

УДК 616.053+616.9

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-40-49>

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© ¹Е. О. Гордон*, ^{2,3}Е. Б. Ястребова, ¹А. С. Подымова¹Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия³Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Инфицирование вирусом иммунодефицита человека может изменить свойства сосудов у детей и повлиять в будущем на риск сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день доля влияния непосредственно как ВИЧ-инфекции, так и антиретровирусной терапии в эти изменения у детей неизвестна.

Цель исследования. Оценить нежелательные явления, в том числе метаболические нарушения (дислипидемии) на фоне антиретровирусной терапии, определить связь между метаболическими нарушениями и повреждением интимы сосудов у детей, получающих антиретровирусную терапию (АРТ).

Материалы и методы. Исследование нежелательных явлений носило проспективно-ретроспективный характер. В ходе проводимого исследования оценивались биохимические показатели в зависимости от схемы лечения, рассчитывали индекс атерогенности, а также частоту встречаемости дислипидемии у детей. Помимо стандартных обследований у детей, получающих АРТ, исследовали наличие инсулинорезистентности (с использованием индекса НОМА-IR), а из инструментальных исследований проведена УЗДГ сосудов головы и шеи.

Результаты и их обсуждение. Среди детей, получающих АРТ на основе ИП, отмечаются более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получающими АРТ на основе ННИОТ, так и с детьми, не получающими АРТ. Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был достоверно выше по сравнению с группой детей без АРТ. Показатели тКИМ были выше у детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, по сравнению с группой детей, получающих лечение на основе ИП, а проведенный корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель тКИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ.

Заключение. При позднем начале антиретровирусной терапии отмечаются изменения комплекса интима-медиа сосудов, что может свидетельствовать о вазопротективном эффекте терапии. Вследствие прямого действия ВИЧ на повреждение интимы сосудов рекомендовано начинать лечение ВИЧ-инфекции у детей сразу после установления диагноза, а у детей с поздним началом АРТ и развитием дислипидемии как дополнительное обследование можно рекомендовать проведение УЗДГ с определением тКИМ.

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

*Контакт: Гордон Евгения Олеговна, gordonevgeniya@mail.ru

ADVERSE EVENTS UNDERLYING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

© ¹Е. О. Gordon*, ^{2,3}Е. B. Yastrebova, ¹А. S. Podymova¹Regional Center for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia³St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Introduction. Human immunodeficiency virus infection can alter properties of blood vessels in children and increase the risk of development of cardiovascular diseases in the future. Today the actual contribution of the effects of both HIV infection and antiretroviral therapy into such changes remains unknown.

Objective. We seek to assess adverse events, including metabolic disorders (dyslipidemias), underlying antiretroviral therapy, and to determine the relation between metabolic disorders and intima injury in children receiving antiretroviral therapy (ART).

Materials and methods. The adverse events were investigated within the framework of a prospective and retrospective study. The study included evaluation of biochemical parameters in relation to the therapeutic regimen; calculation of atherogenic index of plasma; and determination of incidence of dyslipidemia in children. In addition to standard tests, children on ART were evaluated for insulin resistance (using HOMA-IR) and submitted to diagnostic imaging including Doppler ultrasonography of brachiocephalic arteries and veins.

Results. Children on protease inhibitor-based ART have higher total cholesterol, LDL and triglyceride levels in comparison to both children on NNRTI-based ART and children who do not receive ART. LDL levels in children on long-term ART remained within the tolerance range and were clearly higher than those in children who did not receive ART. Carotid IMT was higher in children on NNRTI-based ART in comparison to those who received protease inhibitor-based therapy; and the correlation analysis conducted revealed positive correlation between the age and carotid IMT: The later ART was prescribed, the greater IMT was, which most likely was attributable to HIV effects.

Conclusion. Prescription of antiretroviral therapy at an older age results in changes in the intima-media complex, which may give evidence to vasoprotective effects of the therapy. Since HIV is directly involved in causing injury to the intima, it is advisable to start managing HIV infection in children as soon as they are diagnosed with the infection; and children to whom ART is prescribed at an older age and who develop dyslipidemia should be additionally evaluated by medical imaging with Doppler ultrasonography with carotid IMT measurement.

Keywords: antiretroviral therapy, HIV infection, children, dyslipidemia

*Contact: Evgenia O. Gordon, gordonevgeniya@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-40-49>

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

For citation: 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. P. 40–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-40-49>

Введение. ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем здравоохранения: с начала эпидемии 76 млн человек были инфицированы ВИЧ, на сегодняшний день этот вирус унес почти 33 млн человеческих жизней¹ [1].

С началом применения антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфекция стала хроническим заболеванием. При использовании АРТ, с одной стороны, повышается как продолжительность, так и качество жизни людей, живущих с ВИЧ, а с другой — появляются нежелательные явления, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у детей, когда они станут взрослыми. Четкой классификации нежелательных явлений на фоне АРТ нет, чаще их подразделяют в зависимости от пораженного органа или системы² [2].

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека может изменить свойства сосудов у детей и повлиять в будущем на риск ССЗ. На сегодняшний день доля влияния непосредственно как ВИЧ-инфекции, так и АРТ на эти изменения у детей неизвестна. ВИЧ-инфицированные взрослые подвержены более высокому риску ранних сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, чем население в целом, как из-за самой ВИЧ-инфекции, так и в связи с применением АРТ [3, 4]. В последние годы накопилось все больше свидетельств о повышенном риске ССЗ у ВИЧ-инфицированных детей и подростков в связи с распространенностью липодистрофии, дислипидемии, инсулинорезистентности [5, 6]. Дети, инфицированные ВИЧ перинатально, имеют более выраженные показатели эндотелиальной дисфункции и активации иммунной системы

¹ <https://www.who.int/gho/hiv/en/>, дата обращения 16.02.2022.

² <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/PediatricGuidelines003626.pdf>, дата обращения 01.03.2022.

по сравнению с детьми, которые инфицировались парентеральным или половым путем [7].

Нарушение липидного обмена при ВИЧ-инфекции наблюдали еще до появления АРТ, при этом отмечали характерные изменения в виде гипертриглицеридемии, повышения уровня липопротеинов очень низкой плотности, снижение уровня липопротеинов высокой плотности [8, 9].

Метаболические нарушения у детей, как и у взрослых, связывают с препаратами из группы ингибиторов протеазы (ИП), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Большинство проведенных исследований основную роль в развитии метаболических нарушениях отдают именно препаратам из группы ИП, особенно с использованием в качестве бустера ритонавира [10–12], но уже накопились данные, что и препараты других групп, такие как ННИОТ [13], а также НИОТ [14] вызывают метаболические нарушения у детей. В то же время отмечается положительная динамика при переходе с ИП на ННИОТ с целью коррекции метаболических нарушений, в частности на невирапин [15] и эфавиренз [16], а также на ингибиторы интегразы (ИИ) [17].

Увеличение толщины комплекса интима–медиа (тКИМ) в настоящее время является маркером атеросклероза у взрослых [18, 19], но также активно используется для диагностики в кардиологии у детей [20, 21].

Ряд исследований показал более высокие уровни тКИМ на сонной артерии у ВИЧ-инфицированных детей, по сравнению со здоровыми детьми [22–24], в том числе более высокие значения тКИМ были связаны не только с ВИЧ-инфекцией, но и с большей продолжительностью лечения [25], а дети, получающие ИП, имели более высокий уровень тКИМ по сравнению как с детьми, получавшими АРТ без ИП, так и с детьми, не получавшими АРТ [26].

Другое исследование оценивало динамические изменения тКИМ через 48 недель наблюдения среди ВИЧ-инфицированных детей и показало, что ВИЧ-инфицированные дети подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, но контроль липидов, восстановление иммунитета и подавление вируса при непрерывной антиретровирусной терапии могут снизить риски ССЗ [27].

Оценка метаболических изменений именно у детей может быть полезна для определения специфических эффектов непосредственно от АРТ, потому что у детей меньше психосоциальных факторов

(курение, алкоголь, ожирение), которые могут независимо влиять на метаболические результаты.

Цель. Оценить нежелательные явления, в том числе метаболические нарушения (дислипидемии) на фоне антиретровирусной терапии, определить связь между метаболическими нарушениями и повреждением интимы сосудов у детей, получающих АРТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось в период с 2015 по 2020 г. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» города Екатеринбурга (ГБУЗ СО «ОЦ СПИД»).

Общая характеристика и особенности ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области проведены за весь период наблюдения на диспансерной группе детей, которая составила 1184 ребенка. Проведен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей от 0 до 18 лет, получающих АРТ и состоящих на учете в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» на 01.01.2020 г. Линии, схемы АРТ анализировались за период с 2001 по 2019 г., эффективность АРТ — с 2010 по 2019 г. Исследование нежелательных явлений носило проспективно-ретроспективный характер. В ходе проводимого исследования оценивались клинические, вирусологические, иммунологические, биохимические параметры с интервалом в 3 месяца. Среди биохимических показателей оценивали: уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, креатинина, амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), рассчитывали индекс атерогенности (ИА), а также частоту встречаемости дислипидемии у детей. В исследование были включены 435 детей, из них 343 ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 0 до 18 лет (235 детей получали АРТ и 108 детей с ВИЧ-инфекцией без АРТ) и 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Основной путь инфицирования — перинатальный (95,6%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных детей составил $10,6 \pm 4,5$ года, из них мальчики — 41,1% (141 ребенок) и девочки — 58,9% (202 ребенка). Средний возраст детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции составил $1,7 \pm 0,03$ года, из них мальчики — 54,3% (50 детей) и девочки — 45,7% (42 детей).

ВИЧ-инфицированные дети распределились по стадиям (в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции, 2006) следующим образом: 2А/2Б — 3 ребенка (0,9%), 3 — 171 (49,9%) ребенок, 4А — 121 (35,3%) ребенок, 4Б — 38 (11,1%) детей, 4В — 10 (2,9%) детей.

На момент включения в исследование все пациенты с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ, находились в клиничко-лабораторной ремиссии. В схему АРТ включали два НИОТ в сочетании с одним ИП — 167 (71%) детей или ННИОТ — 68 (29%) детей. Общая продолжительность АРТ у ВИЧ-инфицированных детей в среднем составила $8,6 \pm 3,7$ года.

С целью изучения влияния АРТ на изменение биохимических показателей 343 ребенка с ВИЧ-инфекцией, включенные в исследование, были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 167 детей, получающих АРТ на основе ИП, во 2-ю группу вошли 68 детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, в 3 группу вошли 108 детей, не получающих 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 1-й группе в качестве ИП в 95,2% (159 человек) случаев применялся лопинавир/ритонавир, в 4,8% (8 человек) фосампренавир с ритонавиром и продолжительность приема третьего компонента в 1-й группе (ИП) составила $8,2 \pm 3,3$ года. Во 2-й группе среди ННИОТ невирапин составил 79%, эфавиренз — 21% соответственно и продолжительность приема третьего компонента во 2-й группе (ННИОТ) — $6,5 \pm 3,1$ года. Одной из важных характеристик АРТ является возраст начала АРТ. Среди детей 1-й группы возраст начала лечения составил $25,5 \pm 25,4$ мес, во 2-й группе — $43,6 \pm 39,9$ мес. Для детей первого года жизни характерны высокие уровни РНК ВИЧ, поэтому с целью более быстрого подавления репликации ВИЧ препаратом выбора являются препараты из группы ИП. Этим объясняется более раннее назначение АРТ у детей 1-й группы. Соответственно, 1-я и 2-я группы различались по длительности АРТ, длительности применения 3-го компонента и возрасту начала АРТ. Корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от возраста, длительности лечения и изменениями липидного спектра. Зависимость от пола и изменениями липидного спектра не выявлена.

Помимо стандартных обследований у детей, получающих АРТ, исследовали наличие инсулинорезистентности (использовали индекс НОМА-IR). Определение индекса НОМА-IR было проведено

как среди детей, получающих схемы на основе ИП (20 детей), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (10 детей). Из инструментальных исследований проведена УЗДГ сосудов головы и шеи. УЗДГ была проведена также среди детей, получающих схемы на основе ИП (63 ребенка), и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (13 детей). В связи с отсутствием в РФ единых рекомендаций по нормам тКИМ у детей, в нашей работе для сравнения мы использовали референсные значения тКИМ на общей сонной артерии (ОСА), представленные в зарубежном исследовании [28] с использованием перцентильных таблиц.

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

С целью определения влияния АРТ на биохимические параметры у детей при условии начала лечения с первого года жизни, было выделено три подгруппы. Дети с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ с первого года жизни на основе ИП составили 1-ю подгруппу, на основе ННИОТ — 2-ю подгруппу, дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена, — 3-ю подгруппу.

В Российской Федерации нет четких нормативных показателей липидного обмена у детей. С целью определения нормативных показателей для оценки липидного профиля у детей в нашей работе мы пользовались классификацией NCEP [29], а также показателями, разработанными на базе Детской городской клинической больницы № 11 г. Екатеринбурга [30].

Статистический анализ полученных результатов анализировался с применением программы STATISTICA 10. Вычислялись выборочные средние, стандартные отклонения, стандартные ошибки и границы доверительного интервала. Кроме этого, вычислялись медианы и границы квартилей. Значимость различия средних оценивалась с помощью t-теста. Критический уровень значимости ($p_{кр}$) во всех сравнениях был выбран до начала исследования и равнялся 0,05. Если число групп было больше двух, применялась поправка Бонферрони, то есть в каждом сравнении критический уровень значимости уменьшался по формуле: $p_{кр} = 0,05/k$, где k — число попарных сравнений.

Если изменения показателей исследовались у одних и тех же пациентов в динамике при изменении

лечения, то уровень значимости оценивался с помощью t-теста для зависимых выборок. Доверительный интервал в этих случаях указывался как доверительный интервал разности между измерениями.

Для оценки линейных связей использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Для категориальных признаков значимость различия частот в группах проверялась с помощью критерия χ^2 , вычисляемого на таблицах сопряженности.

Результаты и их обсуждение. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Свердловской области имеет ряд особенностей. С целью детального изучения причин инфицирования детей ВИЧ проведен анализ 779 случаев перинатальной ВИЧ-инфекции за 12 лет. Основными причинами инфицирования ВИЧ детей явились пребывание женщины в «серонегативном окне» и грудное вскармливание (26,7%), отсутствие полноценного пренатального наблюдения ВИЧ-инфицированной беременной женщины как на этапе женской консультации, так

и на этапе родов, таким как тяжелые, затяжные или повторные пневмонии, тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, наибольшую долю составляют дети первого года жизни (64,2%).

На 01.01.2020 г. из 1014 ВИЧ-инфицированных детей, состоящих на учете, получали АРТ 948 детей, из них основная доля детей получают первую схему — 531 ребенок (56%), остальные — 417 (44%) 2, 3 и более схемы АРТ.

Основными причинами смены АРТ явились (табл. 1): нежелательные явления (28,4%), появление резистентных штаммов ВИЧ (18,6%), оптимизация/упрощение схемы лечения (17,8%). Смена схемы АРТ по причине отсутствия препаратов хоть и составила 28,3%, но в основном была связана с постепенным снятием препаратов с производства и переходом на более современные и безопасные АРВП (нелфинавир, детская форма фосампренавира, диданозин, ставудин).

Основные причины смены антиретровирусной терапии у детей, n=417

Таблица 1

Main reasons for changing antiretroviral therapy in children, n=417

Table 1

Причина	Количество смен АРТ, абс. (%)		
Нежелательные явления	182 (28,4%)		
Вирусологическая неэффективность	119 (18,6%)	Подтвержденная тестом	83 (69,7%)
		Без теста	36 (30,3%)
Оптимизация/упрощение	114 (17,8%)		
Другие причины:			
Отсутствие препарата	181 (28,3%)		
Отказ/снят с АРТ по решению ВК	24 (3,8%)		
Отказ от компонента схемы (непереносимость органолептических свойств препарата)	11 (1,7%)		
Взаимодействие с другими препаратами	9 (1,4%)		
Итого	640		

и у инфекциониста (21,2%), низкая приверженность к АРТ (20%).

Ежегодно продолжают выявляться дети по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям. За весь период наблюдения из 1184 детей по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям выявлен каждый четвертый ребенок (266 детей — 22,5%). Основной путь инфицирования — перинатальный (86,8%), но у части детей, по итогам эпидемиологического расследования, установлен путь передача ВИЧ посредством парентеральных контактов в быту. Среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявленных по клиническим показа-

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

С целью изучения влияния АРТ на изменение биохимических показателей, дети с ВИЧ-инфекцией (343 ребенка), были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 167 детей, получающих АРТ на основе ИП, во 2-ю группу — 68 детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, в 3-ю группу — 108 детей, не получающих АРТ (табл. 2).

Таким образом, у детей, получающих АРТ на основе ИП, отмечаются более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получающими АРТ на основе ННИОТ, так и с детьми, не получающими АРТ. Дети, получающие

разработанными на базе Детской городской клинической больницы № 11 г. Екатеринбурга [30].

Из дислипидемий среди всех ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречается гипертриглицеридемия (50,2%). На фоне АРТ дислипидемия

Показатели биохимического анализа крови у ВИЧ-инфицированных детей (основные группы), n=343

Table 2

Indicators of biochemical analysis of blood in HIV-infected children (main groups), n=343

Показатель	1-я группа (ИП) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	2-я группа (ННИОТ) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	3-я группа (без АРТ) M±m (ДИ) Me (LQ-UQ)	p
ОХ, ммоль/л	5,2±0,07 (5,0–5,3) 5,2 (4,5–5,7)	4,7±0,08 (4,6–4,9) 4,7 (4,3–5,0)	3,7±0,07 (3,5–3,8) 3,7 (3,2–4,0)	p ₁₂ =0,00075 p ₁₃ =2,98×10 ⁻³³ p ₂₃ =1,93×10 ⁻¹⁷
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,02 (1,3–1,4) 1,3 (1,2–1,4)	1,4±0,04 (1,3–1,5) 1,4 (1,2–1,6)	0,87±0,03 (0,8–0,9) 0,9 (0,7–1,0)	p ₁₂ =0,12 p ₁₃ =1,55×10 ⁻²³ p ₂₃ =2,03×10 ⁻¹⁶
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,06 (2,8–3,1) 2,9 (2,4–3,5)	2,4±0,06 (2,3–2,5) 2,4 (2,2–2,7)	2,1±0,09 (1,9–2,3) 2,0 (1,6–2,5)	p ₁₂ =1,55×10 ⁻⁷ p ₁₃ =1,89×10 ⁻¹² p ₂₃ =0,000828
ТГ, ммоль/л	1,6±0,04 (1,6–1,7) 1,5 (1,3–1,9)	1,0±0,06 (0,9–1,1) 0,8 (0,7–1,3)	1,0±0,05 (0,9–1,1) 0,9 (0,7–1,3)	p ₁₂ =1,11×10 ⁻¹⁵ p ₁₃ =3,33×10 ⁻¹⁵ p ₂₃ =0,975
ИА	2,9±0,06 (2,8–3,0) 2,8 (2,4–3,3)	2,5±0,09 (2,3–2,7) 2,3 (2,0–3,0)	3,4±0,21 (3,0–3,9) 3,1 (2,4–4,0)	p ₁₂ =0,000142 p ₁₃ =0,001309 p ₂₃ =0,000025

Примечание. В скобках приведены границы 95% доверительного интервала. ME медиана (LQ — граница нижнего квартиля UQ). Критический уровень значимости в каждом попарном сравнении принят равным или менее 0,017 согласно правилу Бонферрони.

Note. The boundaries of the 95% confidence interval are shown in parentheses. ME median (LQ is the boundary of the lower quartile UQ). The critical significance level in each pairwise comparison is assumed to be equal to or less than 0.017 according to the Bonferroni rule.

АРТ на основе ННИОТ, в сравнении с детьми, не получающими АРТ, имели достоверно более высокие уровни ОХ и ЛПНП, при этом достоверных различий в показателях ТГ не получено.

Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был достоверно выше по сравнению с группой детей без АРТ, что является важным показателем для профилактики атерогенных нарушений у детей.

Индекс атерогенности (рисунок) среди детей, получающих АРТ, оказался достоверно выше у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой (p<0,001), в то же время среди ВИЧ-инфицированных детей без АРТ он превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение (p<0,001).

Частота встречаемости метаболических нарушений у детей на фоне АРТ, по данным различных исследований неоднозначна. Для оценки липидного профиля у детей в нашей работе мы пользовались классификацией NCEP [29], а также показателями,

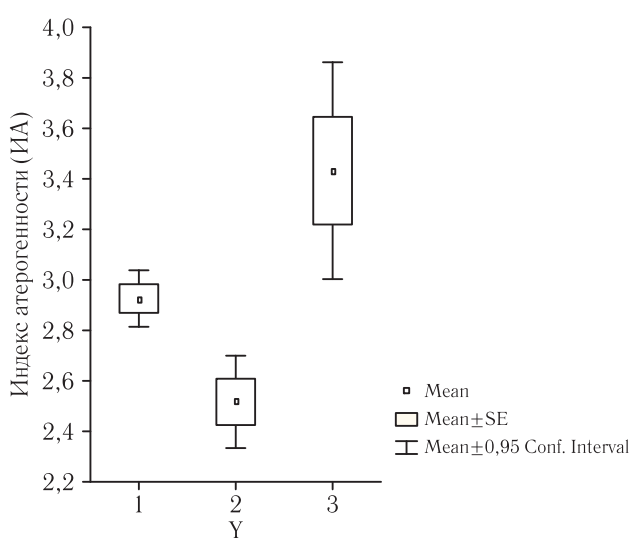


Рисунок. Показатель индекса атерогенности у детей основных трех групп

Figure. The index of atherogenicity in children of the main three groups

за счет гиперхолестеринемии наблюдается чаще (p<0,001) независимо от схемы лечения (54,4% среди детей 1-й группы и 19,3% среди детей 2-й

группы по сравнению с 2,9% среди детей 3-й группы), а дислипидемия за счет повышения ЛПНП и триглицеридов только в группе детей, получающих АРТ на основе ИП, по сравнению с детьми, получающими ННИОТ и не получающими лечение ($p < 0,001$). При этом наиболее часто ($p < 0,001$) снижение уровня ЛПВП наблюдается у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих АРТ, что, возможно, связано с непосредственным воздействием ВИЧ.

С целью определения влияния АРТ на биохимические параметры у детей при условии начала лечения с первого года жизни, было выделено три подгруппы. Дети с ВИЧ-инфекцией, получающие АРТ с первого года жизни на основе ИП, составили 1-ю подгруппу (53 ребенка), на основе ННИОТ — 2-ю подгруппу (15 детей). Биохимические параметры оценивали с начала приема АРТ до 2 лет жизни. В качестве группы сравнения были определены биохимические показатели у детей с перинатальным контактом по ВИЧ в возрасте до 2 лет, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена — 3-я подгруппа (92 ребенка).

Дети, получающие АРТ, уже в раннем возрасте имеют более высокие показатели ОХ ($r_{13} = 0,000009$; $r_{23} = 0,016$), ТГ ($r_{13} = 6,99 \times 10^{-18}$; $r_{23} = 0,012$) по сравнению со здоровыми детьми. Индекс атерогенности оказался достоверно выше только у детей 1-й подгруппы по сравнению с 3-й подгруппой ($p < 0,001$). Достоверной разницы показателей ЛПНП, ЛПВП не получено.

С целью изучения показателей липидного обмена у детей при изменении схемы лечения, проанализирована динамика данных показателей у 25 детей, которым в связи с развитием нежелательных явлений (дислипидемии) было проведено переключение с ИП на ИИ. Общая продолжительность АРТ составила $9,2 \pm 3,4$ года, длительность приема ИП составила $7,6 \pm 2,7$ года, а длительность приема ИИ — $1,7 \pm 1,7$ года.

При переключении детей с ИП на схемы на основе ИИ наблюдается снижение ОХ, ЛПНП, ТГ и ИА ($p < 0,001$). Уровень ЛПВП у детей, получающих АРТ на основе ИП, после переключения на ИИ также оставался в пределах нормы и достоверно не изменялся.

УЗДГ была проведена как среди детей, получающих схемы на основе ИП (63 ребенка), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (13 детей). Из них на момент проведения УЗДГ возраст детей, получающих ИП, составил $12,3 \pm 3,5$ года и длительность лечения — $9,7 \pm 3,1$ года, среди

детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил $13,8 \pm 2,9$ года, а длительность лечения — $7,2 \pm 2,4$ года.

Показатели тКИМ были выше ($p = 0,04$) у детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, по сравнению с группой детей, получающих лечение на основе ИП, несмотря на более высокие показатели ЛПНП ($p = 0,015$) и ТГ ($p = 0,0009$) в группе детей, получающих ИП. Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от пола, длительности лечения и тКИМ, но выявил положительную корреляцию $0,33$ ($p = 0,004$) между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель тКИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ и доказывает вазопротективный эффект АРТ.

В соответствии с перцентильными таблицами в зависимости от возраста тКИМ у детей обеих групп увеличена и значения располагаются более 95 перцентиля ($0,48 \pm 0,008$ мм среди детей, получающих ИП, $0,51 \pm 0,019$ мм среди детей, получающих ННИОТ).

Определение индекса НОМА-IR также было проведено как среди детей, получающих схемы на основе ИП (20 детей), так и среди детей, получающих схемы на основе ННИОТ (10 детей). Возраст детей, получающих ИП, составил $10,8 \pm 3,7$ года и длительность лечения — $9,7 \pm 3,2$ года, среди детей, получающих ННИОТ, возраст детей составил $13,2 \pm 3,1$ года, а длительность лечения — $9,0 \pm 3,2$ года.

В нашем исследовании не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ ($p = 0,2$). Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от длительности и возраста начала лечения и индексом НОМА-IR, но выявил положительную корреляцию $0,397$ ($p = 0,03$) между возрастом на момент обследования и индексом НОМА-IR: с увеличением возраста детей показатель НОМА-IR повышается, независимо от наличия АРТ. Зависимости от пола индекса НОМА-IR также не выявлено ($\chi^2 = 1,67$, $p = 0,2$).

Заключение. В современных условиях эпидемии ВИЧ-инфекции основными причинами передачи вируса от матери ребенку являются грудное вскармливание детей при наличии «серонегативного окна» у женщин в период беременности (26,7%), отсутствие пренатального наблюдения (21,1%), низкая приверженность к АРТ (20,0%). Среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявленных по клиническим

показаниям, наибольшую долю составили дети первого года жизни (64,2%). С увеличением количества женщин, вовлекаемых в эпидемиологический процесс, увеличивается число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, поэтому детальный анализ причин инфицирования детей на уровне каждого субъекта РФ будет полезен для последующей разработки мер по их устранению (в том числе обследование полового партнера беременной женщины и наблюдения контактной с ВИЧ-инфицированным партнером беременной).

Не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ. У детей с ВИЧ-инфекцией, получающих схему АРТ на основе ИП, отмечались более высокие показатели общего холестерина и атерогенных фракций по сравнению с детьми, получающими схемы АРТ на основе ННИОТ и не получающими лечение. Индекс атерогенности среди детей, получающих АРТ, оказался достоверно выше у детей, получающих ИП, по сравнению с группой детей, получающих ННИОТ, в то же время среди ВИЧ-

инфицированных детей без АРТ он превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение независимо от схемы АРТ. При позднем начале антиретровирусной терапии отмечаются изменения комплекса интима-медиа сосудов, что может свидетельствовать о вазопротективном эффекте терапии.

На фоне АРТ у детей наблюдаются нежелательные явления, в том числе и метаболические нарушения (дислипидемии), а по мере взросления ребенка с появлением модифицируемых факторов (курение, малоподвижный образ жизни и др.), повышающих риск развития ССЗ, необходима своевременная коррекция лечения, что позволит снизить риск развития ССЗ и цереброваскулярных нарушений во взрослом возрасте.

Вследствие прямого действия ВИЧ на повреждение интимы сосудов рекомендовано начинать лечение ВИЧ-инфекции у детей сразу после установления диагноза, а у детей с поздним началом АРТ и развитием дислипидемии как дополнительное обследование можно рекомендовать проведение УЗДГ с определением тКИМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронин Е.Е., Латышева И.Б. Об итогах службы по профилактике и борьбе со СПИДом в Российской Федерации // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 4 (187). С. 5–6. [Voronin E.E., Latysheva I.B. About the results of the Service for the prevention and control of AIDS in the Russian Federation. *Ural Medical Journal*, 2020, No. 4 (187), pp. 5–6 (In Russ.)]. doi: 10.25694/URMJ.2020.04.35.
2. *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*. Edited by: prof. N. A. Belyakov, prof. A. G. Rakhmanova. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2010, 752 p. (In Russ.)].
3. Бартлет Дж., Галлант Дж., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: Р. Валент, 2012. 527 с. [Bartlett J., Gallant J., Pham P. *Clinical aspects of HIV infection*. Moscow: Publishing house R. Valent, 2012, 527 p. (In Russ.)].
4. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. 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.
5. Geffner M.E., Patel K., Miller T.L., Hazra R., Silio M., Van Dyke R.B., Borkowsky W., Worrell C., DiMeglio L.A., Jacobson, D.L., Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) // *Hormone Research in Paediatrics*. 2011. Vol. 76, No. 6. P. 386–391. doi: 10.1159/000332957.
6. Jacobson D.L., Patel K., Siberry G.K., Van Dyke R.B., DiMeglio L.A., Geffner M.E., Chen J.S., McFarland E.J., Borkowsky W., Silio M., Fielding R.A., Siminski S., and Miller T.L. for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Body fat distribution in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children in the era of highly active antiretroviral therapy: outcomes from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011. Vol. 94, No. 6. P. 1485–1495. doi: 10.3945/ajcn.111.020271.
7. Dirajlal-Fargo S., Sattar A., Kulkarni M., Bowman E., Funderburg N., McComsey G.A. HIV-positive youth who are perinatally infected have impaired endothelial function // *AIDS*. 2017. Vol. 31, No. 14. P. 1917–1924. doi: 10.1097/QAD.0000000000001556.
8. El-Sadr W.M., Mullin C.M., Carr A. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort // *HIV Medicine*. 2005. Vol. 6, No. 2. P. 114–121. doi: 10.1111/j.1468–1293.2005.00273.x.
9. Feingold K., Krauss R., Pang M. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993. Vol. 76, No. 6. P. 1423–1427. doi: 10.1210/jcem.76.6.8501146.

10. 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.
11. Dapena M., Jiménez B., Noguera-Julian A., Soler-Palacín P., Fortuny C., Lahoz R., Aracil F.J., Figueras C., de José M.I. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 25, No. 5–6. P. 529–535. doi: 10.1515/jpem-2012-0005.
12. Dzwonek A.B., Lawson M.S., Cole T.J., Novelli V. Body Fat Changes and Lipodystrophy in HIV-infected Children: Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy // *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006. Vol. 43, No. 1. P. 121–123. doi: 10.1097/01.qai.0000230523.94588.85.
13. Aldrovandi G.M., Lindsey J.C., Jacobson D.L., Zadzilka A., Sheeran E., Moya J., Borum P., Meyer WA 3rd., Hardin D.S., Mulligan K., Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 team. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth // *AIDS*. 2009. Vol. 23, No. 6. P. 661–672. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283269dfb.
14. Musiime V. Anthropometric measurements and lipid profiles to detect early lipodystrophy in antiretroviral therapy experienced HIV-infected children in the CHAPAS-3 trial // *Antiviral therapy*. 2014. Vol. 19, No. 3. P. 269–276. doi: 10.3851/IMP2695.
15. Arpadi S., Shiao S., Strehlau R., Martens L., Patel F., Coovadia A., Abrams E.J., Kuhn L. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy // *Archives of Disease in Childhood*. 2013. Vol. 98, No. 4. P. 258–264. doi: 10.1136/archdischild-2012-302633.
16. Fabiano V., Giacomet V., Viganò A., Bedogni G., Stucchi S., Cococcioni L., Mora S., Zuccotti G.V. Long-term body composition and metabolic changes in HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitors to efavirenz // *European Journal of Pediatrics*. 2013. Vol. 172, No. 8. P. 1089–1096. doi: 10.1007/s00431-013-2018-3.
17. Самарина А.В., Дылдина Н.С., Фертих Е.К., Ястребова Е.Б., Абрамова И.А., Гусев Д.А. Коррекция нарушений липидного обмена у детей на фоне АРТ с применением ингибитора интегразы // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, № 3. С. 63–70. [Samarina A.V., Dyldina N.S., Fertikh E.K., Yastrebova E.B., Abramova I.A., Gusev D.A. Lipid abnormality correction by integrase inhibitor among children taking Art. *Journal Infectology*, 2019, Vol. 11, No. 3, pp. 63–70 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-63-68.
18. 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.
19. Steinf D.C., Kaufmann B.A. Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16, No. 5. P. 9749–9769. doi: 10.3390/ijms16059749.
20. Лебедев А.В., Малавская С.И., Соболева Е.В. Толщина комплекса интима–медиа у детей и подростков с высоким нормальным артериальным давлением // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2014. Т. 16, № 1. С. 22–23. [Lebedev A.V., Malyavskaya S.I., Soboleva E.V. The intima-media thickness in children and adolescents with high normal blood pressure. *The Journal of Scientific Articles «Health & education millennium»*, 2014, Vol. 16, No.1, pp. 22–23 (In Russ.)].
21. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Сластикова 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. Evaluation 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.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154.
22. Giuliano Ide C., de Freitas S.F., de Souza M., Caramelli B. Subclinic 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.0b013e3282f6dfb.
23. McComsey G.A., O’Riordan M., Hazen S.L., El-Bejjani D., Bhatt S., Brennan M.L., Storer N., Adell J., Nakamoto D.A., Dogra V. 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.
24. Sainz T. Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: the CaroVIH Study // *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014. Vol. 65, No. 1. P. 42–44. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182a9466a.
25. Viganò A., Bedogni G., Cerini C., Meroni L., Giacomet V., Stucchi S., Fabiano V., Coletto S., Catalano M., Minola M., Zuccotti G.V. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults // *Current HIV Research*. 2010. Vol. 8, No. 5. P. 411–417. doi: 10.2174/157016210791330419.
26. Chanthong P., Lapphra K., Saihongthong S., Sricharoenchai S., Wittawatmongkol O., Phongsamart W., Rungmaitree S., Kongstan N., Chokephaibulkit K. Echocardiography and carotid intima-media thickness among asymptomatic HIV-infected adolescents in Thailand // *AIDS*. 2014. Vol. 28, No. 14. P. 2071–2079. doi: 10.1097/QAD.0000000000000376.

27. Ross A.C., Storer N., O'Riordan M.A., Dogra V., McComsey G.A. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010. Vol. 29, No. 7. P. 634–638. doi: 10.1097/inf.0b013e3181d770c4.
28. Doyon A. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions // *Hypertension*. 2013. Vol. 62, No. 3. P. 550–556. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297.
29. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents // *Pediatrics*. 1992. Vol. 89, No. 3. P. 495–501.
30. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль» // *Вопросы современной педиатрии*. 2018. Т. 17, № 4. С. 307–315. [Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study. *Current Pediatrics*, 2018, Vol. 17, No. 4, pp. 307–315 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 19.06.2022 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Е. О. Гордон, Е. Б. Ястребова, А. С. Подымова. Вклад в сбор данных — Е. О. Гордон, А. С. Подымова. Вклад в анализ данных и выводы — Е. О. Гордон, Е. Б. Ястребова. Вклад в подготовку рукописи — Е. О. Гордон, Е. Б. Ястребова.

Сведения об авторах:

Гордон Евгения Олеговна — врач-инфекционист ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»; 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, стр. 46; e-mail: gordonevgeniya@mail.ru; ORCID 0000–0002–4174–9144;

Ястребова Елена Борисовна — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, кор. 4; ведущий научный сотрудник ФБУН «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;

Подымова Анжелика Сергеевна — д.м.н., главный врач ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»; 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, стр. 46; e-mail: glvrach@livehiv.ru. ORCID 0000–0003–2523–3794.