

ЛЕКЦИЯ LECTURE

УДК 616.981.21/.958.7:616-053.2:616-08-031.81

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-9-30>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}*В. В. Рассохин**, ^{1,2}*Е. Б. Ястребова*, ³*Е. О. Гордон*, ^{1,4}*В. Я. Розенберг*

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия

³Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

⁴Республиканская клиническая инфекционная больница, Санкт-Петербург, Россия

В лекции на основе международного и собственного научного и клинического опыта рассмотрены аспекты эпидемиологии, особенностей клинических проявлений, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у детей. Освещены сложные вопросы, касающиеся изучения нежелательных явлений на фоне применения антиретровирусных препаратов, нарушения со стороны различных органов и систем, напрямую или косвенно связанные с воздействием ВИЧ, лекарственных препаратов, коморбидных патологических процессов. Изложены материалы, относящиеся к проблеме сердечно-сосудистых заболеваний, риск появления которых у детей возрастает по мере взросления, увеличения длительности ВИЧ-инфекции и продолжительности антиретровирусной терапии, сделан акцент на значении метаболических расстройств (нарушение обмена липидов и глюкозы), роли повреждения эндотелиальных клеток и дисфункции эндотелия сосудов сердца и головного мозга в раннем развитии сердечно-сосудистых заболеваний у детей, предложен к использованию алгоритм оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией на фоне антиретровирусной терапии. Лекция предназначена для широкого круга специалистов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, нежелательные явления

* Контакт: *Рассохин Вадим Владимирович*, ras-doc@mail.ru

MODERN CONCEPTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

^{1,2}*V. V. Rassokhin**, ^{1,2}*E. B. Yastrebova*, ³*E. O. Gordon*, ⁴*V. Ya. Rozenberg*

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

³Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia

⁴Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia

The lecture, based on international and our own scientific and clinical experience, examines aspects of epidemiology, features of clinical manifestations, diagnostics, and treatment of HIV infection in children. It covers complex issues related to the study of adverse events associated with the use of antiretroviral drugs, disorders of various organs and systems directly or indirectly related to the effects of HIV, drugs, and comorbid pathological processes. It presents materials related to the problem of cardiovascular diseases, the risk of which in children increases with age, the duration of HIV infection, and the duration of antiretroviral therapy. It emphasizes the importance of metabolic disorders (impaired lipid and glucose metabolism), the role of endothelial cell damage and dysfunction of the vascular endothelium of the heart and brain in the early development of cardiovascular diseases in children, and proposes an

algorithm for providing assistance to children with HIV infection and dyslipidemia during antiretroviral therapy. The lecture is intended for a wide range of specialists, residents, and students of medical universities.

Keywords: children, HIV infection, antiretroviral therapy, adverse events

* Contact: Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru

© Рассохин В.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Ястребова Е.Б., Гордон Е.О., Розенберг В.Я. Современные представления об антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 9–30, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-9-30>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Rassokhin V.V., Yastrebova E.B., Gordon E.O., Rozenberg V.Ya. Modern concepts of antiretroviral therapy in children with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 9–30, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-9-30>.

Введение. ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения в связи с продолжающимся распространением и совокупным бременем последствий. К 2023 г. общемировое число людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), достигло 39,9 млн человек, из них 1,4 млн детей в возрасте 0–14 лет (данные Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ); количество новых случаев инфицирования ВИЧ превысило 1,3 млн человек; людей, умерших от болезней, связанных со СПИДом, — 630 тыс. человек (данные Joint United Nations Programme on HIV/AIDS/UNAIDS, Global HIV statistics); вирус унес более 42,3 млн человеческих жизней. Распространение ВИЧ продолжается, в ряде стран отмечается тенденции к росту количества новых случаев инфицирования ВИЧ (как ранее этот показатель снижался).

В 2014–2015 гг. ВОЗ и Организация Объединенных Наций (ООН) разработали глобальные программы по диагностике и лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией во всем мире с целью прекращения распространения инфекции и завершения эпидемии СПИДа к 2030 году. Для достижения этой цели свой статус должны знать 95% всех людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), 95% из них должны получать антиретровирусную терапию (АРТ), 95% ЛЖВ, получающих лечение, должны добиться супрессии вирусной нагрузки ВИЧ (цели — «95–95–95»). Результатом реализации программ явилось то, что в 2023 г. 77% (77% в возрасте ≥15 лет, 57% детей в возрасте 0–14 лет) всех ЛЖВ имели доступ к лечению.

Женщины в возрасте ≥15 лет чаще, чем мужчины того же возраста, имели доступ к АРТ: 83% и 72%, соответственно. С целью предотвращения передачи ВИЧ плоду в 2023 г. 84% беременных женщин, живущих с ВИЧ, применяли лечение антиретровирусными препаратами (АРВП).

Основной целью лечения детей с ВИЧ-инфекцией является существенное повышение качества и продолжительности жизни инфицированного ребенка, снижение показателей заболеваемости и смертности, создание и поддержание на высоком уровне всех условий и возможностей для полноценной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни. При назначении АРТ принимаются во внимание клинические рекомендации Российской Федерации (РФ), ВОЗ, европейские (PENTA/EACS), американские (DHHS), в которых говорится о необходимости начинать лечить всех детей с рождения. Назначение АРТ должно быть основано на нескольких принципах: добровольность и осознанность при принятии решения о начале и проведении; своевременность начала АРТ (по правилу «диагностируй — лечи»); непрерывность длительного (пожизненного) приема АРВП; безопасность данной терапии для ребенка.

При проведении длительной (в течение всей жизни) АРТ у детей могут возникнуть нежелательные явления (НЯ) на фоне приема тех или иных АРВП, к которым можно отнести: аллергические реакции (кожные высыпания и реакции гиперчувствительности); митохондриальную дисфункцию (лактоацидоз, гепатотоксичность, панкреатит, периферическая нейропатия); гематологические

нарушения (анемия, нейтропения и тромбоцитопения), а также разнообразные по тяжести и точкам приложения (поражаемые органы и системы) метаболические нарушения: липидного обмена (липодистрофия, гиперлипидемия), углеводного обмена (гипергликемия, изменение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность), снижение минерализации и прочности костей (остеопения, остеопороз, остеомалация и остеонекроз).

Особое внимание уделяется осложнениям, возникающим на фоне АРТ, которые в дальнейшем могут привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, в первую очередь инсулинорезистентности (ИР) и других проявлений нарушения обмена глюкозы, а также дислипидемий, перераспределения жировой ткани с формированием периферической липоатрофии, висцерального ожирения, дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии. При этом функциональные и структурные изменения сосудов, приводящие в последующем к развитию атеросклероза, который лежит в основе большинства ССЗ, при ВИЧ-инфекции начинают формироваться уже в детском и подростковом возрасте. К факторам риска развития ССЗ как среди взрослых, так и среди детей относятся: пол, возраст, наследственная предрасположенность, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, психоэмоциональное напряжение, метаболические нарушения; сочетание таких факторов риска, как отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, может увеличивать частоту возникновения ССЗ в 3–10 раз.

Течение и диагностика ВИЧ-инфекции у детей.

Эпидемиология ВИЧ-инфекции у детей в Российской Федерации. В РФ с вовлечением в эпидемический процесс все большего количества женщин увеличивается и число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. К 31.12.2023 г. в РФ ВИЧ-инфицированными матерями было рождено 255 495 живых детей, у 12 598 (4,9%) из них была подтверждена ВИЧ-инфекция. В 2023 г. в РФ ВИЧ-инфицированными матерями было рождено 10 474 ребенка, из них в 96 (0,9%) случаях была подтверждена ВИЧ-инфекция, таким образом, были достигнуты высокие показатели профилактики перинатальной передачи ВИЧ (1,3%), оказалось возможным достижение глобальных целей: выявление 99,8%, состоят на «Д» учете более 99%, получают АРТ более 99%, подавлена ВН у более 93% детей. К 2023 г. возросла доля подро-

стков среди детей с ВИЧ-инфекцией (57%) — группа детей, требующая особого внимания со стороны врачей-специалистов в связи с возрастными физиологическими и психологическими особенностями, которые существенно влияют на приверженность к наблюдению и лечению.

Для детей первых лет жизни основным фактором риска заражения является рождение ВИЧ-инфицированной матерью. Для детей подросткового возраста характерны такие же пути передачи, как и у взрослых — половые контакты с ЛЖВ и внутривенное употребление психоактивных веществ. Для детей всех возрастных групп возможными путями инфицирования являются переливание крови и ее препаратов и использование контаминированного ВИЧ медицинского инструментария.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, диспансерное наблюдение. Диагноз ВИЧ-инфекции у детей устанавливается на основании комплекса эпидемиологических данных, результатов клинического и лабораторного обследования, цель которых — раннее выявление заболевания. У 20–30% детей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (ППИ ВИЧ) наблюдается быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции с переходом в стадию СПИД или летальным исходом на первом году жизни, что определяет необходимость выбора дальнейшей тактики ведения ребенка: своевременное начало АРТ, профилактика вторичных заболеваний, вакцинопрофилактика.

Для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используют следующие методы: полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения генного материала ВИЧ (РНК, ДНК); иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1.

Для детей в возрасте <18 месяцев жизни лабораторным критерием подтверждения ВИЧ-инфекции является получение ≥ 2 положительных результатов определения РНК или ДНК ВИЧ методом ПЦР в разных образцах крови. При получении первого положительного результата второе обследование проводится в кратчайшие сроки.

Первое обязательное обследование проводится через 2 недели после окончания профилактического курса АРТ, то есть в возрасте 6 недель. Второе обязательное обследование (при отрицательном первом результате) проводится в возрасте 4–6 месяцев.

При наличии высокого риска инфицирования ВИЧ первое обследование методом ПЦР проводится

в условиях родильного дома в первые 48 часов жизни (кровь из пуповины исследовать нельзя); второе обследование — в возрасте 14–21 день жизни, далее в 4–6 недель и через 2 недели после окончания курса АРТ (8 недель жизни). Далее для достоверного исключения ВИЧ-инфекции ребенок обследуется (при отрицательных предыдущих результатах) в возрасте 4–6 месяцев.

Если женщина с ВИЧ-инфекцией продлевает вскармливание грудным молоком, у детей необходимо проводить обследования на ВИЧ-инфекцию в течение всего периода грудного вскармливания методом ПЦР (1 раз в 3 месяца) и после полного прекращения грудного вскармливания (через 4–6 недель, через 3 месяца, через 6 месяцев).

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, в возрасте ≥ 18 месяцев жизни диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется так же, как у взрослых: лабораторным критерием подтверждения ВИЧ-инфекции является получение положительного результата ИФА с последующим применением подтверждающих тестов (иммунный, линейный блот — ИБ).

Клинические проявления, классификация ВИЧ-инфекции у детей. Наиболее типичные проявления ВИЧ-инфекции у детей представлены в табл. 1 (Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ, 2024). Помимо клинической классификации ВИЧ-инфекции, у детей имеет большое практическое значение использование иммунологической классификации, основанной на подсчете количества CD4-лимфоцитов в крови, которая представлена в табл. 2.

Антиретровирусная терапия у детей.

Показания к назначению АРТ. Одним из важных вопросов в лечении ВИЧ-инфекции у ребенка является: «Когда начинать?». В соответствии с современными рекомендациями, в том числе и в РФ, необходимо начинать лечить всех детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция, независимо от клинических проявлений и лабораторных показателей.

Отдельно выделяют показания к быстрому началу АРТ у ребенка (в течение 1–2 недель) (табл. 3). Согласно рекомендациям DHHS, всем детям с ВИЧ рекомендуется быстрое начало АРТ, определяемое как начало АРТ немедленно или в течение нескольких дней после постановки диагноза ВИЧ-инфекция. В 2021 г. появилось первое издание совместных руководств PENTA и EACS (Европейское клиническое общество по СПИДу)

по лечению ВИЧ-инфекции. В обновленной в 2022 г. версии рекомендуется начинать АРТ всем детям и подросткам с диагнозом ВИЧ независимо от возраста, клинической стадии, количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ (вирусной нагрузки) в крови. Особенно выделяют группу детей первого года жизни, рожденных женщинами, живущими с ВИЧ, которые нуждаются в проведении экстренной диагностики и раннего начала лечения при выявлении ВИЧ-инфекции. Среди подростков поддерживается принцип «Н=Н» («Н» — неопределяемый (определяется как ВН < 200 копий/мл в течение > 6 месяцев); «Н» — не передающий) в отношении передачи ВИЧ половым путем, который особенно актуален для подростков, живущих половой жизнью.

Особенности формирования резервуаров ВИЧ у детей. На сегодняшний день имеются недостаточно сведений и ограниченные возможности для точного определения всех типов клеток, которые подвержены инфицированию ВИЧ людей в раннем возрасте. Современные методы, позволяющие количественно определять содержание и размеры резервуаров ВИЧ (*резервуар ВИЧ — небольшой пул инфицированных клеток (в основном клеток CD4), где интегрирован генетический материал вирус в гены хозяина, таким образом он становится частью собственного генетического материала клеток. В этих клетках вирус может переходить в почти неактивное состояние, которое называется «латентным», что затрудняет иммунной системе обнаружить и уничтожить такие клетки. Латентный вирус может сохраняться годами, не реагирует на доступные в настоящее время лекарства от ВИЧ*), в большинстве случаев после прекращения АРТ клетки-резервуары вызовут рецидив вируса), измеряют один или несколько из следующих показателей: (1) инфицированные клетки — общее количество клеток, содержащих ДНК ВИЧ; (2) индуцируемые резервуары — клетки, которые производят обнаруживаемую вирусную нуклеиновую кислоту или частицы при стимуляции (но могут не реплицироваться); (3) репликационно-компетентные резервуары — клетки, которые производят вирусы при стимуляции, а затем завершают последовательные циклы репликации *ex vivo*. Из-за небольших объемов крови, получаемых во время обследования, и быстрого распада инфицированных клеток у детей, получавших АРТ

Таблица 1

Наиболее типичные проявления ВИЧ-инфекции у детей

Table 1

The most typical manifestations of HIV infection in children

Стадия ВИЧ-инфекции	Проявления ВИЧ-инфекции у детей
3 стадия	Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
4А стадия	— Снижение массы тела менее чем на 10 %; — длительная необъяснимая гепатоспленомегалия; — грибковое поражение ногтей; — ангулярный хейлит; — рецидивирующие язвенные поражения полости рта; — персистирующий/рецидивирующий необъяснимый паротит; — опоясывающий герпес; — рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, синусит, тонзиллит)
4Б стадия	— Снижение массы тела более чем на 10 %; — персистирующая необъяснимая диарея (более 14 дней); — персистирующая необъяснимая лихорадка (более 30 дней); — персистирующий кандидоз полости рта в возрасте старше 2 месяцев; — волосистоклеточная лейкоплакия языка; — язвенно-некротический гингивит или периодонтит; — туберкулез легких; — тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии; — лимфоидная интерстициальная пневмония; — анемия с уровнем гемоглобина <80 г/л; — нейтропения <0,5×10⁹/л; — тромбоцитопения <50×10⁹/л
4В стадия	— Синдром истощения; — пневмоцистная пневмония; — тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, исключая пневмонию (менингит, инфекции костей и суставов, эмпиема и др.); — инфекция, вызванная вирусом простого герпеса — персистирующие >30 дней поражения кожи и слизистых, язвенно-некротические формы, висцеральная форма; — ВИЧ-энцефалопатия; — кандидоз пищевода, трахеи, бронхов; — цитомегаловирусная инфекция, начавшаяся в возрасте старше 1 месяца — ретинит, поражение центральной нервной системы и других внутренних органов; — токсоплазмоз мозга в возрасте старше 1 месяца; — внелегочный криптококкоз, включая криптококковый менингит; — диссеминированный глубокий микоз (например, внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пенициллиоз); — хронический криптоспоридиоз (с диарейным синдромом); — хронический изоспороз; — диссеминированная инфекция, вызванная нетуберкулезными микобактериями; — прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; — внелегочный туберкулез; — криптококковый менингит; — ВИЧ-миокардиодистрофия; — ВИЧ-нефропатия; — первичные лимфомы

в раннем возрасте, затруднительно определение относительного распределения активных и репликационно-компетентных ВИЧ в различных клеточных и анатомических резервуарах.

Имеется связь между вирусной нагрузкой и биомаркерами размера резервуара ВИЧ, что указывает на то, что формирование резервуаров у детей происходит во время неконтролируемой репликации вируса. До обязательного применения АРТ суще-

ствовала связь между вирусной нагрузкой матери при родах и количеством РНК ВИЧ в неонатальном периоде до начала АРТ, когда у младенцев вирусная нагрузка могла достигать сопоставимого уровня с уровнями у нелеченых взрослых ЛЖВ. Широкий доступ к АРВП, которые проникают через плаценту, может способствовать снижению активности репликации ВИЧ до АРТ у инфицированных детей до минимальных значений, что потенциально

Иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции у детей в соответствии с возрастом

Таблица 2

Table 2

Immunological classification of HIV infection in children according to age

Иммунные категории	Количество CD4-лимфоцитов в крови, клеток/мкл / %		
	<12 месяцев	1–5 лет	≥6 лет
Категория 1 Без иммуносупрессии	>1500/>35%	>1000/>30%	>500/>25%
Категория 2 Умеренная иммуносупрессия	1000–1500/30–35%	750–999/25–30%	350–499/20–25%
Категория 3 Выраженная иммуносупрессия	750–999/25–29%	500–749/20–24%	200–349/15–19%
Категория 4 Тяжелая иммуносупрессия	<750/<25%	<500/<20%	<200/<15%

Таблица 3

Показания к быстрому началу АРТ у детей

Table 3

Indications for rapid initiation of ART in children

Критерий	Показания
Возраст	Младше 1 года
Клинические проявления	Стадии 2В, 4Б, 4В по Российской классификации
Количество CD4-лимфоцитов, клеток/мкл	1 год — 5 лет
	6 лет и старше

ограничивает создание долгоживущих резервуаров. Подобно взрослым, перинатальная передача ВИЧ происходит через так называемое, селективное генетическое «бутылочное горлышко», при участии одного геноварианта вируса и иммунной системы матери, при этом следует учитывать ряд факторов:

- динамичное изменение иммунного статуса матери во время беременности;
- неспособность материнских широко нейтрализующих антител (bNab) влиять на устойчивые варианты ВИЧ, которые инфицируют ребенка и принимают участие в формировании резервуара;

- переданный вариант(ы) ВИЧ;
- характер АРТ у матери;
- время начала АРТ у младенца;
- уникальная иммунная среда в раннем возрасте (рис. 1).

Случай «ребенка из Миссисипи», которому АРТ была начата в первые 30 часов жизни, продемонстрировал отсутствие признаков репликации ВИЧ в течение 27 месяцев без лечения и подтверждает идею о том, что младенцы, начавшие лечение в раннем возрасте, могут быть идеальными кандидатами для лечебных вмешательств, подчеркивают

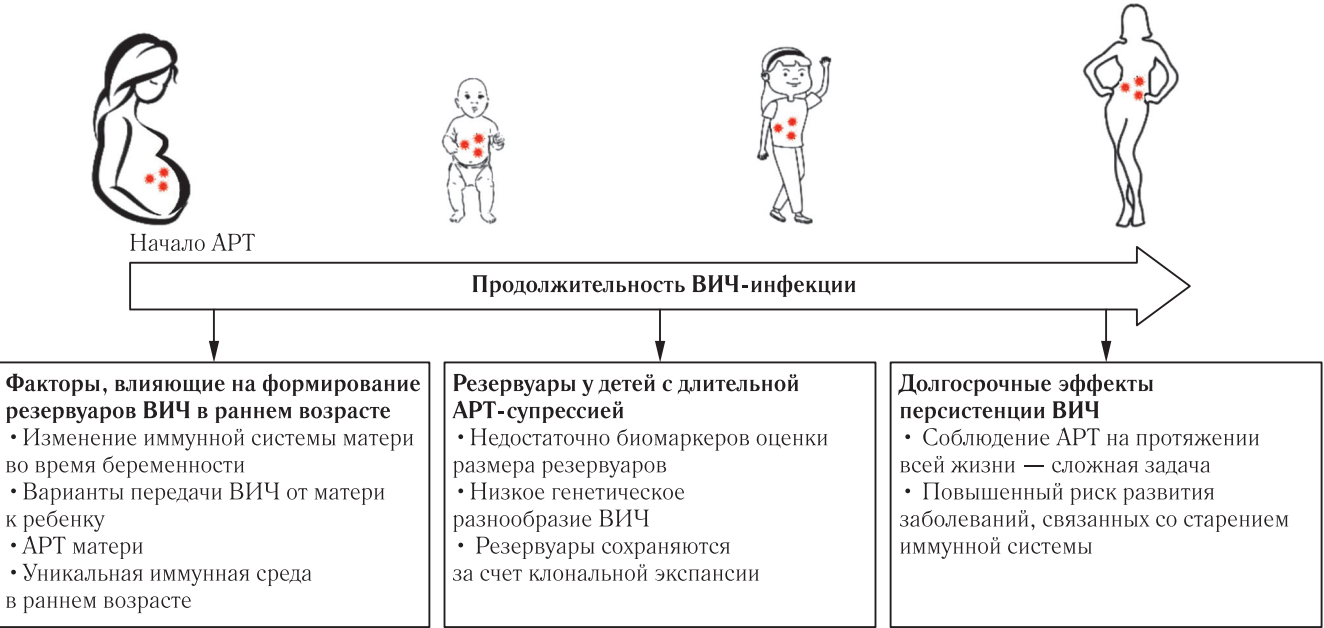


Рис. 1. Персистенция ВИЧ-1 у людей, инфицированных в перинатальном периоде
Fig. 1. Persistence of HIV-1 in people infected in the perinatal period (Katusiime M.G. et al., 2021)

роль ранней АРТ в ограничении образования резервуара.

До конца не изучены иммуноопосредованные механизмы, с помощью которых достигается контроль вирусной нагрузки после лечения у детей, и не до конца выяснено, возможно ли применять накопленные опыт и знания при лечении взрослых ЛЖВ. Так, в исследовании L. Leyre и соавт. (2020) было показано, что начало АРТ в течение нескольких недель после ВИЧ-инфицирования способно у взрослых пациентов на 99% сократить вирусные резервуары, которые на самых ранних этапах остаются крайне уязвимыми для лечения. В группу входили люди, которые были инфицированы ВИЧ не более 2 недель назад, что означало, что они были на I–II стадии инфекции (острая инфекция) (Fiebig, 2009) (табл. 4).

большое количество Т-клеток для борьбы с инфекциями) в сохранении резервуаров у ВИЧ-инфицированных детей до конца не изучена. Особенно это касается детей, которым АРТ была начата на ранней стадии, проводилась в течение длительного периода времени с адекватным иммунологическим и вирусологическим эффектом, у которых, тем не менее, в мононуклеарах периферической крови и в мокроте обнаруживаются идентичные субгеномные провирусные последовательности ВИЧ, увеличивающиеся пропорционально с течением времени. Аналогичным образом применение секвенирования генома отдельных клеток у взрослых позволяет выявлять идентичные вирусные последовательности в поющих CD4+ Т-клетках, которые сохраняются в различных анатомических участках организма, и восстанавливаются

Стадии острой ВИЧ-инфекции (Fiebig, 2009)

Таблица 4

Table 4

Stages of acute HIV infection (Fiebig, 2009)

Стадия	Признаки. Начало стадии	Длительность
0	Все признаки вируса не обнаруживаются	≈10 дней после инфицирования
I	Тест может определить РНК ВИЧ	≈7 дней
II	Тест определяет антиген р24, вирусный белок	≈5 дней
III	Тест ELISA обнаруживает антитела к ВИЧ	≈3 дней
IV	Тест вестерн-блоттинга становится положительным или неопределенным	≈6 дней
V	Тест вестерн-блоттинга является положительным, но не обнаруживает антиген интегразы р31	≈70 дней
VI	Тест вестерн-блоттинга обнаруживает антиген р31, указывает на хроническую инфекцию	Бесконечно

Начало АРТ на очень ранней стадии приводит к резкому сокращению размера вирусных резервуаров благодаря «очистке» большого количества инфицированных клеток, находящихся в кишечных лимфоидных тканях и лимфатических узлах, которые являются предпочтительными местами для персистенции ВИЧ во время АРТ. Несмотря на то, что вирусные резервуары у людей, получающих АРТ, имеют в 100 раз меньшие размеры, чем у ЛЖВ без АРТ, и вирус в них все еще существует, есть основания считать, что и уничтожить их будет легче, по сравнению с большими резервуарами у ЛЖВ, начавших АРТ позже.

Роль клональной экспансии (процесса быстрого деления клеток, приводящего к размножению генетически идентичных клонов клеток из одной родительской клетки: в иммунологии — это критический процесс, позволяющий иммунной системе вырабатывать

после прерывания АРТ, тем самым демонстрируя пролиферативный потенциал латентно инфицированных ВИЧ клеток. Более того, даже несмотря на то, что большая часть провирусной ДНК является дефектной, клоны клеток, образованные в процессе экспансии, могут содержать неповрежденные провирусы, которые производят инфекционные вирионы и приводят к неподавляемой виремии у ЛЖВ на фоне непрерывной АРТ: около 40–80% инфицированных клеток находятся в клонах, что подчеркивает роль клональной экспансии в качестве одного из основных механизмов поддержания резервуара во время АРТ.

У детей с ППИ ВИЧ клоны ВИЧ-инфицированных клеток могут быть обнаружены уже через несколько часов после рождения до начала АРТ и оставаться обнаруженными до 9 лет при супрессивном лечении, что говорит о том, что ранняя АРТ сама по себе не мешает пролиферации 75–95%

инфицированных клеток, составляющих резервуар ВИЧ. В сохранение инфицированных клонов и пролиферацию Т-клеток наибольший вклад, вероятно, вносят вклад гомеостатические стимуляторы (в том числе IL-5 и IL-7), которые вызывают деление клеток без реактивации покоящихся клеток, а также антигенные стимулы (хронические вирусные антигены, такие как ЦМВ, ВЭБ и вирус гриппа). Так, в регионах с высокой антигенной нагрузкой до $\frac{2}{3}$ младенцев имеют ЦМВ-инфекцию к 3 месяцам и 85% к 12 месяцам жизни, что свидетельствует о том, что клональный отбор, вызванный антигенными стимулами, может быть основным фактором устойчивости ВИЧ у детей.

Не могут не вызывать беспокойство последствия пожизненного сохранения ВИЧ, несмотря на проведение АРТ, у детей с ППИ ВИЧ. Рассуждая по аналогии со взрослыми ЛЖВ, у которых хроническое воспаление и активация иммунной системы приводят к повышению риска и развитию сопутствующих, не связанных со СПИДом, сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических заболеваний и метаболических расстройств, дети и подростки с ППИ ВИЧ из-за длительного персистирования инфекции подвергаются еще большему риску развития заболеваний, связанных с иммуностарением. АРТ снижает степень иммунной активации у ВИЧ-инфицированных детей, но уровни остаются выше, чем у их неинфицированных сверстников.

Вакцинации, выполняемые в детском возрасте, воздействие коинфекций могут способствовать хронической иммунной активации при ВИЧ-инфекции. Недавнее исследование, сравнивающее частоту подгрупп иммунных клеток у молодых людей с ППИ ВИЧ (в возрасте 18–25 лет) и соответствующих по возрасту неинфицированных лиц контрольной группы, обнаружило снижение уровня зрелых лимфоцитов и CD34+ гемопоэтических предшественников в группе с ВИЧ, что указывает на продвинутый профиль старения. Еще более поразительным было открытие того, что распределение групп компонентов иммунной системы у молодых ЛЖВ отражало иммунный профиль неинфицированных взрослых людей старше 65 лет и были связаны с постоянной репликацией ВИЧ. Эти результаты подчеркивают проблемы пожизненного соблюдения режима и его потенциал для ускорения иммунного старения в популяции.

Таким образом, существуют сходства и различия между ВИЧ-инфицированными детьми и взрослыми

ЛЖВ, в том числе в состоянии иммунной системы, способности поддерживать существующие резервуары ВИЧ, характеристике провирусного ландшафта во время АРТ (рис. 2). Способность инфицированных на ранней стадии клеток выживать в течение длительного времени посредством клональной экспансии является серьезным препятствием для излечения ВИЧ, а влияние пожизненной персистенции ВИЧ и АРТ у детей еще предстоит понять, тем не менее разработка эффективных лекарств, в первую очередь в составе АРТ, и методов лечения ВИЧ-инфекции у детей является важной задачей для современного здравоохранения.

Схемы АРТ. Не менее важным является вопрос: «Чем лечить?». АРВП в схеме АРТ у детей в момент начала терапии ВИЧ-инфекции делят на *предпочтительные*, а также *альтернативные*, которые применяются при невозможности назначить препарат из предпочтительной группы. В педиатрической практике согласно рекомендациям РФ, с периода новорожденности предпочтительными препаратами из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) являются комбинации зидовудина (ZDV) с ламивудином (ЗТС), после 2 недель жизни — абакавира (ABC) с ЗТС, а начиная с подросткового возраста — ЗТС с тенофовиrom (TDF) или ABC и эмтрицитабина (FTC) с TDF. Третьим препаратом в схеме АРТ с первых дней жизни назначаются препараты из группы ингибиторов протеазы (ИП) невирапин (NVR), с двух недель жизни — лопинавир/ритонавир (LPV/г), с двух лет возможно применение препаратов из группы ингибиторов интегразы (ИИ) ралтегравира (RAL), с 6-летнего возраста — долутегравира (DTG) и биктегравира (BIC) в составе комбинированного препарата.

У подростков третьим компонентом для начала терапии предлагаются DTG, ИП атазанавир бустированный ритонавиром (AZV/г), и с целью упрощения приема препаратов в составе АРТ — фиксированная схема на основе BIC (табл. 5). При сравнении рекомендаций РФ с международными мы видим, что ряд препаратов назначается в более раннем возрасте, поскольку используются жидкие формы препаратов, которые еще не зарегистрированы на территории РФ. В европейских рекомендациях у детей с периода новорожденности предпочтительными препаратами в качестве 3 компонента являются LPV/г, RAL или NVP, а с 4-недельного возраста — DTG. В то же время альтернативные варианты приемлемы и разнообразны, что является

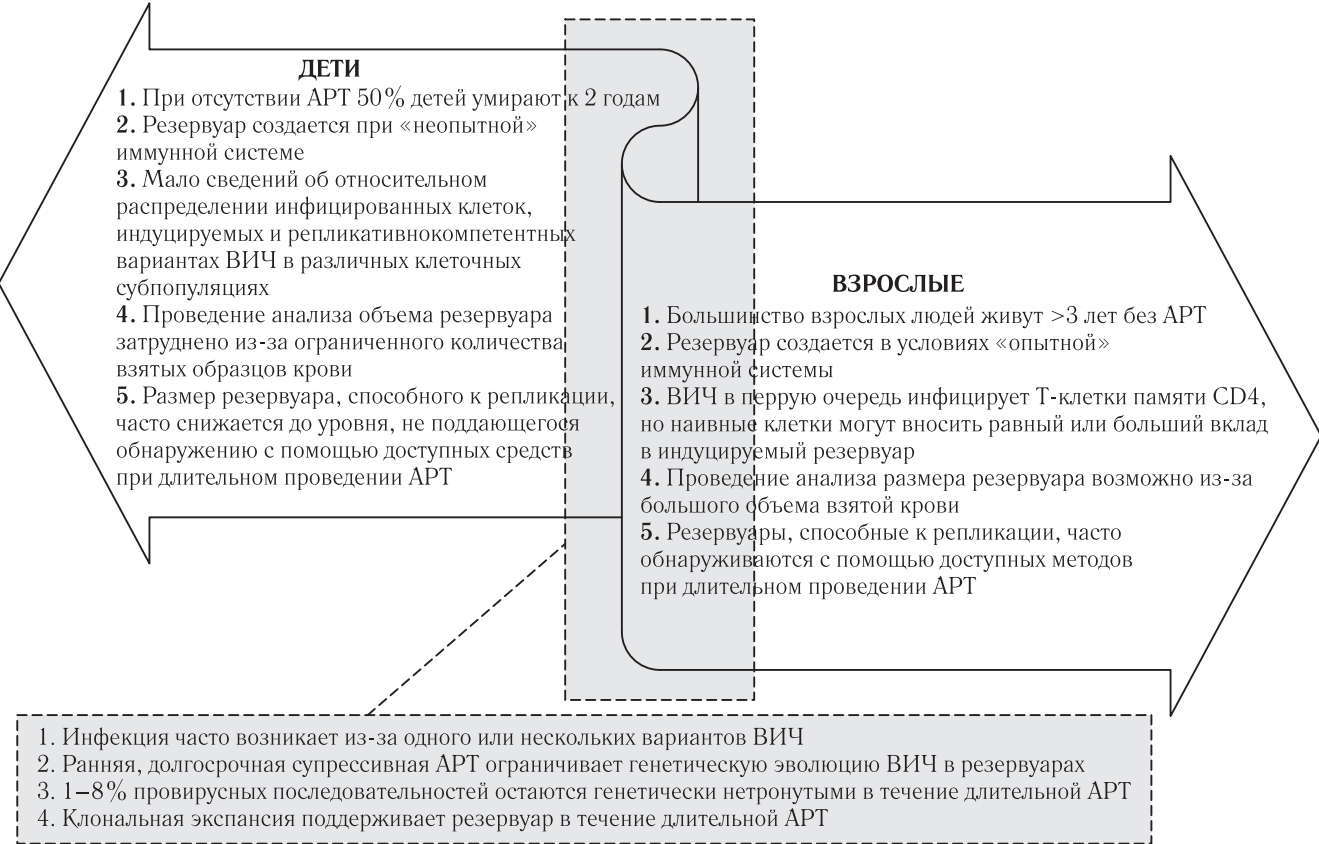


Рис. 2. Сходства и различия в формировании резервуаров и устойчивости ВИЧ к АРТ у детей и взрослых (Abreu С.М. et al., 2022)
Fig. 2. Similarities and differences in reservoir formation and HIV resistance to ART in children and adults (Abreu С.М. et al., 2022)

Схемы АРТ 1-й линии у детей в зависимости от возраста (РФ, 2024) [2]

Таблица 5

Table 5

1st-line ART regimens for children depending on age (RF, 2024) [2]

Предпочтительные			Альтернативные	
Возраст	НИОТ	3-й препарат	НИОТ	3-й препарат
0<2 нед	ZDV+3TC	NVP	ddI+3TC (в особых случаях), ABC+3TC (в особых случаях)	—
≥2 нед <2 лет	ABC+3TC	LPV/г	ZDV+3TC, Ф-А3Т+3TC	NVP
≥2<3 лет	ABC+3TC	LPV/г, RAL	ZDV+3TC, Ф-А3Т+3TC	ETR
≥3<6 лет	ABC+3TC	LPV/г, RAL	ZDV+3TC, Ф-А3Т+3TC	ETR, EFV
≥6<12 лет	ABC+3TC	RAL, BIC/TAF/FTC DTG	ZDV+3TC, Ф-А3Т+3TC	EFV, DRV/г, ATV/г, ETR (в особых случаях), LPV/г
≥12 лет	TDF+3TC TDF+FTC ABC+3TC	DTG, ATV/г, BIC/TAF/FTC	EVG/COBI/TAF/FTC	
			ZDV+3TC	EFV (400 мг), DRV/г, RAL, ETR (в особых случаях), LPV/г
			RPV/TDF/FTC, EVG/COBI/TAF/FTC	

важным в условиях, когда доступность АРТ ограничена (табл. 6).
В октябре 2022 в США было обновлено базовое руководство по применению антиретровирусных препаратов у детей. Согласно рекомендациям DHHS (*Department of Health & Human Services*) США. АРТ на основе препаратов из группы ИИ (RAL) ребенок может получать уже с рождения.

По мнению экспертов, современный каскад терапии выглядит так: с рождения RAL+ABC или ZDV+3TC (или FTC), с возможной заменой после 1-го месяца на DTG, а с 2 лет — на BIC (табл. 7). Альтернативные режимы представлены в табл. 8.
Согласно рекомендациям, у подростков с 12 лет, имеющих 4 и 5 стадию полового развития по Таннеру, применимы такие же схемы АРТ, как

Схемы АРТ 1-й линии у детей в зависимости от возраста (PENTA/EACS, 2022) [5]

Таблица 6

Table 6

Age-specific ART regimens for first-line treatment in children (PENTA/EACS, 2022) [5]

Возраст	Основной препарат		Третий препарат (в алфавитном порядке)	
	Предпочтительный	Альтернативный	Предпочтительный	Альтернативный
0–4 нед	ZDV+3TC	—	LPV/г, NVP, RAL	—
4 нед – 3 года	ABC+3TC	ZDV+3TC, TDF+3TC (с 2 лет)	DTG	LPV/г, NVP, RAL
3–6 лет	ABC+3TC	TDF+XTC*, ZDV+XTC*	DTG	DRV/г, EFV, LPV/г, NVP, RAL
6–12 лет	ABC+3TC, TAF+XTC*	TDF+XTC*	DTG	DRV/г, EFV, EVG/с, RAL
>12 лет	ABC+3TC, TAF+XTC*	TDF+XTC*	BIC, DTG	DRV/г, EFV, RAL, RPV

* XTC, ламивудин или эмтрицитабин.

* XTC, lamivudine or emtricitabine.

у взрослых пациентов (табл. 9). В обновленных рекомендациях ВОЗ (2021) для новорожденных предпочтительным вариантом АРТ рассмотрено лечение на основе RAL с последующим переводом на DTG, что возможно с возраста 4 недель и достижения массы тела 3 кг (табл. 10).

Такие психоневрологические проявления, как головокружение, сонливость, ненормальные сны, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли или попытки описывают при применении эфавиренза (EFV). Неврологические симптомы связывают с еще одним препаратом из группы

Предпочтительные схемы АРТ 1-й линии у детей в зависимости от возраста (DHHS, 2022)

Таблица 7

Table 7

Preferred 1st-line ART regimens for children by age (DHHS, 2022)

Возраст	Препараты
3-й препарат	
Новорожденные от рождения до возраста <14 дней	NVP, RAL (с 2 кг)
Новорожденные от ≥14 дней до возраста <4 недель	LPV/г, RAL (с 2 кг)
Младенцы и дети в возрасте ≥4 недель	DTG (с 3 кг)
Дети в возрасте ≥2 лет	BIC (с 14 кг)
Подростки ≥12 лет (SMR 4–5)	Руководство по АРТ для взрослых и подростков
НИИОТ	
Новорожденные от рождения до 1 месяца	ABC+(3TC или FTC), ZDV+(3TC или FTC)
Младенцы и дети в возрасте от 1 месяца до 2 лет	ABC+(3TC или FTC)
Дети и подростки в возрасте ≥2 лет (SMR 1–3)	ABC+(3TC или FTC), FTC/TAF
Подростки ≥12 лет (SMR 4–5)	Руководство по АРТ для взрослых и подростков [24])

Нежелательные явления на фоне АРТ.

Нежелательное явление (НЯ) — это любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначалось лекарственное средство, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Четкой классификации НЯ при проведении АРТ нет, выделяют отдельные симптомы и синдромы, связанные с АРТ: со стороны ЦНС, ЖКТ, липодистрофия, дислипидемия, гематологические, гепатотоксичность, ИР, гипергликемия, лактоацидоз, нефротоксичность, остеопения, остеопороз, аллергические реакции.

НЯ со стороны ЦНС в основном связывают с двумя группами АРВП: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ИИ.

ННИОТ — рилпивирином (RPV), но с меньшей частотой по сравнению с EFV. Из группы ИИ НЯ со стороны ЦНС могут возникать при приеме DTG, реже — RAL, элвитегравира (EVG).

Под термином «*липодистрофия*» подразумевают два отдельных клинических расстройства: накопление избыточных жировых отложений (липогипертрофия) в области живота, в верхней части спины, в области молочных желез (гинекомастия) и подкожной клетчатке; полная или частичная потеря подкожной жировой клетчатки (липоатрофия) на лице, ягодицах и конечностях, что делает вены более заметными. Также возможен смешанный или комбинированный вариант с сочетанием липогипертрофии и липоатрофии.

Схемы АРТ 1-й линии у подростков ≥12 лет (стадия по Таннеру 4–5) (DHHS, 2022)

Таблица 9

Table 9

First-line ART regimens for adolescents ≥12 years (Tanner stage 4–5) (DHHS, 2022)

Предпочтительные
ИИ + 2 НИОТ: BIC/TAF/FTC; DTG/ABC/3TC; DTG+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC)
ИИ + 1 НИОТ: DTG/3TC, за исключением лиц с РНК ВИЧ>500 000 копий/мл, коинфекцией ВГВ, а также у лиц, начинающих АРТ, до того как будут получены результаты тестирования на генотипическую резистентность к обратной транскриптазе ВИЧ и тестирования на ВГВ
Альтернативные
ИИ + 2 НИОТ: EVG/с/(TAF или TDF)/FTC; RAL+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC)
ИП + 2 НИОТ: Бустированный DRV предпочтительнее бустированного ATV (DRV/с или DRV/г)+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC); (ATV/с или ATV/г)+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC); (DRV/с или DRV/г)+ABC/3TC
ННИОТ + 2 НИОТ: DOR/TDF/3TC или DOR+TAF/FTC; EFV+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC)
EFV 600 мг+TDF+(FTC или 3TC); EFV 400 мг/TDF/3TC; EFV 600 мг+TAF/FTC
RPV/(TAF или TDF)/FTC — при РНК ВИЧ<100 000 копий/мл и CD4>200 клеток/мкл
Схемы АРТ, когда ABC, TAF, и TDF нельзя использовать или они неоптимальны: DTG/3TC, за исключением лиц с РНК ВИЧ>500 000 копий/мл, коинфекцией ВГВ, а также у лиц, начинающих АРТ до того, как будут получены результаты тестирования на генотипическую резистентность к обратной транскриптазе ВИЧ и тестирования на ВГВ; DRV/г+RAL (2 раза в день) — при РНК ВИЧ<100 000 копий/мл и CD4>200 клеток/мкл; DRV/г (1 раз в день)+3TC

Таблица 10

Схемы АРТ 1-й линии у детей (ВОЗ, 2021)

Table 10

1st line ART regimens for children (WHO, 2021)

Возраст	Предпочтительные	Альтернативные	Особые случаи
Новорожденные	AZT (или ABC)+3TC+RAL	AZT+3TC+NVP	AZT+3TC+LPV/г
Дети	ABC+3TC+DTG	ABC+3TC+LPV/г TAF+3TC (или FTC) +DTG	ABC+3TC+EFV (или NVP); ABC+3TC+RAL; AZT+3TC+EFV (или NVP) AZT+3TC+LPV/г (или RAL)
Подростки	TDF+3TC (или FTC)+DTG	TDF+3TC+EFV 400 мг	TDF+3TC (или FTC)+EFV 600 мг AZT+3TC+EFV 600 мг TDF+3TC (или FTC)+PI/г* TDF+3TC (или FTC)+RAL TAF+3TC (или FTC)+DTG ABC+3TC+DTG; TDF+3TC (или FTC)+PI/г*

* PI/г — ингибитор протеазы, бустированный ритонавиром.

* PI/г — ritonavir boosted protease inhibitor.

Дислипидемия. Нарушения липидного обмена при ВИЧ-инфекции могут наблюдаться еще до начала АРТ, преобладают при этом характерные изменения в виде гипертриглицеридемии, повышения уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Как правило, изменения в обмене липидов в большинстве случаев не связаны ни с продолжительностью АРТ, ни с возрастом детей, как и у взрослых, они могут быть обусловлены приемом АРВП из групп ИП, ННОИТ, НИОТ. Вместе с тем основную роль в развитии различных дислипидемий играют препараты из группы ИП, особенно ритонавир, который используется в качестве бустера, что показали результаты большинства проведенных исследова-

ний. Однако накапливаются данные, что препараты и других групп (ННИОТ, НИОТ) могут быть причастными к нарушению обмена липидов у детей с ВИЧ-инфекцией.

Вариантом выбора может быть замена препарата из группы ННИОТ или ИП на препарат из группы ИИ (RAL, DTG), а также на препараты в составе комбинированной формы АРВП: EVG, (EVG/кобицистат (cob)/тенофовира алафенамид (TAF)/FTC), BIC (BIC/TAF/FTC). Лекарственная форма EVG/cob может рассматриваться как альтернативный на фоне дислипидемии. Комбинированный препарат BIC/TAF/FTC продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость, а также аналогичный липидный профиль в сравнении с DTG, ABC и 3TC у взрослых с ВИЧ-1.

НЯ со стороны ЖКТ в основном связывают с двумя группами антиретровирусных препаратов: НИОТ и ИП. Так, панкреатит, развитие которого у детей возможно через несколько месяцев от начала АРТ, чаще всего ассоциируется с приемом ставудина (d4T) и диданозина (ddI). Показано, что повышение уровня общей амилазы в крови наблюдается у 2–4% пациентов, получающих АРТ (наиболее часто при приеме d4T и ddI).

С приемом LPV/г ассоциировано такое НЯ, как диарея. В клинических исследованиях показано, что у 11–30% пациентов может развиваться умеренная или тяжелая диарея к 8-й неделе приема LPV/г, в 1,3% случаев диарея служит причиной дальнейшего приема LPV/г.

У ВИЧ-инфицированных детей с АРТ, преимущественно с приемом препаратов из группы ИП также ассоциировано появление тошноты и рвоты.

Гематологические НЯ (чаще развитие анемии, реже — нейтропении, тромбоцитопении) среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, связаны с приемом ZDV, основной механизм токсического действия которого комплексный, в первую очередь — это угнетение эритропоэза и развитие парциальной красноклеточной аплазии, приводящие к анемии. Макроцитоз, обусловленный действием ZDV, не связан с дефицитом витамина В₁₂ или фолатов, а является результатом депрессии или неэффективности эритропоэза, а также деструкции красных кровяных клеток в периферической крови.

Большинство АРВП имеют связь с развитием *гепатотоксичности*. Наиболее часто гепатотоксичность ассоциируют с ННИОТ, особенно старого поколения, но в то же время и НИОТ могут приводить к поражению печени. Гипербилирубинемия чаще связана с препаратами из группы ИП (в первую очередь ATV). В последнее время накапливаются данные о гепатотоксичности препаратов из группы ИИ (DTG).

Инсулинорезистентность, бессимптомная гипергликемия. Резистентность к инсулину, как один из компонентов метаболического синдрома, характеризуется снижением чувствительности тканей к инсулину, что приводит к увеличению продукции инсулина поджелудочной железой. Уровень глюкозы в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л рассценивается как нарушенное усвоение глюкозы натощак, уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки 7,8–11,0 ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе. Нарушенная гликемия

натощак и нарушение толерантности к глюкозе являются промежуточными стадиями нарушений углеводного обмена между нормальным его состоянием и развитием сахарного диабета. ИП связывают в первую очередь с АРВП из группы ИП, и, в отличие от взрослых, встречается реже.

Митохондриальная токсичность, связанная с НИОТ, проявляется в виде серьезных НЯ, таких как *лактоацидоз*. Митохондриальная токсичность НИОТ является результатом ингибирования препаратами митохондриальной ДНК полимеразы. По мере накопления доли дисфункционального митохондриального белка митохондрии становятся неспособными выполнять метаболические функции, такие как окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование. Со временем митохондриальная дисфункция приводит к лактоацидозу на фоне (или без) стеатоза печени. Клинические проявления НИОТ-ассоциированной гиперлактатемии неспецифичны и включают недомогание, боль в животе, тошноту, рвоту, снижение массы тела, одышку, а тяжесть варьирует от легкой гиперлактатемии без ацидоза до тяжелого лактатацидоза. Из-за использования НИОТ у взрослых ЛЖВ о митохондриальной токсичности чаще всего сообщалось у пациентов, принимавших ZDV, ЗТС, d4T и ddI.

Нефротоксичность. У детей поражение почек при ВИЧ-инфекции может возникнуть из-за непосредственного воздействия ВИЧ, оппортунистических инфекций, иммуноопосредованного поражения и токсичности лекарственных препаратов. Самым распространенным и тяжелым поражением почек является ВИЧ-ассоциированная нефропатия, которая связана с непосредственным воздействием ВИЧ-1 и встречается в основном у людей африканского происхождения, а применение современных АРВП значительно снизило заболеваемость ВИЧ-ассоциированной нефропатией.

Основными клиническими проявлениями нарушений минеральной плотности костей на фоне АРТ являются *остеопороз* и *остеопения*. Остеопороз — хроническое прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета или клинический синдром, проявляющийся при других заболеваниях, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и усилением хрупкости, по причине нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов. Остеопения — это состояние, при котором отмечается уменьшение

минеральной плотности костей и массы костной ткани, однако изменения еще не настолько выражены, чтобы считать их остеопорозом. ВИЧ-инфекция может усугублять течение остеопороза и остеопении или являться причиной данных состояний. Применительно к АРВП показано, что TDF и некоторые ИП (ATV и LPV/r) на 2–6% уменьшают минеральную плотность костей через 96 недель от начала АРТ, даже на фоне подавления репликации вируса и снижения уровня маркеров воспаления.

У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ часто может наблюдаться широкий спектр таких побочных эффектов, как сыпь, гиперпигментация, ангионевротический отек, выпадение волос, реакции гиперчувствительности, реакция в месте инъекции, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, синдром Стивенса–Джонсона. Наиболее опасные реакции связаны с приемом NVP и ABC. Реакция гиперчувствительности (РГЧ) на ABC — это хорошо описанная полиорганная, потенциально опасная для жизни реакция, которая возникает как у ВИЧ-инфицированных взрослых, так и у детей, примерно в 5–8% случаев. Учитывая тяжесть реакций при повторном назначении, РГЧ к ABC является абсолютным противопоказанием к последующему лечению любыми препаратами, в состав которых он входит. Скрининг на наличие аллели HLA-B*5701 (специфический маркер данного НЯ) снижает риск развития РГЧ на ABC.

ВИЧ, АРТ и метаболические процессы у детей. Начало АРТ сразу после постановки диагноза ВИЧ-инфекции приводит к значительному улучшению здоровья ВИЧ-инфицированных женщин и их детей, большинство из которых дети, родившиеся неинфицированными, но подвергшиеся воздействию ВИЧ во время беременности матери. Таким образом увеличивается популяция ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ во время беременности, и детей, подвергшихся воздействию АРТ внутриутробно. Тем не менее определенная часть детей все еще ежегодно заражается ВИЧ, и подвержены воздействию от ВИЧ-ассоциированных последствий иммуносупрессии из-за снижения количества CD4-лимфоцитов, а также от нарушения регуляции функции других иммунных клеток, включая CD8-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK), макрофаги, включая В-лимфоциты. Кроме того, не только у рожденных ВИЧ-инфицированных детей, но и у детей без ВИЧ (рожденные ВИЧ-инфицированными матерями) — *детей, затронутых проблемой ВИЧ-инфекцией (ДЗПВ)*, могут наблюдаться

измененные иммунные реакции, связанные с повышенной уязвимостью к инфекциям, вторичными дисрегуляторными и метаболическими нарушениями. Механизмы, лежащие в основе изменения иммунной регуляции у ДЗПВ, остаются плохо описанными. Учитывая более ранние исследования, а также новые данные, можно предполагать, что воздействие ВИЧ/АРТ в раннем возрасте влияет на метаболическую функцию клеток у детей, а пренатальное воздействие ВИЧ/АРТ связано с нарушением регуляции митохондрий, включая нарушение активности ДНК-полимеразы у ДЗПВ. Кроме того, нарушение регуляции окислительного фосфорилирования (OXPHOS) приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и повышению выработки активных форм кислорода (ROS), что приводит к окислительному стрессу. Эти измененные метаболические процессы могут влиять на жизнеспособность иммунных клеток и иммунные реакции. В табл. 11 представлены некоторые из возможных метаболических процессов, которые подвергаются патологическому воздействию при ВИЧ-инфекции у детей.

Недавние исследования показали, что нарушение регуляции иммунной системы и метаболических процессов в детском организме может способствовать патогенезу быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции, клиническим проявлениям, связанным с воздействием ВИЧ и АРТ на ДЗПВ. С учетом важности поддержания гомеостаза и метаболического благополучия в функционирующих иммунных клетках, иммунометаболическая дисрегуляция у таких детей может снижать защитную роль реакций хозяина против инфекционных патогенов, эффективность стандартных схем АРТ и будущих новых подходов к лечению ВИЧ, увеличивать риск раннего развития сердечно-сосудистых и метаболических расстройств и заболеваний (атеросклероз, АГ, ИР, СД 2-го типа, ожирение и др.). В связи с этим более глубокое и целостное представление о нарушениях иммунной и метаболической регуляции в патогенезе ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний у ДЗПВ, роли вируса, АРВП, особенностей организма ребенка позволит обеспечить своевременную и полноценную модель индивидуального наблюдения, применять более безопасные и новые подходы к комплексному лечению.

Метаболические нарушения и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Инфицирование ВИЧ может изменить свойства сосудов у детей и в будущем увеличить риск развития

Метаболические процессы у детей, затронутых проблемой ВИЧ-инфекции

Таблица 11

Table 11

Metabolic processes in children affected by HIV infection

Метаболит/органелла	Дети ВИЧ(–), рожденные матерями (ВИЧ+)	Дети ВИЧ(+), рожденные матерями (ВИЧ+)
Глюкоза	— НОМА-IR сопоставим с ВИЧ(–) детьми, рожденными ВИЧ(–) матерями — Недостаточно данных по уровню глюкозы в крови натощак	— НОМА-IR > 2,5 указывает на ИР — ↑ уровня глюкозы в крови натощак (>100 мг/дл)
Аминокислоты	— Повышенный профиль ацетил-карнитина — Корреляция уровня аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями* с ИР — Значимое ↑ уровня метионин-сульфона при длительной АРТ	— ↑ уровня карнитина в сыворотке — Недостаточно данных — Недостаточно данных
Липиды	— ↑ концентрации ТГ в плазме — ↑ уровня насыщенных и ↓ уровня ненасыщенных лизофосфолипидов — ↑ уровня сфингофосфолипидов и керамидов	— ↑ уровня общего холестерина, ЛПНП и ТГ — Недостаточно данных — Недостаточно данных
Митохондрии	— Морфологические повреждения митохондрий и ↓ уровня мтДНК — ↓ уровня белка OXPHOS и активности фермента	— ↓ уровня мтДНК — ↓ уровня и активности белков комплекса OXPHOS 1 и 4

НОМА-IR— homeostatic model assessment for insulin resistance; OXPHOS — oxidative phosphorylation. * Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями (англ. branched-chain amino acids, BCAA) — группа протеиногенных аминокислот, характеризующихся разветвлённым строением алифатической боковой цепи. К таким аминокислотам относятся лейцин, изолейцин и валин; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; ИР — инсулинорезистентность; АРТ — антиретровирусная терапия; мтДНК, митохондриальная ДНК.

НОМА-IR — homeostatic model assessment for insulin resistance; OXPHOS — oxidative phosphorylation. * Branched-chain amino acids (BCAA) are a group of proteinogenic amino acids characterized by a branched structure of the aliphatic side chain. Such amino acids include leucine, isoleucine and valine; ОХ — total cholesterol; LDL — low-density lipoproteins; TG — triglycerides; IR — insulin resistance; ART — antiretroviral therapy; mtDNA — mitochondrial DNA.

ССЗ, в первую очередь связанных с атеросклерозом. На сегодняшний день информации о степени и характере влияния непосредственно как ВИЧ-инфекции, так и АРТ на процесс формирования васкулопатий у детей недостаточно. ВИЧ-инфицированные взрослые подвержены более высокому риску развития ранних сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (инфаркт миокарда, инсульты), чем люди в общей популяции, по ряду причин (прямое влияние ВИЧ, хроническое воспаление, тромбофилии, гиперкоагуляция, дислипидемии, применение АРТ и др.). В связи с увеличением распространенности липодистрофии, дислипидемии, ИР, повышения уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), артериальной гипертензии, ожирения у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией также имеются повышенные риски развития ССЗ, связанные с атеросклерозом.

Атеросклеротический процесс начинается уже в детстве и без принятия соответствующих профилактических и терапевтических мер имеет тенденцию к быстрому прогрессированию. Дети ППИ

ВИЧ имеют более выраженные показатели дисфункции эндотелия (ДЭ) и активации иммунной системы по сравнению с детьми, которые инфицировались парентеральным или половым путем.

Существуют разные методы, позволяющие измерить риск поражения сосудов, которые используются преимущественно у взрослых при диагностике ССЗ: измерение антропометрических параметров, анализы крови, FMD (Flow Mediated Dilatation) — поток-опосредованная дилатация (оценка состояния эндотелия сосудов, стресс-тест сосудов), определение эластичности стенок сосуда и скорости распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity — PWV), определение толщины комплекса интима-медиа сосудов (тКИМ). Увеличение тКИМ в настоящее время не только является маркером атеросклероза у взрослых, но также активно используется для диагностики в кардиологии у детей. Из лучевых методов диагностики используются КТ-ангиография коронарных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ).

В большинстве исследований на детях с целью определения наличия сердечно-сосудистой

патологии используют такие неинвазивные методики, как электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование толщины внутренней и средней оболочек сосуда, или тКИМ с определением антропометрических параметров и биохимического исследования крови.

У ВИЧ-инфицированных детей по сравнению со здоровыми детьми возможны увеличения тКИМ сонной артерии, в том числе связанные не только с влиянием ВИЧ-инфекции, но и с проведением АРТ, длительностью приема АРВП, в первую очередь ИП. У ВИЧ-инфицированных детей при динамическом наблюдении за изменениями тКИМ уже через 48 недель от начала проведения АРТ начинает изменяться тКИМ, что может указывать на увеличение риска развития сердечно-сосудистой патологии, при этом контроль липидограммы, восстановление иммунитета и подавление активности ВИЧ при непрерывной АРТ помогают снизить эти риски.

Дисфункция эндотелия на фоне ВИЧ-инфекции и АРТ как ранний маркер повышенного риска развития ССЗ. У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается ДЭ как проявление хронического воспаления, что сопровождается повышением в плазме крови таких маркеров, как sVCAM-1, sICAM-1, vWF, D-димера, напрямую коррелируют с количеством РНК ВИЧ в крови.

Некоторые АРВП (антагонист CCR5 маравирок/MVC) оказывают защитное воздействие на сосудистый эндотелий, в то время, как ИП, НИОТ и ННИОТ могут вызывать повреждение и дисфункцию сосудистого эндотелия, и это часто связано с повышенным выбросом маркеров эндотелиальной активации (из эндотелиальных гранул), молекул эндотелиальной адгезии, окислительным стрессом, нерегулируемой аутофагией, воспалением и старением клеток эндотелия (КЭ). Таким образом, имеются признаки того, что АРВП наряду с другими факторами (ВИЧ, вирусные белки, воспалительные цитокины, окислительный стресс и др.) способны вызывать старение и гибель КЭ, ДЭ. В связи с этим важно учитывать роль конкретного препарата и класса АРВП в защите или повреждении сосудов в целом и КЭ в частности.

Сосудистый эндотелий принимает участие в ангиогенезе, регулировании сосудистой проницаемости и гомеостазе. Есть доказательства того, что в ответ на различного рода стимуляцию или травму КЭ производят ангиокринные факторы, регулирующие сосудистое микроокружение, включая распознавание клеток иммунной системы, иммунное наблюдение за метастазами и распро-

странение опухолевых клеток, регенерации тканей и др. Такие коморбидные состояния, как злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, преждевременное старение, поражения ЦНС и метаболические нарушения, которые чаще встречаются у ЛЖВ, напрямую связаны с активацией КЭ и повреждениями эндотелия.

Лабораторным отображением ДЭ служит изменение уровня специфических биохимических маркеров в сыворотке крови пациентов, таких как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGFA), некоторые интерлейкины (IL-6, IL-10, IL-18), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-10).

Антагонисты CCR5 (MVC, TAK-779) обладают свойством защищать КЭ, в первую очередь мелких сосудов головного мозга (ГМ) за счет ряда механизмов: снижение адгезии лейкоцитов к КЭ и трансэндотелиальной миграции, ингибция вызванной ВИЧ активации STAT1 и интерферон- γ -ассоциированных повреждений. MVC также обладает способностью предотвращать вызванную ВИЧ дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) за счет блокирования активации цитоскелетных белков во время взаимодействия лейкоцитов и эндотелия.

Известно, что КЭ мелких сосудов ГМ экспрессируют CCR5, который в том числе частично участвует в связывании ВИЧ-1 с КЭ, а нейтрализующие CCR5 антитела блокируют вызванное gp120 увеличение проницаемости ГЭБ, адгезию и трансэндотелиальную миграцию моноцитов, предотвращают вызванное gp120 высвобождение внутриклеточного кальция, предотвращают вызванную ВИЧ регуляцию и фосфорилирование белков, ассоциированных с цитоскелетом, инфицирование макрофагов. MVC способствует уменьшению воспаления КЭ коронарных артерий, значительному снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, sICAM1 и sVCAM-1) у ЛЖВ, получавших ИП, уменьшению артериальной жесткости и дисфункции коронарных артерий. Примечательно, что MVC улучшает эндотелиальную функцию, которую можно оценить с применением функциональных и инструментальных неинвазивных методов обследования: FMD (Flow Mediated Dilatation), поток-опосредованная дилатация (оценка эндотелия сосудов, стресс-тест сосудов), оценка толщины КИМ (тКИМ) и скорости каротидно-бедренной пульсовой волны у ЛЖВ, а также снижает уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (маркера эндотелиальной активации). При совместном

применении с ATV/г MVC обладает свойством ингибировать любое вызванное увеличение адгезии лейкоцитов к эндотелию, предотвращать/снижать вызванное ATV/г увеличение секреции IL-6, IL-8, sICAM1 и sVCAM1, а также уменьшать старение КЭ коронарных сосудов.

Опыт диспансерного наблюдения, оценки НЯ и рисков развития метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных детей на фоне АРТ, накопленный авторами лекции в течение длительного периода ведения большого количества ВИЧ-инфицированных детей, позволил сделать ряд важных наблюдений, выводов, лег в основу некоторых рекомендаций и оптимизации помощи пациентам.

При проспективно-ретроспективном изучении влияния АРТ на изменение метаболических процессов и состояние эндотелия сосудов было проведено исследование детей ($n=435$), которые были разделены на несколько групп, в том числе 343 ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0–18 лет (235 детей получали АРТ и 108 детей не получали АРТ), 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена. Дети с ВИЧ-инфекцией, в свою очередь, были разделены на три группы: 1-я группа ($n=167$) — дети, получающие АРТ на осно-

ческие (количество РНК ВИЧ в крови, копий/мл), иммунологические (количество CD4-лимфоцитов в крови, клеток/мкл), биохимические параметры в крови (уровень ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, креатинина, амилазы, АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций, ГГТП), рассчитывали индекс атерогенности (ИА), а также частоту встречаемости дислипидемии у детей. Помимо стандартных обследований у детей, получающих АРТ, определяли уровень инсулина в крови и рассчитывали индекс НОМА-IR для исключения ИР. Из инструментальных методов исследования была проведена ультразвуковая диагностика сосудов головы и шеи (УЗДГШ). В связи с отсутствием в РФ единых рекомендаций по нормам тКИМ у детей использовались референсные значения тКИМ на общей сонной артерии (ОСА), представленные в зарубежном исследовании с использованием перцентильных таблиц. С целью определения нормативных показателей для оценки липидного профиля у детей применялась классификация NCEP.

Из дислипидемий у ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречалось увеличение уровня ТГ (50,2%) (рис. 3). На фоне АРТ независимо от схемы лечения дислипидемия за счет повышения уровня ОХ наблюдалась чаще ($p<0,001$) (54,4% среди

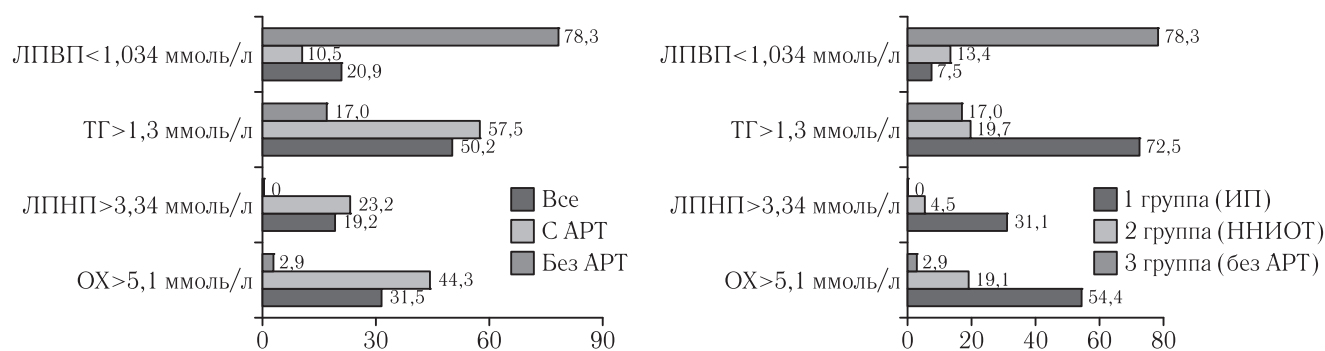


Рис. 3. Частота встречаемости дислипидемий у детей с ВИЧ-инфекцией, % ($p<0,001$)

Fig. 3. Frequency of occurrence of dyslipidemia in children with HIV infection, % ($p<0,001$)

ве ИП; 2-я группа ($n=68$) — дети, получающие АРТ на основе ННИОТ; 3-я группа ($n=108$) — дети, не получающие АРТ. Общая продолжительность АРТ в 1-й группе составила $9,0\pm 3,7$ года, во 2-й группе — $7,5\pm 3,7$ года. В качестве ИП с продолжительностью приема $8,2\pm 3,3$ года в 95,2% случаев применялся LPV/г, в 4,8% — фосампренавир (FPV)/г. Во 2-й группе среди ННИОТ NVP составил 79%, FTC — 21%, с продолжительностью приема $6,5\pm 3,1$ года.

В ходе проводимого исследования с интервалом в 3 месяца оценивались клинические, вирусологи-

детей 1-й группы и 19,1% среди детей 2-й группы по сравнению с 2,9% среди детей 3-й группы), а дислипидемия за счет повышения ЛПНП и ТГ только в группе детей, получавших АРТ на основе ИП, по сравнению с детьми, получавшими ННИОТ и не получавшими лечение ($p<0,001$). Снижение уровня ЛПВП наиболее часто ($p<0,001$) встречалось у детей, не получавших АРТ, что, возможно, связано с непосредственным воздействием ВИЧ.

У детей, получавших АРТ на основе ИП, отмечались более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получавшими АРТ на основе

ННИОТ, так и с детьми без АРТ (ОХ, ммоль/л — $3,7 \pm 0,07$ [3,5–3,8], ЛПВП, ммоль/л — $0,87 \pm 0,03$ [0,8–0,9], ЛПНП, ммоль/л — $2,1 \pm 0,09$ [1,9–2,3], ТГ, ммоль/л — $1,0 \pm 0,05$ [0,9–1,1], ИА — $3,4 \pm 0,21$ [3,0–3,9]).

Дети, получающие АРТ на основе ННИОТ, в сравнении с детьми, не получающими АРТ, имели значимо более высокие уровни ОХ и ЛПНП. Уровень ЛПВП у детей, получавших АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был значимо выше по сравнению с детьми без АРТ, что является

одним из оснований для назначения АРТ, несмотря на более высокие показатели ЛПНП ($p < 0,05$) и ТГ ($p < 0,001$) в группе детей, получающих ИП. Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от пола, длительности лечения и тКИМ, но выявил положительную корреляцию 0,33 ($p = 0,004$) между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель тКИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ и возможным вазопротективным эффектом АРТ (табл. 12).

Определение индекса НОМА-IR также было проведено как среди детей, получающих АРТ на основе ИП

Таблица 12
Толщина комплекса «интима-медиа» у детей, получающих антиретровирусную терапию, по данным УЗДГ

Table 12

IMT in children receiving ART, according to ultrasound Doppler data

Показатель	АРТ на основе ИП, $M \pm m$ (ДИ)	АРТ на основе ННИОТ, $M \pm m$ (ДИ)	P
ОХ, ммоль/л	$5,4 \pm 0,1$ [5,2–5,7]	$4,9 \pm 0,19$ [4,4–5,3]	$p < 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,03$ [1,3–1,4]	$1,4 \pm 0,09$ [1,2–1,6]	$p > 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 0,1$ [2,9–3,3]	$2,6 \pm 0,16$ [2,2–2,9]	$p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,06$ [1,6–1,8]	$1,2 \pm 0,16$ [0,8–1,5]	$p < 0,001$
ИА	$3,1 \pm 0,1$ [2,9–3,3]	$2,6 \pm 0,2$ [2,1–3,0]	$p < 0,05$
тКИМ, мм	$0,48 \pm 0,008$ [0,45–0,49]	$0,51 \pm 0,02$ [0,47–0,56]	$p < 0,05$

В скобках приведены границы 95% доверительного интервала.

The 95% confidence interval limits are given in brackets.

важным показателем для профилактики атерогенных нарушений у детей.

УЗДГШ была проведена детям, получавшим АРТ на основе ИП (возраст — $12,3 \pm 3,5$ года, длительность лечения — $9,7 \pm 3,1$ года) и ННИОТ (возраст — $13,8 \pm 2,9$ года, длительность лечения — $7,2 \pm 2,4$ года) (см. табл. 11). Показатели тКИМ были выше у детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, по сравнению с группой детей, получаю-

($10,8 \pm 3,7$ года, длительность лечения — $9,7 \pm 3,2$ года), так и на основе ННИОТ (возраст — $13,2 \pm 3,1$ года, длительность лечения — $9,0 \pm 3,2$ года), при этом разница между группами по этому показателю была не выявлена ($p = 0,2$) (табл. 13).

Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от длительности и возраста начала лечения и индексом НОМА-IR, выявил положительную корреляцию 0,397 ($p = 0,03$) между

Таблица 13
Определение индекса НОМА-IR у детей, получающих антиретровирусную терапию

Table 13

Determination of the HOMA-IR index in children receiving ART

Показатель	АРТ на основе ИП, $M \pm m$ (ДИ)	АРТ на основе ННИОТ, $M \pm m$ (ДИ)	p
ОХ, ммоль/л	$5,2 \pm 0,1$ [4,9–5,5]	$4,8 \pm 0,16$ [4,5–5,2]	$p = 0,13$
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,07$ [1,2–1,5]	$1,6 \pm 0,1$ [1,4–1,8]	$p = 0,06$
ЛПНП, ммоль/л	$2,9 \pm 0,1$ [2,7–3,1]	$2,5 \pm 0,1$ [2,3–2,7]	$p = 0,01$
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,09$ [1,5–1,9]	$1,0 \pm 0,1$ [0,7–1,3]	$p = 0,00008$
ИА	$2,8 \pm 0,1$ [2,5–3,1]	$2,1 \pm 0,1$ [1,7–2,4]	$p = 0,0012$
Глюкоза, ммоль/л	$4,5 \pm 0,07$ [4,3–4,6]	$4,9 \pm 0,1$ [4,6–5,2]	$p = 0,0046$
Инсулин, мМЕ/л	$6,2 \pm 0,77$ [4,6–7,8]	$7,5 \pm 1,2$ [4,7–10,3]	$p = 0,34$
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	$1,25 \pm 0,16$ [0,9–1,6]	$1,65 \pm 0,3$ [1,0–2,3]	$p = 0,2$

В скобках приведены границы 95% доверительного интервала.

The 95% confidence interval limits are given in brackets.

возрастом на момент обследования и индексом НОМА-IR: с увеличением возраста детей показатель НОМА-IR повышается, независимо от наличия АРТ. Зависимости от пола индекса НОМА-IR также не выявлено (χ^2 1,67, $p=0,2$).

Модель оказания комплексной медицинской помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией. По результатам исследования предложен алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям при возникновении у ребенка такого НЯ АРТ, как дислипидемия (рис. 4).

у детей» МЗ РФ 2024 года. Все дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ. При назначении АРВП детям необходимо учитывать возраст ребенка и приверженность к лечению, а также предыдущую историю АРТ и наличие (или предполагаемое наличие) резистентных штаммов ВИЧ, сопутствующую патологию и доступность АРПВ у детей.

Второй этап — диспансерное наблюдение ребенка с ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ с обязательным психосоциальным сопровождением. В процессе диспансерного наблюдения при наличии пока-

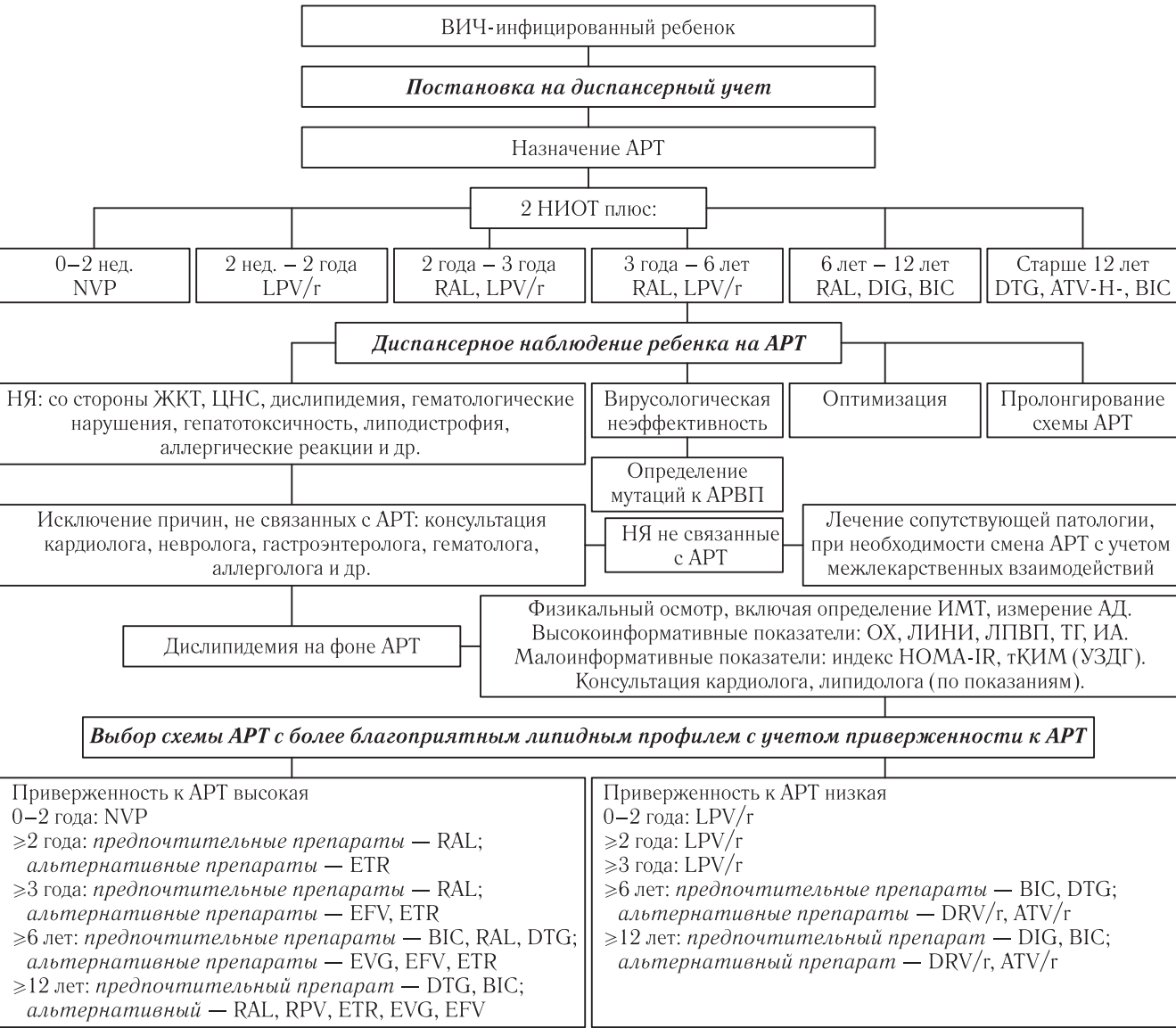


Рис. 4. Алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям с дислипидемией

Fig. 4. Algorithm for aiding HIV-infected children with dyslipidemia

Первый этап — при постановке на диспансерный учет с диагнозом ВИЧ-инфекция ребенок проходит клиничко-лабораторное и инструментальное обследование с консультацией специалистов согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция

у детей» МЗ РФ 2024 года. Все дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ. При назначении АРВП детям необходимо учитывать возраст ребенка и приверженность к лечению, а также предыдущую историю АРТ и наличие (или предполагаемое наличие) резистентных штаммов ВИЧ, сопутствующую патологию и доступность АРПВ у детей.

Второй этап — диспансерное наблюдение ребенка с ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ с обязательным психосоциальным сопровождением. В процессе диспансерного наблюдения при наличии пока-

исключение причин, не связанных с АРТ: консультация кардиолога, гастроэнтеролога, гематолога, невролога, аллерголога и др. При наличии дислипидемии на фоне АРТ проводится физикальный осмотр с определением ИМТ, измерение АД (с использованием ширины манжеты в соответствии возрасту ребенка). Высокоинформативные показатели для установления дислипидемии у ребенка, получающего АРТ (при исключении причин, не связанных с АРТ), являются показатели ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ИА. Расчет индекса НОМА-IR, определение тКИМ (УЗДГШ) следует рекомендовать по показаниям, при наличии факторов риска, особенно у детей с поздним началом АРТ. Кроме того, целесообразно в свете современных представлений о влиянии АРТ на эндотелиальную функцию проведение следующих

исследований с определением уровней: VEGFA, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , MCP-10, D-димера.

В случае отсутствия эффекта после смены АРТ дети с дислипидемией должны консультироваться кардиологом, диетологом и другими специалистами (по показаниям).

Третий этап — выбор схемы АРТ с более благоприятным липидным профилем с учетом приверженности к АРТ у законных представителей и/или подростка.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальные стратегии сектора здравоохранения соответственно по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. [cdn.who.int>media/docs/default-source/hq-hiv](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv), дата обращения 15.10.2024. [Global health sector strategies for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, respectively, for 2022–2030. [cdn.who.int>media/docs/default-source/hq-hiv](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv), date of access 15.10.2024 (In Russ.)].
2. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2024, 176 с. [HIV infection in children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation / National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. 2024, 176 p. (In Russ.)]
3. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach / World Health Organization. 2021, 594 p.
4. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>. Accessed (08.01.2023).
5. EACS Guidelines version 11.1, October 2022.
6. Глухов Н.В., Чубриева С.Ю., Рассохин В.В. Метаболический синдром при ВИЧ-инфекции. Введение в проблему // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2009. Т. 1, № 2. С. 38–49. [Gluhov N.V., Chubrieva S.Yu., Rassokhin V.V. Metabolic syndrome in HIV infection. Introduction to the problem. *HIV infection and immunosuppression*, 2009, Vol. 1, No. 2, pp. 38–49 (In Russ.)].
7. Bloetzer C., Bovet P., Suris J.C. et al. Screening for cardiovascular disease risk factors beginning in childhood // *Public Health Reviews*. 2015. Vol. 36. P. 9. doi: 10.1186/s40985-015-0011-2.
8. Александров А.А., Балыкова Л.А., Бубнова М.Г. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2012. Т. 17, № 6 S1. С. 1–39. [Aleksandrov A.A., Balykova L.A., Bubnova M.G. et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Russian Cardiology Journal*, 2012, Vol. 17, No. 6 S1, pp. 1–39 (In Russ.)].
9. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2023 г.» Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. [9. Certificate «HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2023» Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (In Russ.)]
10. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть III. Соматические заболевания и расстройства / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. 252 с.: илл. [Comorbid conditions in HIV infection. Part III. Somatic diseases and disorders. N. A. Belyakov, V. V. Rassokhin. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2019. 252 p.: ill., 252 p. ill. (In Russ.)].
11. Newell M.L., Coovadia H., Cortina-Borja M. et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis // *Lancet*. 2004. Vol. 364, No. 9441. P. 1236–1243. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17140-7.
12. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденной Приказом Минздравсоцразвития

- России от 17 марта 2006 г. № 166. [Clinical classification of HIV infection. Appendix to the Instructions for filling out the annual form of state federal statistical observation No. 61 «Information on contingents of patients with HIV infection», approved by Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated March 17, 2006, No. 166 (In Russ.)]
13. Бобкова М.Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 22–31. [Bobkova M.R. HIV Infection cure strategies: basic methodological approaches and difficulties of their implementation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 1, pp. 22–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-22-31>.
 14. Katusiime M.G., Van Zyl G.U., Cotton M.F., Kearney M.F. HIV-1 Persistence in Children during Suppressive ART // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 6. P. 1134. <https://doi.org/10.3390/v13061134>.
 15. Самарина А.В., Ястребова Е.Б., Лисицина З.Н., Деметьева Н.Е., Воропаева Е.Н., Сизова Н.В., Рассохин В.В., и др. Успешная профилактика ВИЧ-инфекции после переливания эритроцитарной взвеси, инфицированной вирусом // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 3. С. 87–96. [Samarina A.V., Yastrebova Ye.B., Lisitsyna Z.N., Dement'Yeva N.Ye., Voropayeva Ye.N., Sizova N.V., Rassokhin V.V., Panteleyeva O.V., Koltsova O.V., Abramova I.A., Dmitriyev A.V., Belyakov N.A. Case report about successful hiv prevention after transfusion of HIV-infected erythrocyte suspension. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 87–96 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-87-96>.
 16. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D. et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection // *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 1871–1879.
 17. Leyre L., Kroon E., Vandergeeten C. et al.; RV254/SEARCH010, RV304/SEARCH013, SEARCH011 study groups. Abundant HIV-infected cells in blood and tissues are rapidly cleared upon ART initiation during acute HIV infection // *Sci. Transl. Med.* 2020. Mar 4; Vol. 12 (533). P. eaav3491. doi: 10.1126/scitranslmed.aav3491.
 18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed (08.01.2023).
 19. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с. [Human immunodeficiency virus — medicine. Ed N. A. Belyakov, A. G. Rahmanova. St. Petersburg: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2010, 752 p. (In Russ.)].
 20. Arenas-Pinto A., Grund B., Sharma S. et al. Risk of Suicidal Behavior With Use of Efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 67, No. 3. P. 420–429. doi: 10.1093/cid/ciy051.
 21. Ford N., Shubber Z., Pozniak A. et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015. Vol. 69, No. 4. P. 422–429. doi:10.1097/QAI.0000000000000606.
 22. Гордон Е.О., Ястребова Е.Б., Подымова А.С. Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 2. С. 40–49. [Gordon E.O., Yastrebova E.B., Podymova A.S. Adverse events underlying antiretroviral therapy in children with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 2, pp. 40–49 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-40-49>.
 23. Sculier D., Gayet-Ageron A., Battegay M. et al. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study // *BMC Infectious Diseases*. 2017. Vol. 17. P. 476. doi:10.1186/s12879-017-2579-2.
 24. Briand C., Dollfus C., Faye A. et al. Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017. Vol. 72, No. 3. P. 837–843. doi: 10.1093/jac/dkw464.
 25. Ciccullo A., Baldin G., Borghi V. et al. Overall Tolerability of Integrase Inhibitors in Clinical Practice: Results from a Multicenter Italian Cohort // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021. Vol. 37, No. 1. P. 4–10. doi: 10.1089/AID.2020.0078.
 26. Carter R.J., Wiener J., Abrams E. J. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999–2004: a longitudinal analysis // *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006. Vol. 41, No. 4. P. 453–460. doi: 10.1097/01.qai.0000218344.88304.db.
 27. Echeverría P., Bonjoch A., Puig J. et al. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia // *HIV Medicine*. 2017. Vol. 18, No. 10. P. 782–786. doi: 10.1111/hiv.12530.
 28. Molina J.M., Ward D., Brar I. et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet HIV*. 2018. Vol. 5, No. 7. P. 357–365. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
 29. Wegzyn C.M., Fredrick L.M., Stubbs R.O. et al. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants // *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2012. Vol. 11, No. 4. P. 252–259. doi: 10.1177/1545109712442984.

30. Bienczak A., Denti P., Cook A. et al. Determinants of virological outcome and adverse events in African children treated with paediatric nevirapine fixed-dose combination tablets // *AIDS*. 2017. Vol. 31, No. 7. P. 905.
31. Wu P.Y., Cheng C.Y., Liu C.E. et al. Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naïve HIV-positive patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. 2. e0171596. doi: 10.1371/journal.pone.0171596.
32. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Safety of zidovudine/lamivudine scored tablets in children with HIV infection in Europe and Thailand // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 73, No. 4. P. 463–468. doi: 10.1007/s00228-016-2182-2.
33. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases / edited by I. I. Dedov and V. A. Peterkova. Moscow: Publishing House Praktika, 2014. 442 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-89816-133-0.
34. Blázquez D., Ramos-Amador J.T., Saínz T. et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults // *BMC Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. P. 119. doi: 10.1186/s12879-015-0853-8.
35. Lewis W., Day B.J., Copeland W.C. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. Vol. 2, No. 10. P. 812–822. doi: 10.1038/nrd1201.
36. Улюкин И.М., Орлова Е.С., Шуклина А.А. Токсичность антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ инфекции // *Российский биомедицинский журнал*. 2020. Т. 21, № 1. С. 819–828. [Ulyukin I.M., Orlova E.S., Shuklina A.A. Toxicity of antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection. *Russian Biomedical Journal*, 2020, Vol. 21, No. 1, pp. 819–828 (In Russ.)].
37. Beng H., Rakhmanina N., Moudgil A. et al. HIV-Associated CKDs in Children and Adolescents // *Kidney International Reports*. 2020. Vol. 5, No. 12. P. 2292–2300. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.001.
38. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. [Osteoporosis / edited by O. M. Lesnyak, L. I. Benevolenskaya. 2nd ed, revised and enlarged. Moscow: Publishing House GEOTAR-Media, 2009. 272 p. (In Russ.)].
39. Mallon P.W. HIV and bone mineral density // *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010. Vol. 23, No. 1. P. 1–8. doi: 10.1097/QCO.0b013e328334fe9a.
40. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C., Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008. Vol. 62, No. 5. P. 879–888. doi: 10.1093/jac/dkn292.
41. Davis C.M., Shearer W.T. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121, No. 4. P. 826–832. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
42. Smith C., Sabin C.A., Lundgren J.D. et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 10. P. 1537–1548. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833a0918.
43. Mataramvura H., Bunders M.J., Duri K. Human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy-mediated immune cell metabolic dysregulation in children born to HIV-infected women: potential clinical implications // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1182217. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182217.
44. Kanmogne G.D. HIV Infection, Antiretroviral Drugs, and the Vascular Endothelium // *Cells*. 2024. Vol. 13, No. 8. P. 672. <https://doi.org/10.3390/cells13080672>.
45. Bots M. L., Evans G.W., Tegeler C.H., Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials // *Chinese Medical Journal*. 2016. Vol. 129, No. 2. P. 215–226. doi: 10.4103/0366-6999.173500.
46. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 5. С. 152–154. [Sadykova D.I., Galimova L.F., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S. Estimation of the thickness of the intima-media complex in children with familial hypercholesterolemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2018, Vol. 63, No. 5, pp. 152–154 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154>.
47. Giuliano Ide C., de Freitas S.F., de Souza M., Caramelli B. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study // *Coronary Artery Disease*. 2008. Vol. 19, No. 3. P. 167–172. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282f6dfbf.
48. McComsey G.A., O’Riordan M., Hazen S.L. et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children // *AIDS*. 2007. Vol. 21, No. 8. P. 921–927. doi: 10.1097/QAD.0b013e328133f29c.
49. Kanmogne G.D. HIV Infection, Antiretroviral Drugs, and the Vascular Endothelium. MDPI and ACS Style. *Cells*. 2024. Vol. 13. P. 672. <https://doi.org/10.3390/cells13080672>.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон*. Вклад в сбор данных — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон*. Вклад в анализ данных и выводы — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон, В. Я. Розенберг*. Вклад в подготовку рукописи — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон, В. Я. Розенберг*.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: gas-doc@mail.ru; ORCID 0000–0002–1159–0101; SPIN-код 3390–9457;

Ястребова Елена Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru; SPIN-код 3088–5654;

Гордон Евгения Олеговна — кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Свердловской области; 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, стр. 46; e-mail: gordonevgeniya@mail.ru; ORCID 0000–0002–4174–9144;

Розенберг Владимир Яковлевич — кандидат медицинских наук, главный врач федерального казенного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 196645, Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д. 3; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–4966–9691.