,1 (4,8–8,8)	7 (3,4–10)	5,2 (2,4–8)	6,05 (5,65–6,5)
CD16, 10 ⁹ /л	0,18 (0,08–0,3)	0,12 (0,08–0,2)	0,2 (0,1–0,3)	0,16 (0,05–0,2)	0,24 (0,2–0,29)
НСТ сп., усл. ед.	139,5 ⁰ (106–226)	134,5 ⁰ (130–225)	140 ⁰ (120–180)	147 ⁰ (130–159)	161,5 (149–174)
К ст. НСТ	1,2 ⁰ (1–1,6)	1,4 ^{0,1} (1–1,5)	1,1 ⁰ (1–1,3)	1,4 ^{0,1} (1,2–1,6)	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

иммунной системы включали уменьшение количества Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+CD3+), инверсию коэффициента CD4+CD3+/CD8+CD3+. Выявлены признаки поликлональной активации В-лимфоцитов — на фоне снижения абсолютного количества этих клеток имела место гиперпродукция иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG, повышение содержания ЦИК. Кроме того, обнаружено снижение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его адаптационных возможностей (К ст. НСТ).

Через 12 месяцев после начала лечения в обеих группах зарегистрировано повышение количества Т-хел-

перов (CD4+CD3+), не достигавшее, однако, уровня возрастной нормы. Позитивные сдвиги показателей Т-клеточного звена включали также увеличение числа Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), уменьшение относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+CD3+), повышение коэффициента CD4+CD3+/CD8+CD3+ по сравнению с исходными показателями. У пациентов обеих групп отмечалось уменьшение выраженности поликлональной активации В-лимфоцитов, что документировано снижением содержания IgM и IgG. Регистрировалось возрастание адаптационных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Следует отметить, что для всех указанных показа-

Таблица 3. Факторы, влияющие на длительность сохранения эффективности схемы антиретровирусной терапии у детей
Table 3. Factors affecting the effectiveness of antiretroviral therapy in children

Показатели на момент начала АРВТ	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	RR	95% ДИ	P	RR	95% ДИ	P
Возраст, мес.	0,6	0,6–1,2	0,128	—	—	—
Стадия 4В (СПИД)	0,9	0,2–3,3	0,966	—	—	—
Клинические показатели						
ВИЧ-ассоциированные симптомы:						
ГЛАП	1	0,2–1,9	1,000	—	—	—
Гепатомегалия	1	0,1–3,9	0,357	—	—	—
Спленомегалия	2,7	1–7,2	0,040	1,3	0,4–3,8	0,693
Дефицит массы тела	1,2	0,4–3,9	0,758	—	—	—
Миокардиопатия	1,2	0,3–2,7	1,000	—	—	—
Нефропатия	2,8	0,8–7,9	0,123	—	—	—
Энтеропатия	2,8	1,1–7,2	0,047	2,1	0,6–7,1	0,236
Анемия	2,5	0,6–8,3	0,243	—	—	—
Тромбоцитопения	2,7	0,6–6,7	0,124	—	—	—
ВИЧ-энцефалопатия	2,7	0,9–6,6	0,088	—	—	—
Лихорадка	1,9	0,2–3,3	0,951	—	—	—
Оппортунистические инфекции						
Локализованные ОИ						
Бактериальные инфекции	1	0,1–3,8	0,367	—	—	—
Туберкулез	1,12	0,2–5,1	0,866	—	—	—
ВПГИ	1,6	0,6–4,5	0,327	—	—	—
ЦМВИ	1,5	0,5–4,3	0,362	—	—	—
ЭБВИ	0,7	0,2–2,1	0,662	—	—	—
Кандидоз	1,7	0,6–4,7	0,348	—	—	—
Пневмоцистоз	2,3	0,3–5,6	0,126	—	—	—
Генерализованные ОИ	3	1,2–7,9	0,033	2,1	0,7–6,5	0,192
Лабораторные показатели						
CD4-лимфоцитов менее 15%	1,9	0,8–5,1	0,458	—	—	—
ВНК более 100 тыс. коп./мл	1,5	0,4–4,9	0,422	—	—	—
Схема АРВТ						
2 НИОТ+ЛПВ/РТВ	0,08	0,01–0,35	< 0,001	0,08	0,01–0,39	0,016

телей сохранялись отклонения от возрастной нормы, имевшие место до начала лечения.

На фоне приема схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ имела место более существенная положительная динамика показателей иммунного статуса. Так, у этих пациентов происходила нормализация содержания иммуноглобулина класса IgA, тогда как во второй группе этот показатель достоверно не изменялся. Кроме того, у детей, получавших схему 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, имело место уменьшение уровня ЦИК, не достигавшее уровня нормативного показателя. У больных второй группы содержание ЦИК не претерпевало достоверных изменений.

Сопоставление уровня ВНК до начала лечения показало, что у детей обеих групп этот показатель достоверно не различался и составлял в первой группе — Ме

304 379 коп./мл (ИКИ 155 035–800 000 коп./мл), во второй группе — Ме 238 084 коп./мл (ИКИ 103 321–678 851 коп./мл) ($p > 0,05$). Через 12 месяцев после начала АРВТ у всех детей первой группы ВНК была ниже уровня чувствительности тест-системы (менее 50 коп./мл). Количество детей второй группы с уровнем вирусемии менее 50 коп./мл было достоверно меньшим (68,2%, $p < 0,05$).

При тестировании клинико-лабораторных показателей на момент начала АРВТ в однофакторной математической модели пропорциональных интенсивностей Кокса установлено, что статистическую значимость имели следующие показатели — наличие у больного спленомегалии, энтеропатии, генерализованной ОИ и назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ (табл. 3). Включение

этих предикторов в многофакторную модель показало, что только один из них — «Схема 2НИОТ + ЛПВ/РТВ» — продемонстрировал статистическую значимость, в связи с чем может быть признан независимым фактором, определяющим длительность сохранения эффективности схемы АРВТ. Причем, поскольку значение показателя RR было менее единицы, назначение этой схемы способствовало увеличению длительности схемы АРВТ.

Что касается побочных эффектов АРВТ, то они зарегистрированы у 12 пациентов обеих групп (26,7%). Часть из них были связаны с приемом зидовудина: у пяти детей возникла тошнота, у четырех больных — рвота, у одного ребенка — аллергическая сыпь. При приеме ЛПВ/РТВ у трех детей появилась тошнота, у двух больных — рвота. Назначение НВП приводило к появлению аллергической сыпи у одного больного, развитию лекарственного гепатита — еще у одного ребенка.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности применявшихся схем АРВТ. Они обеспечивали подавление репликации ВИЧ, что приводило к положительной динамике иммунного статуса. Прежде всего, происходило повышение содержания Т-хелперов (CD4+CD3+), которые являются основными клетками-мишенями для вируса [2, 4]. Кроме того, имела место положительная динамика других показателей Т-клеточного звена иммунной системы, происходило уменьшение выраженности поликлональной активации В-лимфоцитов, тенденция к восстановлению адаптационных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Все это способствовало улучшению клинического статуса больных — уменьшению частоты и выраженности ВИЧ-ассоциированных симптомов (ГЛАП, гепатомегалии, спленомегалии, отставания в физическом развитии, анемии), частоты ряда ОИ, в том числе бактериальных инфекций, активных форм ЦМВИ, ЭБВИ, кандидоза.

Следует отметить, что у больных, получавших схему 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, регистрировалась более существенная положительная динамика клинико-лабораторных показателей. У всех пациентов этой группы, в отличие от схемы 2 НИОТ + НВП, показатель ВНК ВИЧ был ниже уровня чувствительности тест-системы. Кроме того, при назначении этого препарата выявлено более существенное уменьшение выраженности поликлональной активации В-лимфоцитов, что документировано нормализацией содержания IgA и снижением содержания ЦИК. В результате имела место более существенная динамика клинической картины в виде уменьшения частоты гепатомегалии, миокардиопатии и активной формы ВПГИ.

Более высокая клинико-лабораторная эффективность ЛПВ/РТВ обусловлена составом препарата. В него входит ЛПВ, который эффективно подавляет вирусную протеазу и обладает высоким генетическим порогом резистентности [4, 7]. Второй компонент — РТВ в бустирующей дозе — является ингибитором цитохрома

P450, участвующего в метаболизме ЛПВ. Это приводит к уменьшению деградации ЛПВ в гепатоцитах, созданию высокого и стабильного содержания препарата в крови. В результате происходит устойчивое подавление репликации ВИЧ, что ведет к более существенной положительной динамике иммунологических и клинических показателей. Необходимо отметить также отсутствие серьезных побочных эффектов ЛПВ/РТВ, которые представлены только диспепсическими симптомами, в то время как при приеме НВП возникали тяжелые осложнения — медикаментозный гепатит и аллергическая сыпь. Высокая клинико-лабораторная эффективность и безопасность ЛПВ/РТВ позволяют рекомендовать включение данного препарата в схемы выбора АРВТ у детей.

Литература/References:

1. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. СПб: Фолиант, 2003: 440. [Rakhmanova A.G., Voronin E.E., Fomin Yu.A. *HIV infection in children*. St. Petersburg: Foliant, 2003: 440. (In Russ.)]
2. Тимченко В.Н., Ястребова Е.Б., Булина О.В. Перинатальная ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге и современная терапия сопутствующих вирусных инфекций. *Детские инфекции*. 2016; 15(1):24–29. [Timchenko V.N., Jastrebova E.B., Bulina O.V. Perinatal HIV infection in St. Petersburg and modern therapy of concomitant viral infections. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(1):24–29. (In Russ.)]
3. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Латышева И.Б. и др. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. М., 2017: 34. [Voronin E.E., Afonina L.Ju., Latysheva I.B. et al. *HIV infection in children*. Clinical recommendations. Moscow, 2017: 34. (In Russ.)]
4. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2012:528. [Bartlett D., Gallant D., Fam P. *Clinical aspects of HIV infection*. Moscow.: R. Valent, 2012: 528. (In Russ.)]
5. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н., Бекетова Е.В. Опыт применения ингибиторов вирусной протеазы у детей с ВИЧ-инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2010. 1: 62–67. [Denisenko V.B., Simovanyan E.N., Beketova E.V. Experience with the use of viral protease inhibitors in children with HIV infection. *Pediatricheskaja Farmakologija=Pediatric Pharmacology*. 2010. 1: 62–67. (In Russ.)]
6. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. — Geneva: World Health Organization (WHO), 2010:10 p.
7. Хофман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции-2011. М.: Р. Валент, 2012: 736. [Hofman K., Rokshtro Ju.K. *Treatment of HIV infection-2011*. Moscow.: R. Valent, 2012: 736. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Симованьян Эмма Никитична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 19, тел. +7(863)-232-73-58; e-mail: emmasim@yandex.ru

Emma Simovanyan, MD, Professor, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: emmasim@yandex.ru

Конфликт интересов:

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить

Conflict of interest:

The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported