© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-151-158
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-151-158

А.И. Мазус[1], М.В. Нагибина[2], А.С. Вербилова[1], Т.П. Бессараб[1], Е.М. Серебряков[1], Д.Р. Набиуллина[1], Т.Р. Халилулин[1], А.Я. Ольшанский[1], М.Д. Гейне[1], М.Н. Львова[1], А.В. Патран[1]

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

[1]Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД ДЗМ, [2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

Современные подходы к диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков имеют ряд особенностей. Статья посвящена основным диагностическим аспектам выявления ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами (детей с неокончательным тестом на ВИЧ и детей, инфицированных ВИЧ во время беременности или родов), а также детей, которые инфицированы другими путями (парентеральный, половой). Лечение ВИЧ-инфекции в практике педиатра имеет ряд отличительных черт по сравнению с терапией взрослых больных ВИЧ-инфекцией, так как спектр антиретровирусных препаратов очень ограничен из-за того, что не все препараты разрешены к применению до 12–18 лет, а также у детей раннего возраста возможен прием лекарственных препаратов только в жидких формах. В статье приведена сравнительная характеристика международных клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции у детей, на примере опыта Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, показаны эффективность и безопасность современных схем антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: *дети, ВИЧ-инфекция, диагностика, антиретровирусная терапия, антиретровирусные препараты, международные клинические рекомендации.*

Цит.: *А.И. Мазус, М.В. Нагибина, А.С. Вербилова, Т.П. Бессараб, Е.М. Серебряков, Д.Р. Набиуллина, Т.Р. Халилулин, А.Я. Ольшанский, М.Д. Гейне, М.Н. Львова, А.В. Патран. Современные рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей и подростков. Педиатрия. 2019; 98 (1): 151–158.*

A.I. Mazus[1], M.V. Nagibina[2], A.S. Verbilova[1], T.P. Bessarab[1], E.M. Serebryakov[1], D.R. Nabiullina[1], T.R. Halilulin[1], A.Ya. Olshansky[1], M.D. Geine[1], M.N. Lvova[1], A.V. Patran[1]

CURRENT GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HIV INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

[1]Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS;
[2]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Modern approaches to the diagnostics and treatment of HIV infection in children and adolescents have a set of distinctions. The article deals with the main diagnostic aspects of HIV infection detection in children born to HIV-infected women (children with a non-final HIV test and children

Контактная информация:
Мазус Алексей Израилевич – д.м.н., руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД ДЗМ, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗМ
Адрес: Россия, 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15/ 5
Тел.: (495) 365-21-52, **E-mail:** lettermazus@spid.ru
Статья поступила 21.12.18, принята к печати 21.01.19.

Contact Information:
Mazus Aleksey Izrailevich – MD., head of Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS, chief freelance specialist on the problems of diagnosing and treating HIV infection of Moscow Healthcare Department
Address: Russia, 105275, Moscow, 8th Sokolinoy Gory str., 15/5
Tel.: (495) 365-21-52, **E-mail:** lettermazus@spid.ru
Received on Dec. 21, 2018, submitted for publication on Jan. 21, 2019.

infected with HIV during pregnancy or delivery), as well as children who are infected in other ways (parenteral, sexual). Treatment of HIV infection in pediatric practice has a number of distinctive features compared to the treatment of adult HIV patients: spectrum of antiretroviral drugs is very limited due to the fact that not all drugs are allowed for use up to 12–18 years old, young children can take antirentrovirals only in liquid forms. The article presents a comparative description of international clinical guidelines for the treatment of HIV infection in children. Using the experience of the Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS, the effectiveness and safety of modern antiretroviral regimens has been demonstrated.

Keywords: *children, HIV infection, diagnosis, antiretroviral therapy, antiretroviral drugs, international clinical guidelines.*

Quote: *A.I. Mazus, M.V. Nagibina, A.S. Verbilova, T.P. Bessarab, E.M. Serebryakov, D.R. Nabiullina, T.R. Halilulin, A.Ya. Olshansky, M.D. Geine, M.N. Lvova, A.V. Patran. Current guidelines for diagnostics and treatment of HIV infection in children and adolescents. Pediatria. 2019; 98 (1): 151–158.*

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться глобальной проблемой современного здравоохранения. В 2017 г., по данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС), в мире насчитывалось около 36,9 млн больных ВИЧ-инфекцией, из них около 1,8 млн – дети в возрасте от 0 до 14 лет.

Число новых случаев ВИЧ-инфекции в 2017 г. составило около 1,8 млн, из которых 180 тыс – дети в возрасте от 0 до 14 лет. При этом охват детей в возрасте от 0 до 14 лет антиретровирусной терапией (АРТ) в мире ниже, чем среди лиц в возрасте от 15 лет и старше (52 и 59% соответственно) [1]. По данным ЦНИИОИЗ (ФГСН № 61), в 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1073 случая ВИЧ-инфекции среди детей в возрасте от 0 до 17 лет. Число детей, больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, по состоянию на 2017 г. составило 9778. Наибольшее количество детей, больных ВИЧ-инфекцией, проживает в трех федеральных округах – Приволжском, Уральском и Сибирском (23,8; 19,6 и 26,4% соответственно). В то же время растет охват АРТ детей в Российской Федерации, составляя на 2017 г. 91% (2016 г. – 87%, 2015 г. – 82%) [2]. Следует отметить, что проведение АРТ детям, больным ВИЧ-инфекцией, является отдельным разделом ВИЧ-медицины. Это объясняется как требованиями к формам выпуска лекарственных средств, продиктованными возрастными особенностями (сиропы, жевательные таблетки и др.), так и необходимостью в дальнейшем раннего начала лечения и пожизненного применения АРТ.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей имеет ряд особенностей и осуществляется путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований [3].

Более 90% случаев заражения детей ВИЧ-инфекцией происходит перинатальным путем от ВИЧ-инфицированной матери при отсутствии профилактики в период беременности и родов.

Тесты на антитела (АТ) к ВИЧ, а также новейшие методы экспресс-диагностики не используются для диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, до 18 месяцев жизни, поскольку в течение этого периода в сыворотке крови циркулируют материнские АТ к ВИЧ. Для диагностики ВИЧ-инфекции у детей данной возрастной группы необходимо использовать вирусологические исследования (ДНК/РНК ВИЧ), позволяющие выявить ВИЧ-инфицированных детей в периоде новорожденности [4].

Вирусологическое обследование (ПЦР РНК ВИЧ) выявляет внеклеточную вирусную РНК в плазме крови. Специфичность исследования составляет 100% при рождении, на 1-м, 3-м и 6-м месяцах жизни ребенка и сопоставима с ПЦР ДНК ВИЧ. Определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ в первые 7 дней жизни ребенка позволяет выявить 25–58% ВИЧ-инфицированных детей, в возрасте 1 мес – 89% и 90–100% – в возрасте 2–3 мес (аналогично результатам ПЦР ДНК ВИЧ).

Рекомендовано обследование на ДНК/РНК ВИЧ в следующие временные интервалы: не позднее 48 ч жизни ребенка (не исследовать пуповинную кровь!), 14–21-й дни жизни, 1–2 мес, в период от 4 до 6 мес.

ВО при рождении обязательно проводится новорожденным с высоким риском перинатального заражения ВИЧ-инфекцией: при отсутствии АРТ, при высокой вирусной нагрузке у матери во время беременности, при острой ВИЧ-инфекции у матери. При антенатальном инфицировании ВИЧ-инфекция выявляется в первые 48 ч жизни ребенка.

Диагностическая чувствительность вирусологического обследования на ВИЧ возрастает к 14-м дням жизни ребенка, в связи с этим обследование с 14-го по 21-й дни жизни способствует раннему выявлению ВИЧ-инфекции при интранатальном инфицировании, прекращению профилактики антиретровирусными препаратами (АРВП) и назначению АРТ. Для детей с высоким риском перинатального инфицирования ВИЧ рекомендовано вирусологическое обследование через 2–4 нед после прекращения профилактики в возрасте 8–10 нед. Профилактика может снизить чувствительность тестирования, в этом слу-

чае рекомендуется проводить ПЦР ВИЧ в возрасте 4–6 нед с дополнительным обследованием в 8–10 нед жизни ребенка.

Диагноз «ВИЧ-инфекция» новорожденному может быть установлен при получении двух положительных результатов исследования ДНК/РНК ВИЧ в двух различных образцах крови в возрасте до 18 мес жизни.

ВИЧ-инфекцию можно исключить: при двух и более отрицательных результатах исследований ДНК/РНК ВИЧ (в возрасте до 1 мес и >4 мес); при двух или более отрицательных результатах исследования на АТ к ВИЧ методом ИФА в возрасте от 6 мес при исключении грудного вскармливания.

У детей в возрасте от 12 до 18 мес, при предшествующих отрицательных результатах вирусологического обследования на ВИЧ, диагностическим признаком отсутствия ВИЧ-инфекции является постепенное исчезновение материнских АТ к ВИЧ. Дети в возрасте от 18 до 24 мес, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, могут иметь остаточные материнские АТ к ВИЧ. В этом случае подтверждение или исключение ВИЧ-инфекции у ребенка проводится вирусологическими методами исследования крови в более поздние сроки.

Диагностическое обследование на ВИЧ-инфекцию детей, не имевших перинатального контакта с ВИЧ, или детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, в возрасте от 24 мес жизни основано на выявлении АТ к ВИЧ. При подозрении на острую ВИЧ-инфекцию необходимо исследование крови на ДНК/РНК ВИЧ.

После подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо определить показания для начала АРТ. Целью АРТ являются подавление репликации ВИЧ при минимальном риске ранних и отдаленных побочных эффектов и возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ, сохранение или восстановление функций иммунной системы, предупреждение прогрессирования заболевания и развития оппортунистических инфекций, обеспечение нормального физического и психического развития ребенка, социальная адаптация ребенка и его семьи.

АРТ

В педиатрической практике для детей раннего возраста (до 3 лет) используются АРВП в форме сиропов и растворов для перорального применения. Такие формы могут быть использованы и для детей более старшего возраста, при невозможности применения таблетированных форм препаратов. Перевод с жидкой формы препарата на твердые рекомендован при способности ребенка принимать препарат в твердой форме в случае, если необходимая доза препарата соответствует дозе препарата в твердой лекарственной форме, не предполагающей ее деления на части. Использование жидкой лекарственной формы позволяет максимально точно соблюдать дозировку АРВП.

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции у детей используются следующие классы препаратов, зарегистрированные в Российской Федерации:

1) ингибиторы обратной транскриптазы действуют на ранней стадии репликации ВИЧ, препятствуя синтезу вирусной ДНК:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ): абакавир (ABC), диданозин (ddI), ламивудин (3TC), ставудин (d4T), зидовудин (ZDV), тенофовир (TDF), эмтрицитабин (FTC);
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ): эфавиренз (EFV), невирапин (NVP), этравирин (ETR), рилпивирин (RPV);

2) ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) действуют на поздней стадии репликации вируса, после интеграции вирусной ДНК в геном клетки: фосампренавир (FPV), индинавир (IDV), лопинавир/ритонавир (LPV/r), ритонавир (RTV), атазанавир (ATV), дарунавир (DRV);

3) ингибиторы слияния (фузии) ВИЧ (ИС) блокируют проникновение ВИЧ в клетку хозяина: энфувиртид;

4) ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ) предотвращают введение генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции: ралтегравир (RAL), долутегравир (DTG).

Фиксированная комбинация доз: зидовудин/ламивудин (AZT/3TC), абакавир/ламивудин (ABC/3TC), эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовир (FTC/RPV/TDF) [3].

Выбор схемы АРТ

Стандартные схемы первого и второго ряда должны состоять из двух НИОТ в сочетании ННИОТ или ИП/р. Схемы, содержащие ННИОТ или ИП/р в сочетании с двумя НИОТ, обладают одинаковой эффективностью. АРВП, назначенные ребенку, ранее не получавшему АРТ, составляют схему первого ряда. При неэффективности схемы первого ряда назначают схему второго, третьего ряда и далее.

Режим дозирования АРВП для детей

1. При назначении АРТ детям производится расчет разовой и суточной дозы для каждого препарата, в зависимости от веса или площади поверхности тела ребенка, в соответствии с инструкцией по применению препарата.

2. Фармацевтическая форма препарата (жидкая или твердая) выбирается с учетом возраста, веса ребенка, индивидуальных особенностей (умение глотать таблетку).

3. Дозы АРВП корректируются при изменении веса на 10%.

4. Прием препаратов должен происходить ежедневно, в одно и то же назначенное время для формирования приверженности к АРТ.

5. Для выявления возможных нежелательных явлений (НЯ) или аллергических реакций в начале лечения препараты АРТ с возможным одновременным приемом следует давать с раз-

Таблица 1

Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ (в соответствии с рекомендациями Педиатрической европейской сети по лечению ВИЧ/СПИД у детей, 2015)

Схемы АРТ	< 1 года	1–3 года	3–6 лет	6–12 лет	>12 лет
Предпочтительные препараты					
Третий компонент	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV/r EFV	ATV/r DRV/r EFV
НИОТ-основа	ABC или ZDV/3TC	ABC или ZDV/3TC	ABC/3TC	ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC
Альтернативные препараты					
Третий компонент	–	–	NVP DRV/r	NVP LPV/r DRV/r	NVP LPV/r RAL DTG
НИОТ-основа	ZDV/3TC	ZDV/3TC	ZDV/3TC TDF/3TC (FTC)	ZDV/3TC TDF/3TC (FTC)	ABC/3TC

ницей в 30 мин, постепенно сокращая временной интервал до нескольких мин.

6. Нельзя смешивать разные препараты в одной емкости.

Эффективность АРТ определяется готовностью пациента и его родственников к началу приема лекарственных препаратов. Врач-педиатр центра профилактики и борьбы со СПИД должен подробно разъяснить родственникам пациента необходимость терапии при ВИЧ-инфекции, возможные последствия в случае отказа, непрерывность лечения, осложнения в случае отмены препаратов АРТ, возможные побочные явления АРТ. Следует подчеркнуть, что после проведения консультирования законный представитель несовершеннолетнего до 15 лет подписывает информированное согласия на начало АРТ у ребенка. По достижению 15 лет подросток имеет право подписывать информированное согласие самостоятельно.

После подписания информированного согласия на АРТ врач-педиатр обязан подробно разъяснить: режим дозирования препаратов, связь с приемом пищи и жидкостей; применение разных лекарственных форм препаратов в зависимости от возраста ребенка; необходимость пересчета доз препаратов АРТ при изменении веса и роста ребенка; необходимость диспансерного наблюдения и лабораторного обследования в плановом порядке или по показаниям; условия хранения препаратов.

Медицинское обследование пациента перед началом АРТ

Каждый ВИЧ-инфицированный ребенок перед началом АРТ должен пройти клиническое и лабораторное обследование. При клиническом обследовании особое внимание нужно уделить подробному сбору анамнеза: уточнить, какие АРВП ребенок получал с профилактической целью после родов, а также препараты, которые получала мать для химиопрофилактики перинатальной передачи или лечения ВИЧ-инфекции. Лабораторное обследование должно включать, помимо рутинных анализов, определение показателей иммунограммы, уровня вирусной нагрузки ВИЧ, типирование HLA B*5701 у детей, которым планируется назначить ABC, определение исходной лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП.

Рекомендации Педиатрической европейской сети по лечению ВИЧ/СПИД у детей (PENTA) были пересмотрены в 2015 г. (табл. 1) [5], в соответствии с которыми АРТ показана всем детям младше 1 года, всем детям с клинически значимыми стадиями заболевания (в соответствии с клинической классификацией ВОЗ и Центра по контролю и профилактике заболеваний – CDC), у детей старше 1 года без клинических проявлений ВИЧ-инфекции на основе пороговых значений количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов ($CD4^+$); у детей с коинфекцией вирусом гепатита С или активным туберкулезом. Рассмотреть назначение АРТ следует у детей старше 5 лет без клинических проявлений ВИЧ-инфекции при количестве $CD4^+$ 350–500 мкл$^{-1}$; у детей с высоким уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ (>100 000 коп/мл); у детей в возрасте 1–3 лет без клинических проявлений ВИЧ-инфекции, независимо от показателей иммунного статуса и РНК ВИЧ; у сексуально активных подростков, чтобы минимизировать риск передачи половым путем, при наличии каких-либо значимых клинических симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией; при коинфекции вирусом гепатита В независимо от показателей иммунного статуса [6].

Детям следует начинать АРТ со схемы, включающей в себя два НИОТ, и в качестве третьего компонента рекомендовать ИП, усиленный ритонавиром (ИП/р), или ННИОТ. Предпочтительными НИОТ первого ряда являются ABC/3TC у детей в возрасте до 12 лет и TDF/FTC у подростков с 18 лет, TDF с 12 лет или ABC/3TC (если вирусная нагрузка<100 000 коп/мл) у детей в возрасте >12 лет. При выборе режима первой линии должны быть приняты во внимание возраст, генотип HLA B*5701 (при назначении ABC), предыдущее воздействие препарата, профиль резистентности, наличие коин-

Таблица 2

Показания к началу АРТ у детей (в соответствии с Рекомендациями Министерства здравоохранения и социального обеспечения США, 2018)

Возраст	Критерии	Рекомендации
<12 мес	Независимо от клинических симптомов, иммунного статуса и вирусной нагрузки	Незамедлительное начало АРТ
1–6 лет	3 стадия по классификации CDC: наличие оппортунистических заболеваний, $CD4^+$ <500 мкл$^{-1}$	Незамедлительное начало АРТ
	Умеренные клинические проявления ВИЧ-инфекции, $CD4^+$ 500–999 мкл$^{-1}$	АРТ рекомендована
	Бессимптомная ВИЧ-инфекция, $CD4^+$ ≥1000 мкл$^{-1}$	АРТ рекомендована
≥6 лет	3 стадия по классификации CDC: наличие оппортунистических заболеваний, $CD4^+$<200 мкл$^{-1}$	Незамедлительное начало АРТ
	Умеренные клинические проявления ВИЧ-инфекции, $CD4^+$ 200–499 мкл$^{-1}$	АРТ рекомендована
	Бессимптомная ВИЧ-инфекция, $CD4^+$ ≥500 мкл-1	АРТ рекомендована
Предпочтительные режимы		
Дети до 14 дней жизни	2 НИОТ	NVP или RAL
Дети в возрасте от 14 дней до 3 лет	2 НИОТ	LPV/r или RAL
Дети в возрасте от 3 до 6 лет	2 НИОТ	RAL, ATV/r, или DRV/r (2 раза в сут)
Дети в возрасте от 6 до 12 лет	2 НИОТ	ATV/r или DTG (при массе тела ≥30 кг)
Дети в возрасте 12 лет	2 НИОТ	ATV/r, DTG (при массе тела ≥30 кг), DRV/r (1 раз в сут при массе тела ≥40 кг)
		EVG/COBI/FTC/TAF* (при массе тела ≥35 кг)
Альтернативные режимы		
Дети в возрасте от 14 дней до 3 лет	2 НИОТ	NVP
Дети в возрасте от 3 мес до 3 лет с массой тела ≥10 кг	2 НИОТ	ATV/r
Дети в возрасте от 3 до 6 лет	2 НИОТ	EFV или LPV/r
Дети в возрасте от 6 до 12 лет	2 НИОТ	DRV/r (2 раза в сут) EFV LPV/r RAL
		EVG/COBI/FTC/TAF* (при массе тела ≥35кг)
Дети в возрасте 12 лет	2 НИОТ	EFV RAL RPV

*Препарат, не зарегистрированный в РФ.

фекции, доступность препаратов и приверженность пациента [7].

В зависимости от схемы предшествующей профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку рекомендовано назначать третьим компонентом ИП/р для исключения неэффективности АРТ вследствие возможной резистентности ВИЧ к NVP и другим препаратам из класса ННИОТ.

Детям в возрасте до 3 лет, не получавшим NVP в качестве профилактики передачи от матери ВИЧ ребенку, можно начать терапию с NVP или LPV/r.

У детей в возрасте старше 3 лет для начальной терапии приемлемы ННИОТ или ИП/р. При выборе ННИОТ или ИП/р следует учитывать такие факторы, как наличие соответствующих возрасту форм, вкусовые качества, частота приема и приверженность пациента. Предпочтительным ННИОТ у детей в возрасте до 3 лет является NVP, у детей в возрасте >3 лет – EVF. Предпочтительным ИП у детей в возрасте до 6 лет является LPV/r, у детей в возрасте 6–12 лет – бустированный ATV, а у детей в возрасте >12 лет – бустированный ATV или DRV. АРТ на основе ИИ может быть альтернативой у детей старше 12 лет [8].

Рекомендации Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (DHHS) были пересмотрены в мае 2018 г., согласно которым АРТ показана всем ВИЧ-инфицированным детям (табл. 2). Однако решение вопроса о начале терапии зависит от возраста ребенка и исходного уровня $CD4^+$. Это связано с недостаточным количеством клинических исследований, оценивающих пользу и риски немедленного начала АРТ у детей с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции [9].

Предпочтительными НИОТ являются жидкие формы AZT в сочетании с 3TC или FTC у детей от момента рождения до 3 мес, в возрасте от 3 мес до 6 лет – ABC в сочетании с 3TC или FTC, в возрасте старше 6 лет – ABC в сочетании с 3TC или FTC или комбинированный препа-

рат TAF/FTC. Альтернативными препаратами, составляющими нуклеотидную основу схемы АРТ, являются AZT в сочетании с ABC у детей старше 3 мес; детям в возрасте от 2 до 12 лет рекомендован TDF в сочетании с 3TC или FTC; в возрасте от 6 лет – AZT в сочетании с 3TC или FTC [10–12].

Всем детям, независимо от возраста, без учета клинических проявлений, уровня вирусной нагрузки и иммунного статуса сразу после подтверждения диагноза «ВИЧ-инфекция» назначается АРТ.

Схемы АРТ подразделяются на предпочтительные (основные) и альтернативные (табл. 3) [13].

При выборе препаратов для АРТ необходимо учитывать возрастные ограничения.

Рекомендованные комбинации НИОТ: детям в возрасте от 3 месяцев жизни назначать ABC и 3TC; от 12 лет – ABC и FTC; предпочтительная комбинация для детей от рождения до 12 лет: ZDV и 3TC, перед назначением ABC необходимо провести исследование на наличие у пациента аллели гена *HLA B*5701*. При использовании ABC в таблетированной форме, рекомендуется режим дозирования 1 раз в сут.

Оценка безопасности АРТ. При применении АРВП возможно появление НЯ от легкой непереносимости до угрожающих жизни состояний. Трудности в оценке НЯ АРТ определяются возможными осложнениями ВИЧ-инфекции, наличием оппортунистической или коинфекции, реакцией на сопутствующее лечение.

Тактика ведения больного при возникновении НЯ при приеме АРВП: при угрожающих жизни НЯ рекомендуется отмена всех препаратов АРТ, назначение симптоматического лечения до стабилизации состояния пациента. После купирования НЯ рекомендуется скорректировать схему: заменить препарат, который вызвал НЯ. Если невозможно определить препарат, вызвавший побочные явления, меняется вся схема АРТ. При смене АРВП не назначать препараты со сходными НЯ. Рекомендуется рассмотреть вопрос о смене АРВП при наличии следующих клинических симптомов: тошнота, отвращение к пище в течение 3 сут и более; неукротимая рвота и диарея на протяжении 24 ч, ортостатическая гипотония; необъяснимая лихорадка с температурой тела 39,5 ^{0}C и более на протяжении 1–2 недель; головная боль, некупирующаяся приемом ненаркотических анальгетиков; отек Квинке или анафилактический шок; отслойка эпидермиса, эрозии слизистых оболочек, полиморфная экссудативная эритема, подозрение на синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативная эритродермия или требующий хирургического вмешательства некроз кожи; боль в мышцах, мышечная слабость, выпадение 2–3 рефлексов или утрата чувствительности; снижение повседневной активности более чем на 50%. Лабораторными показаниями для смены схемы АРТ являются: уровень гемоглобина ниже 70 г/л; абсолютное число нейтрофилов менее 250 мкл$^{-1}$; повышение уровня билирубина в 3–7,5 раз; повышение уровня креатинина в 1,2–1,5 раза для детей до 2 лет и в 1,7–2 раза для детей старше 2 лет; увеличение активности АЛТ и АСТ в 10 раз и более; повышение уровня амилазы и липазы в 2–3 раза.

Оценка приверженности к АРТ. Приверженность к АРТ обеспечивает высокую эффективность лечения ВИЧ-инфекции. Низкая приверженность к АРТ, как правило, проявляется нарушениями режима дозирования препарата и может включать: пропущенные дозы АРВП, прием АРВП с опозданием, прием заниженной или завышенной дозы АРВП, прерывание АРТ, прекращение АРТ. Нарушения врачебных назначений по приему АРТ способствует развитию резистентности к одному или более АРВП назначенной схемы лечения и перекрестной резистентности к препаратам в пределах одного класса.

На базе МГЦ СПИД была проведена оценка эффективности и безопасности у пациентов амбулаторно-поликлинического педиатрического отделения современных АРВП из класса ИИ – RAL и комбинированного препарата – TDF/FTC/RPV в течение 48 нед.

Назначение ИИ RAL в форме жевательных таблеток 100 мг, применяемого по 100 мг, 150 мг и 200 мг 2 раза в день в течение 48 нед у детей.

В группу детей, получавших RAL, были включены 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией с предшествующим опытом АРТ (n=27) и ранее не получавших терапию (n=3). Максимальный уровень РНК ВИЧ в группе наивных пациентов составил 200 000 коп/мл. Число детей в возрастной группе 0–4 лет составило 16,7% (n=5), 4–7 лет – 56,6% (n=17), 7–12 лет – 26,6% (n=8). Среди наблюдаемых пациентов мальчики составляли большинство 70% (n=21). 3 ребенка в исследуемой группе ранее АРТ не принимали, у 27 АРТ была скорректирована: третий компонент был заменен на RAL. Большинство детей, начавших получать RAL в качестве третьего компонента, принимали ранее LPV/r (70%), NVP (22%) и другие препараты (8%).

Основным показанием (45%) для включения в схему лечения RAL являлось развитие НЯ, в 22% случаев переход на RAL осуществлен для исключения гепатотоксичности NVP, в 26% – смена схемы связана с неудовлетворительными органолептическими свойствами (горький вкус) и неудобной для приема формой выпуска (таблетки, сироп). В 7% случаев смена схемы была обусловлена развитием резистентности ВИЧ к АРВП (табл. 4).

На фоне приема RAL у детей в исследуемой группе отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня вирусной нагрузки и умеренного повышения относительного количества CD4$^+$ лимфоцитов.

Вирусологическая эффективность лечения была подтверждена через 3 мес после начала приема RAL у 87%, через 12 мес – у 90% пациентов, причем в двух случаях – на фоне перенесенных ОРВИ (уровень РНК ВИЧ 106 и 311 коп/мл).

Таблица 3

Схемы АРТ для стартовой терапии ВИЧ-инфекции у детей

Предпочтительные	
Дети до 14 дней жизни	2 НИОТ+NVP
Дети в возрасте от 14 дней жизни до 2 лет	2 НИОТ+LPV/r
Дети в возрасте от 2 до 3 лет	2 НИОТ+LPV/r 2 НИОТ+RAL
Дети в возрасте от 3 до 6 лет	2 НИОТ+ATV/r 2 НИОТ+RAL
Дети в возрасте от 6 до 12 лет	2 НИОТ+ATV/r
Дети в возрасте от 12 лет	2 НИОТ+ATV/r 2 НИОТ+DRV/r 1 раз в сут 2 НИОТ+DTG
Альтернативные	
Дети в возрасте от 14 дней жизни до 3 лет	2 НИОТ+NVP
Дети в возрасте от 3 до 6 лет	2 НИОТ+EFV 2 НИОТ+LPV/r 2 НИОТ+FPV/r
Дети в возрасте от 6 до 12 лет	2 НИОТ+DRV/r 2 раза в сут 2 НИОТ+EFV 2 НИОТ+RAL 2 НИОТ+LPV/r 2 НИОТ+FPV/r
Дети в возрасте от 12 лет	2 НИОТ+EFV 2 НИОТ+RAL 2 НИОТ+RPV 2 НИОТ+FPV/r
Предпочтительные комбинации 2 НИОТ	
Дети от рождения до 3 месяцев жизни	ZDV+3TC
Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет	ABC+3TC ZDV+3TC
Дети в возрасте от 12 лет	ABC+3TC ABC+FTC
Альтернативные комбинации 2 НИОТ	
Дети в возрасте от 14 дней	ZDV+ddI
Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет	ZDV+ABC
Дети в возрасте от 12 лет	ZDV+3TC ZDV+FTC
Комбинации 2 НИОТ для применения в особых случаях	
Дети в возрасте от 2 лет	ddI+3TC
Подростки	ddI+FTC TDF+3TC TDF+FTC

Перед назначением ИИ минимальный показатель $CD4^+$ лимфоцитов составлял 7 мкл$^{-1}$, максимальный показатель – 3159 мкл$^{-1}$.

Через 12 мес лечения минимальный показатель $CD4^+$ составлял 570 мкл$^{-1}$, максимальный показатель $CD4^+$ – 2138 мкл$^{-1}$.

В ходе наблюдений в течение 12 мес регистрировались умеренное повышение доли $CD4^+$ и некоторое снижение (в пределах возрастной нормы) их абсолютного числа.

Применение препарата с фиксированной комбинацией доз – FTC/RPV/TDF 200/25/300 мг 1 раз в сутки.

В исследование были включены 15 детей с ВИЧ-инфекцией с опытом АРТ и один наивный ребенок. Средний возраст детей в исследуемой группе составлял 15,5 лет. Среди наблюдаемых пациентов мальчики составляли 53% (n=8).

В качестве третьего компонента в схеме АРТ в исследуемой группе у 58% детей был использован LPV/r, у 14% – EFV, у 14% – ATV, у 14% – другие препараты и альтернативные схемы АРТ (табл. 5).

Основными показаниями (43% случаев) для перехода на FTC/RPV/TDF являлась необходимость оптимизации схемы у лиц подросткового возраста для повышения приверженности терапии, в 50% случаев переключение осуществлено в связи с развитием НЯ на применяемой схеме лечения. В 7% случаев переключение на FTC/RPV/TDF осуществлено в связи с развитием резистентности ВИЧ к АРВП.

На фоне приема FTC/RPV/TDF у детей в исследуемой группе отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня ВН и повышения относительного количества $CD4^+$. Абсолютные числа $CD4^+$ оставались в пределах физиологических значений.

Вирусологическая эффективность (уровень РНК ВИЧ <40 коп/мл) через 3 мес приема FTC/RPV/TDF составила 92%, через 12 мес – 100%.

Перед назначением FTC/RPV/TDF минимальный показатель $CD4^+$ составил 230 мкл$^{-1}$ (15%), максимальный – 1510 мкл$^{-1}$ (58%). Через 12 мес лечения минимальный показатель $CD4^+$ составил 351 мкл$^{-1}$ (16%), максимальный – 1748 мкл$^{-1}$ (55%).

Таким образом, проводимые наблюдения подтвердили возрастные особенности приема АРТ: в

Таблица 4

Показания для смены схемы АРТ и переключения на RAL

Показания	n, %
Нежелательные явления	12 (45%)
Жалобы на органолептические свойства и неудобную для приема форму выпуска препарата	7 (26%)
Возможное развитие гепатотоксичности на фоне приема невирапина	6 (22%)
Развитие резистентности	2 (7%)
Итого	**27 (100%)**

Таблица 5

Структура схем АРТ перед переключением на FTC/RPV/TDF

Схема АРТ	n, %
ABC+3TC+LPV/r	1 (7 %)
AZT+3TC+LPV/r	6 (44 %)
ABC+3TC+EFV	1 (7 %)
AZT+3TC+EFV	1 (7 %)
LPV/r+d4T+EFV	1 (7 %)
ABC+3TC+FPV	1 (7 %)
ddl+ABC+ATV	1 (7 %)
LPV/r+d4T+3TC	1 (7 %)
ATV+d4T+3TC	1 (7 %)
Итого	**14 (100%)**

более раннем возрасте приверженность лечению обеспечивается родителями и иными законными представителями ребенка, важными являются органолептические свойства препарата и наличие НЯ; в подростковом возрасте повышается значение вопросов, связанных с удобством и простотой приема препаратов в целях предотвращения низкой приверженности лечению.

При этом основным аспектом АРТ в связи с необходимостью пожизненного приема препаратов является максимально низкий уровень отсроченных побочных эффектов и токсичности.

Режимы терапии, включавшие FTC/RPV/TDF и RAL, были эффективны как вирусологически, так и иммунологически на протяжении 12 мес лечения.

Отсутствие значительных лекарственных взаимодействий и минимальные НЯ позволяют считать FTC/RPV/TDF и RAL эффективными и безопасными АРВП и заслуживающими внимания опциями как для пациентов, так и для врачей.

Выводы

1. При выявлении ВИЧ-инфекции у детей в любом возрасте рекомендовано раннее назначение АРТ.

2. Все дети, получающие АРТ, подлежат обязательному диспансерному наблюдению в центре профилактики и борьбы со СПИД по месту жительства, с динамическим контролем вирусной нагрузки и иммунного статуса в декретированные сроки.

3. На основании проведенного сравнительного анализа применения АРВП у детей преимущество имеют схемы, включающие ИИ (RAL) и препарат с комбинацией фиксированных доз (FTC/RPV/TDF), согласно стандартам назначения по возрасту.

4. Раннее начало АРТ у ВИЧ-инфицированных детей имеет благоприятный прогноз для нормального физического и психического развития ребенка, сохраняет функции иммунной системы, предупреждает развитие оппортунистических инфекций.

Финансирование и конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

Mazus A.I. 0000-0003-2581-1443
Nagibina M.V. 0000-0001-5327-9824
Verbilova A.S. 0000-0002-6024-6024
Bessarab T.P. 0000-0001-6565-7407
Serebryakov E.M. 0000-0001-6748-8889
Nabiullina D.R. 0000-0003-1862-245X
Halilulin T.R. 0000-0002-1225-1507
Olshansky A.Ya. 0000-0001-8283-0670
Geine M.D. 0000-0002-9129-3720
Lvova M.N. 0000-0003-0031-0810
Patran A.V. 0000-0002-7539-4505

Литература

1. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf
2. http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/18/may/prez/14-01.pdf
3. *Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание, 2013. М.: ГРАНАТ, 2013: 696.
4. *Agwu AL, Fairlie L.* Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatal HIV-infected adolescents. J. Int. AIDS Soc. 2013; 16: 18579.
5. *Bamford A, Turkova A, Lyall H.* Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1infection 2015: optimizing health in reparation for adult life. DOI: 10.1111/hiv.12217 HIV Medicine, 2015.
6. *Burgard M, Blanche S, Jasseron C.* Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J. Pediatr. 2012; 160 (1): 60–66.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Infected with HIV-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2018.
8. Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (9): 795–807.
9. *Judd A, Sohn AH, Collins IJ.* Interventions to improve treatment, retention and survival outcomes for adolescents with perinatal HIV-1 transitioning to adult care: moving on up. Curr. Opin. HIV AIDS. 2016; 11 (5): 477–486.
10. *Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H.* Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2014; 28 (13): 1945–1956.
11. *Luzuriaga K.* Early Combination antiretroviral therapy limits HIV-1 persistence in children. Annu. Rev. Med. 2016; 67: 201–213.
12. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2018. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf.Accessed December 18, 2018.
13. *Мазус А.И., Влацкая Ю.Ф., Бессараб Т.П. и др.* Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и оппортунистических заболеваний у детей и подростков. М.: б/и, 2017: 72.