



## ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.Ю. Самбялова<sup>1</sup>, Т.А. Баирова<sup>1</sup>, Т.Л. Манаенкова<sup>1,2</sup>, А.В. Бельских<sup>1</sup>, Ю.К. Плотникова<sup>2</sup>, Л.В. Рычкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия

### Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV

A.Yu. Sambyalova<sup>1</sup>, T.A. Bairova<sup>1</sup>, T.L. Manaenkova<sup>1,2</sup>, A.V. Belskikh<sup>1</sup>, Yu.K. Plotnikova<sup>2</sup>, L.V. Rychkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian

<sup>2</sup>Irkutsk Regional AIDS Centre, Irkutsk, Russia

#### Резюме

Согласно целям Всемирной организации здравоохранения, среди детей и подростков, живущих с ВИЧ/СПИДом, необходимо достичь 90 % устойчивого вирусологического подавления, что определяет важность оценки распространенности вирусологической неэффективности антиретровирусной терапии.

Цель: определение распространенности вирусологической неэффективности и оценка социальных и клинических факторов, определяющих ее. Среди детей и подростков с разным уровнем вирусной нагрузки ВИЧ провести и оценить терапевтический лекарственный мониторинг.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ медицинских карт 172 детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией в возрасте от 1 до 18 лет, получающих антиретровирусную терапию и находящихся на диспансерном учете в Иркутском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Иркутска. Пациенты разделены на группы в зависимости от уровня вирусной нагрузки: 1 группа – 21 пациент с вирусной нагрузкой (>1000 копий/мл плазмы); 2 группа – 42 пациента с вирусной нагрузкой (≤50–1000 копий/мл плазмы); 3 группа – 109 пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки (<50 копий/мл). Всем пациентам проводились стандартные исследования согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у детей, а также терапевтический лекарственный мониторинг.

Результаты: на фоне проводимой антиретровирусной терапии у 63,4 % (109/172) детей и подростков вирусная нагрузка ВИЧ имела неопределяемые значения в плазме крови. Вместе с тем, у значительного количества пациентов (36,6 %) наблюдалась вирусологическая неэффективность, причем у 21/172 (12,2 %) вирусная нагрузка ВИЧ была выше 1000 копий на мл плазмы крови. Статистически значимые различия получены между пациентами, у которых в анамнезе были изменения схем те-

#### Abstract

According to the World Health Organization, sustained virological suppression of 90 % should be achieved among children and adolescents living with HIV/AIDS, which makes it important to assess the prevalence of virological failure of antiretroviral therapy.

The aim of this study was to determine the prevalence of virological failure and the clinical factors associated with it, as well as therapeutic drug monitoring in groups divided by the viral load level among children and adolescents with HIV.

Materials and Methods: A retrospective analysis of the medical records of 184 children and adolescents receiving antiretroviral therapy and registered at the Irkutsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Irkutsk, was carried out. The study included 172 children aged 1-18 years with perinatal HIV infection. Patients were divided into groups depending on the level of viral load: group 1 – 21 patients with viral load >1000 copies/ml of plasma, group 2 – 42 patients with viral load 50–1000 copies/ml of plasma, group 3 – 109 patients with undetectable viral load (<50 copies/ml). All patients underwent standard tests in accordance with clinical guidelines for the treatment of HIV infection in children, as well as therapeutic drug monitoring.

Results. Against the background of ongoing antiretroviral therapy, a significant number of patients 21/172 (12,2 %) experienced virological failure. The proportion of children and adolescents with incomplete suppression of HIV replication is 42/172 (24,4 %). Statistically significant differences were obtained by changing the ART regimen ( $p=0,031$ ). In the first group, the proportion of patients who changed the therapy regimen is 7/21 (33,3 %), which is two times less than in the group with a zero viral load of 70/109 (64,2 %). There are differences in the proportion of children and adolescents with zero concentrations of ritonavir and lopinavir ( $p=0,020$  and  $p=0,012$ ) in the three compared groups. The distribution of patients with zero concentrations was as follows: for ritonavir in the first group 3/17 (17,6 %), in the second – 8/37

рапии, и теми, у кого схема АРТ не изменялась ( $p=0,031$ ). В первой группе пациентов, не достигших вирусологической эффективности, доля детей и подростков, имевших в анамнезе изменение схемы терапии, составляет 7/21 (33,3%), что в 2 раза меньше, чем в группе пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой 70/109 (64,2%). Выявлены статистически значимые различия среди детей и подростков с нулевыми концентрациями ритонавира и лопинавира ( $p=0,020$  и  $p=0,012$ ) в 3 сравниваемых группах. Распределение пациентов с нулевыми концентрациями было следующим: по ритонавиру в 1 группе – 3/17 (17,6%), во 2 группе – 8/37 (21,6%), в 3 группе – 4/80 (5%); по лопинавиру – 4/17 (23,5%), 6/36 (16,7%), 3/80 (3,8%) соответственно.

**Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует, что распространенность вирусологической неэффективности среди детей и подростков, получающих антиретровирусную терапию, остается высокой. Для достижения устойчивого вирусологического подавления у детей и подростков, принимающих схему на основе ингибиторов протеазы, необходимо повышать приверженность к терапии. Как один из объективных методов оценки приверженности можно использовать терапевтический лекарственный мониторинг.

**Ключевые слова:** антиретровирусная терапия, дети, подростки, ВИЧ/СПИД, вирусологическая неэффективность, терапевтический лекарственный мониторинг.

## Введение

Пандемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжается более 40 лет, и в 2020 г., по оценкам Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДУ UNAIDS, во всем мире живет 1,7 млн детей (в возрасте <15 лет) с ВИЧ-инфекцией [1]. По данным учетных форм государственного статистического наблюдения, к концу 2019 г. в России выявлено более 10 тысяч ВИЧ-инфицированных детей до 15 лет и более 30 тысяч всех детей до 18 лет [2].

Иркутская область является одним из субъектов РФ с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Согласно Информационному бюллетеню «ВИЧ-инфекция в Иркутской области по состоянию на 1 января 2022 года», число детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 635 человек. Большинство детей заразились перинатальным путем [3].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), все дети с ВИЧ-инфекцией нуждаются в эффективной комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ), позволяющей обеспечить полноценный рост и развитие ребенка, улучшить качество и продолжительность жизни детей и подростков, а также снизить смертность детей с ВИЧ [4]. Эффективность терапии зависит от устойчивого подавления репликации РНК ВИЧ в организме ниже детектируемых значений [5]. Поэтому основной механизм до-

(21,6%), in the third group – 4/80 (5%); for lopinavir – 4/17 (23,5%), 6/36 (16,7%), 3/80 (3,8%), respectively.

**Conclusion.** This study demonstrates that the prevalence of virological failure among children and adolescents receiving ART remains high. To achieve sustained virological suppression in children and adolescents taking a protease inhibitor regimen, adherence to therapy must be increased. As one of the methods for assessing adherence, therapeutic drug monitoring can be used.

**Key words:** antiretroviral therapy, children, adolescents, HIV/AIDS, virological failure, therapeutic drug monitoring.

стижения эффективности терапии – максимальное и надежное подавление репликации РНК ВИЧ.

Неуспешное применение АРТ приводит к нарастанию репликации РНК ВИЧ и хроническому воспалению, лекарственной резистентности и к неэффективности лечения [6]. Для обеспечения успешной АРТ «золотым стандартом» является анализ вирусной нагрузки методом ПЦР [7]. Показано, что вирусологический мониторинг с определением вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови наиболее надежен, остальные методы исследования, в том числе иммунологический и клинический мониторинг, необходимы для оценки состояния организма на фоне лечения [8].

Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» (Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, 2020), об эффективности лечения свидетельствуют следующие показатели динамики вирусной нагрузки: снижение более чем на  $1 \log^{10}$  через 4 недели лечения; снижение более чем на  $3 \log^{10}$  через 12 недель лечения; снижение до неопределяемого уровня (<50 копий/мл плазмы) через 24 недели лечения [9]. Вирусологическая неэффективность определяется как вирусная нагрузка в плазме крови выше 1000 копий/мл на основе двух последовательных измерений вирусной нагрузки [7].

Сообщается, что дети и подростки, получающие АРТ, по сравнению со взрослыми, чаще имеют ви-

русологическую неэффективность из-за быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции и поведенческих особенностей детей и подростков, которые повышают риск неудачного лечения, заболеваемости и смертности [10]. Основными факторами, которые связаны с неэффективностью подавления вирусной нагрузки у детей и подростков, являются плохая приверженность к терапии, развитие нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиретровирусных препаратов (АРВП), лекарственная резистентность. Помимо прямого токсического влияния АРВП на организм, ВИЧ-инфекция за счет хронического воспаления оказывает деструктивное влияние на основные метаболические пути, особенно свободнорадикальные реакции [11, 12]. Поэтому тщательный мониторинг неэффективности терапии и причин, связанных с ней, является обязательным для достижения устойчивой вирусологической супрессии, а также предотвращения лекарственной резистентности и обоснования применения альтернативных схем терапии в будущем.

По полученным в ходе исследования данным, для антиретровирусных препаратов класса ингибиторы протеазы (ИП) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) уровень вирусной нагрузки у детей коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови [13, 14]. Поэтому использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) позволяет объективно оценивать концентрации лекарственного препарата в крови и в то же время помогает предотвратить развитие нежелательных лекарственных реакций. Согласно опубликованным данным, применение безопасных и эффективных доз при АРТ позволяет избежать развития побочных явлений у новорожденных с перинатальной ВИЧ-инфекцией [15, 16].

Помимо своей основной функции — оптимизации дозы лекарственного препарата, ТЛМ также можно использовать в качестве инструмента оценки приверженности к противовирусным препаратам. Однако следует с осторожностью основывать предположения только на уровнях концентраций препаратов в плазме крови, поскольку аномальные концентрации в плазме также могут быть результатом других факторов, таких как изменения в привычках питания, взаимодействие лекарств между собой или изменение моторики желудка [17].

По данным литературы, информация по ТЛМ нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) имеет противоречивый характер. По одним данным, для этой группы препаратов ТЛМ обычно не рекомендуется, поскольку взаимосвязь между концентрацией в плазме крови и эффективностью препарата четко не определена, так как

НИОТ в клетках проходят стадию фосфорилирования, после которого они активируются и приобретают противовирусное действие [18]. С другой стороны, продемонстрирована важность поиска адекватных референтных терапевтических концентраций для НИОТ абакавира, зидовудина и ламивудина [19].

**Цель исследования** — оценить социальные и клинические факторы неэффективности антиретровирусной терапии и провести терапевтический лекарственный мониторинг у детей и подростков, разделенных на группы по уровню вирусной нагрузки ВИЧ.

#### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 172 ВИЧ-инфицированных детей и подростков в возрасте 1 — 18 лет с января 2019 г. по март 2022 г., получающих медицинскую помощь в Иркутском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (ИОЦ СПИД).

Критериями включения пациентов в исследование являлись следующие:

1. Возраст от 1 до 17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. Подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции с установленным перинатальным путем заражения.
3. Длительность приема одной схемы АРТ не менее 6 месяцев до начала исследования и первого измерения уровня вирусной нагрузки.
4. Наличие информированного согласия родителей (законных представителей) для подростков до 15 лет, согласие подростка старше 15 лет.

В зависимости от уровня вирусной нагрузки, которая была определена у всех пациентов двукратно с интервалом в 6 месяцев, участники исследования были разделены на 3 группы. В первую группу вошел 21 пациент с вирусной нагрузкой ( $>1000$  копий/мл плазмы), во вторую группу — 42 пациента с вирусной нагрузкой ( $< 50 >1000$  копий/мл плазмы), в третью группу — 109 пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки. Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей», все дети и подростки получали стандартные дозировки препаратов на кг/массы тела [9].

Проведена выкопировка данных из медицинских карт пациентов: клинико-анамнестические данные, в том числе рост, вес; показатели вирусной нагрузки; история применения антиретровирусной терапии, успешность и количество изменения схем, продолжительность АРТ (месяцы) и текущая схема АРТ.

На основе антропометрических показателей рассчитан SDS (standart deviation score) индекса массы тела (ИМТ) — коэффициент стандартного

отклонения ИМТ с использованием программных продуктов ВОЗ «Anthro» (для детей в возрасте  $\leq 5$  лет) и «Anthro-plus» (для детей в возрасте  $> 5$  лет) [20].

Уровни РНК ВИЧ-1 в плазме крови определялись с использованием системы Abbott Real Time HIV-1 (Abbott Molecular, USA) в лаборатории ИОЦ СПИД. Нижний предел обнаружения РНК HIV-1 в плазме крови методом ПЦР составлял 40 копий/мл для образцов объемом 600 мкл.

Концентрации антиретровирусных препаратов измеряли с помощью валидированного метода ВЭЖХ-МС. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6% раствор этилендиамина-тетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73) при очередном плановом обследовании пациентов.

Применяли аналитические стандарты ритонавира, лопинавира, абакавира, ламивудина и зидовудина, используемые в качестве USP или EP-CRS стандартных соединений для идентификации веществ. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл для всех 5 препаратов. Анализ валидирован в соответствии с Руководящими принципами Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) по валидации биоаналитических методов [21]. Хроматографическое разделение выполнено на системе Shimadzu Nexera X2 (Киото, Япония) с двумя насосами высокого давления и созданием градиента на стороне высокого давления. Детекция аналита осуществлялась с применением трёхкврупольного tandemного масс-спектрометра LCMS-8060 (Shimadzu, Киото, Япония) в режиме положительной ионизации с гибридным сдвоенным источником ионизации (DUIS) и применением техники мониторинга множественных реакций (MRM). Нижние терапевтические

диапазоны концентраций, используемые в настоящем исследовании, составляли для лопинавира 1000 нг/мл [22], для ритонавира — 398 нг/мл [23], для зидовудина — 130 нг/мл [24], для ламивудина — 100 нг/мл [25], для абакавира — 19 нг/мл [25].

Данные проанализированы с использованием Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ , для количественных переменных критерий Краскела — Уоллиса. Статистически значимой разницу считали при  $p < 0,05$ .

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

### Результаты исследования и обсуждение

Как видно из таблицы 1, по возрасту и полу пациенты не отличались в 3 сравниваемых группах. Причем во второй группе с вирусной нагрузкой ( $\leq 50 \geq 1000$  копий/мл) преобладали пациенты женского пола 31/42 (73,8%), но статистически значимых различий с первой ( $> 1000$  копий/мл) и третьей ( $< 50$  копий/мл) группой не выявлено ( $p = 0,056$ ).

При анализе SDS ИМТ во всех 3 группах преобладали пациенты с нормальным весом. Диагностирован всего 1 пациент 1/109 (1%) с ожирением в третьей группе ( $< 50$  копий/мл). У 3/42 (7,1%) пациентов из второй группы ( $\leq 50 \geq 1000$  копий/мл) и 15/109 (13,6%) пациентов из третьей группы ( $< 50$  копий/мл) выявлен недостаток веса ( $p < 0,05$ ). Полноценное питание детей и подростков, получающих антиретровирусные препараты, является обязательным условием для эффективной АРТ. По данным литературы, недостаточное поступление

Таблица 1

### Клиническая характеристика участников исследования, разделенных по уровню вирусной нагрузки

Показатель	1 группа ( $> 1000$ копий/мл) n = 21	2 группа ( $\leq 50 \geq 1000$ копий/мл) n = 42	3 группа ( $< 50$ копий/мл) n = 109	p
Возраст Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ )	12 (6 – 15)	12 (9 – 15)	11 (8 – 13)	=0,560
Пол n (%)				
м	9 (42,9)	11 (26,2)	52 (47,7)	=0,056
ж	12 (57,1)	31 (73,8)	57 (52,3)	
SDS ИМТ n, (%)				
$\geq 2,0$ SD ожирение	0	0	1 (0,9)	=0,750
$> +1$ SD избыточная масса	2 (9,5)	5 (11,9)	7 (6,4)	=0,586
-1,99 до +0,99 SD норма	19 (90,5)	34 (81)	86 (78,2)	=0,926
$\leq 2,0$ SD недостаточный вес	0	3 (7,1)	15 (13,6)	=0,165
Стадия основного заболевания, n (%)				
2Б	0	1 (2,4)	0	=0,219=0,990
3	4 (19)	8 (19)	22 (20,3)	=0,815
4А	11 (52,4)	24 (57,2)	71 (65,1)	=0,509
4Б	4 (19)	9 (21,4)	14 (12,8)	=0,069
4В	2 (9,6)	0	2 (1,8)	

макроэлементов или микроэлементов, особенно цинка, селена, железа и витаминов-антиоксидантов, может привести к клинически значимой иммуносупрессии и инфекционным заболеваниям у детей и подростков [26].

Оценка стадий заболевания ВИЧ-инфекции показала, что у большинства детей и подростков в 3 группах диагностирована стадия 4А – 52,4%, 57,2%, 65,1% соответственно. В первой группе количество детей и подростков, имеющих стадию 4В, которая характеризуется развитием тяжелых угрожающих жизни вторичных заболеваний [9], составляет 2/21 (9,6%), во второй группе не диагностирована и в третьей группе – 2/109 (1,8%) ( $p > 0,05$ ).

При анализе длительности АРТ во всех 3 группах преобладали пациенты, получающие терапию более 48 месяцев (табл. 2).

Между первой и третьей группой пациентов выявлены статистически значимые различия между теми, у кого схема терапии не менялась, и теми, у кого были в анамнезе изменения схем терапии. Причем в первой группе пациентов, не достигших вирусологической эффективности, детей и подростков, у которых в анамнезе были изменения схемы терапии, выявлено меньше, чем в группе пациентов, достигших вирусологической эффективности ( $p = 0,031$ ).

Оценка взаимосвязи состава схемы терапии от уровня вирусной нагрузки (табл. 3) не выявила статистически значимых различий во всех 3 группах.

Сравнение схем назначенных антиретровирусных препаратов показало, что преобладающее количество детей и подростков получают схемы на основе АВС (абакавира) + ЗТС (ламивудина) + LPV/r (лопинавира\ритонавира). Вторая по ча-

Таблица 2

## Характеристика АРТ участников исследования

Показатель	1 группа (>1000 копий/мл) n = 21	2 группа (≤50≥1000 копий/мл) n = 42	3 группа (<50 копий/мл) n = 109	p
<i>Длительность АРТ в месяцах, n (%)</i>				
6–24	3 (14,3)	12 (28,6)	34 (31,2)	=0,469
25–47	4 (19)	13 (30,9)	17 (15,6)	=0,239
≥48	14 (66,7)	17 (40,5)	58 (53,2)	=0,521
<i>Изменение схемы АРТ, n (%)</i>				
Да	7 (33,3)	25 (59,5)	70 (64,2)	=0,031*
Нет	14 (66,7)	17 (40,5)	39 (35,8)	
<i>Количество изменений схем, n (%)</i>				
1	4 (57,1)	13 (52)	37 (52,9)	=0,599
2	2 (28,6)	9 (36)	23 (32,9)	=0,564
3	1 (14,3)	0	5 (7,1)	=0,384
4	0	1(4)	3 (4,3)	=0,752
5	0	0	1 (1,4)	=0,750
6	0	2 (8)	1 (1,4)	=0,237

\*  $p < 0,05$ 

Таблица 3

## Схемы АРТ у обследованных пациентов

Показатель	1 группа (>1000 копий/мл) n = 21	2 группа (≤50≥1000 копий/мл) n = 42	3 группа (<50 копий/мл) n = 109	p
<i>Схема АРТ на момент исследования, n (%)</i>				
АВС + ЗТС + LPV/r	12 (57,1)	18 (42,8)	50 (45,9)	=0,813
ZDV + ЗТС + LPV/r	5 (23,8)	14 (33,3)	24 (22)	=0,549
ЗТС + LPV/r + PhAZT	1 (4,8)	1 (2,4)	0	=0,134
RPV + FTC + TDF	1 (4,8)	1 (2,4)	3 (2,8)	=0,868
ZDV + ЗТС + RAL	0	3 (7,1)	9 (8,3)	=0,427
АВС + ЗТС + RAL	1 (4,8)	1 (2,4)	7 (6,4)	=0,631
ЗТС + TDF + DTG	0	2 (4,8)	6 (5,5)	=0,566
ЗТС + TDF + RTV+DRV	0	1 (2,4)	0	=0,219
АВС + ЗТС + NVP	0	1 (2,4)	0	=0,219
ZDV + ЗТС + RAL + EFV	1 (4,8)	0	1 (0,9)	=0,250
ЗТС + АВС + DTG	0	0	1 (0,9)	=0,750
ZDV + ЗТС + RAL	0	0	2 (1,8)	=0,564
	0	0	6 (5,5)	=0,183

стоте принимаемая схема терапии – ZDV (зидовудин) + ЗТС (ламивудин) + LPV/r (лопинавир\ритонавир).

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга представлены в таблице 4.

Из представленных данных видно, что пациентов с концентрациями ниже терапевтического диапазона по ритонавиру выявлено 64,7%, 45,9%, 48,8%, в первой, второй и третьей группе. У 8/37 (21,6%) пациентов из второй группы получены нулевые концентрации по ритонавиру, для первой группы данный показатель составляет 3/17 (17,6%) и для третьей группы – 4/109 (5%). В первой группе количество пациентов с концентрациями ниже терапевтического диапазона по лопинавиру составляет 4/17 (23,5%), во второй группе – 6/36 (16,7%) и в третьей – 3/80 (3,8%) соответственно. Доля пациентов с концентрациями ниже терапевтического диапазона по лопинавиру в первой группе составила 4/17 (23,5%), во второй – 6/36 (16,7%) и в третьей группе – 3/80 (3,8%). Обращает на себя внимание, что количество пациентов с нулевыми концентрациями по ритонавиру и лопинавиру в плазме крови статистически значимо различается

между тремя группами ( $p=0,020$  и  $p=0,012$ ). Возможным объяснением является то, что в первой и во второй группе пациенты имеют плохую приверженность к терапии, поэтому у них наблюдается высокий процент пациентов с нулевыми концентрациями данных препаратов. Согласно опубликованным данным, минимальные концентрации лопинавира в плазме крови связаны с ухудшением вирусологического ответа на АРТ [27].

Терапевтический лекарственный мониторинг для НИОТ не выявил статистически значимых различий между группами, пациенты с нулевыми концентрациями и концентрациями ниже терапевтического диапазона встречались одинаково часто во всех трех группах ( $p > 0,05$ ). Результаты исследования показывают, что концентрации абакавира, ламивудина и зидовудина в плазме крови могут быть низкими. При этом уровни внутриклеточного трифосфата, отвечающие за противовирусную активность, сохраняются в течение длительного периода времени в мононуклеарных клетках периферической крови.

Таким образом, вирусологическая неэффективность выявлена у 2/172 (12,2%) пациентов из

Таблица 4

**Концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови ниже референтных и нулевых концентраций препаратов**

Концентрация АРП	(>1000 копий/мл) n = 21	(≤50≥1000 копий/мл) n = 42	(<50 копий/мл) n = 109	Всего	p
<i>Ритонавир</i>					
	n = 17	n = 37	n = 80	n = 134 (100)	
>398 нг/мл	11 (64,7)	17 (45,9)	39 (48,8)	67 (50)	=0,414
0 нг/мл	3 (17,6)	8 (21,6)	4 (5)	15 (11,2)	=0,020*
<i>Лопинавир</i>					
	n = 17	n = 36	n = 80	n = 133 (100)	
>1000 нг/мл	3 (17,6)	9 (25)	11 (13,8)	23 (17,3)	=0,334
0 нг/мл	4 (23,5)	6 (16,7)	3 (3,8)	13 (9,8)	=0,012*
<i>Абакавир</i>					
	n = 11	n = 22	n = 62	n = 95 (100)	
>19 нг/мл	2 (18,2)	1 (4,5)	5 (8,1)	8 (8,4)	=0,408
0 нг/мл	2 (18,2)	10 (45,5)	15 (24,2)	27 (28,4)	=0,120
<i>Ламивудин</i>					
	n = 19	n = 41	n = 96	n = 156 (100)	
>100 нг/мл	7 (36,8)	11 (26,8)	21 (21,9)	39 (25)	=0,369
0 нг/мл	1 (5,3)	3 (7,3)	1 (1)	5 (3,2)	=0,140
<i>Зидовудин</i>					
	n = 6	n = 15	n = 31	n = 52 (100)	
>130 нг/мл	5 (83,3)	5 (33,3)	12 (38,7)	22 (42,3)	=0,091
0 нг/мл	0	5 (33,3)	5 (16,1)	10 (19,2)	=0,171

\*  $p < 0,05$

общей выборки обследованных. Статистически значимые различия получены между пациентами, имевшими в анамнезе изменения схемы АРТ, и теми, у кого их не было. В первой группе обследованных с вирусной нагрузкой (>1000 копий/мл) доля пациентов, изменивших схему, в два раза меньше, чем в третьей группе с нулевой вирусной нагрузкой ( $p=0,031$ ). Доля детей и подростков с нулевыми концентрациями статистически значительно различаются в 3 группах, принимающих схемы на основе лопинавира и ритонавира.

### Заключение

Распространенность вирусологической неэффективности среди детей и подростков, получающих АРТ, остается высокой, в связи чем у таких пациентов возможно более быстрое прогрессирование стадии ВИЧ-инфекции. Для достижения устойчивого вирусологического подавления ВИЧ-инфекции у детей и подростков необходимо повышать приверженность к терапии, изучать и применять современные комбинированные схемы АРТ. Терапевтический лекарственный мониторинг можно использовать как один из методов оценки приверженности.

### Литература

- UNAIDS. Доступно по адресу: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Дата обращения: 10 января 2021].
- Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г.» Доступно по адресу: [http://aids-centr.perm.ru/images/in\\_rf\\_30.06.2021.pdf](http://aids-centr.perm.ru/images/in_rf_30.06.2021.pdf) [Дата обращения: 10 января 2022].
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Доступно по адресу: [https://aids38.ru/?page\\_id=35](https://aids38.ru/?page_id=35). [Дата обращения: 1 февраля 2022].
- WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Дата обращения: 14 февраля 2022].
- Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161
- Bitwale NZ, Mnzava DP, Kimaro FD, Jacob T, Mpondo BCT, Jumanne S. Prevalence and Factors Associated With Virological Treatment Failure Among Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Attending HIV/AIDS Care and Treatment Clinics in Dodoma Municipality, Central Tanzania. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(2):131-140. doi: 10.1093/jpids/piaa030
- World Health Organization. What's new in treatment monitoring: viral load and CD4 testing. *HIV Treatment and Care Information Note (July) 2017:1–2*. Доступно по адресу: [www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv). [Дата обращения: 20 февраля 2022].
- Mgelea EM, Kisenge R, Aboud S. Detecting virological failure in HIV-infected Tanzanian children. *S Afr Med J*. 2014;104(10):696-9. doi: 10.7196/samj.7807
- Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2020. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.
- Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, Smith S, Zwerski S, Wood LV, Zeichner SL, Serchuck L, Steinberg SM, Nelson RP, Sleasman JW, Nguyen BY, Pizzo PA, Yarchoan R. Long-term virologic and immunologic responses in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis*. 2001; 1;183(7):1116-20. doi: 10.1086/319274
- Колесникова, Л.И. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени / Л.И. Колесникова [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90, № 11. — С. 37–43.
- Колесникова Л.И. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией / Л.И. Колесникова [и др.] // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 11. — С. 17–21. doi:10.17116/terarkh2016881117-21
- Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS*. 2000;14(10):1333-9. doi: 10.1097/00002030-200007070-00005
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15(1):71-5. doi: 10.1097/00002030-200101050-00011.
- Petrova A., Vaniarkina A., Plotnikova J., Rychkova L., Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV-exposed neonates. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(S3).R. A4. doi:10.1136/archdischild-2019-epa-9
- Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(S3).R. A143. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.329
- Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit*. 2004;26(2):122-6. doi: 10.1097/00007691-200404000-00006
- Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, Broder S, Mitsuya H. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1993;91(5):2326-33. doi: 10.1172/JCI116463
- Panhard X, Legrand M, Taburet AM, Diquet B, Goujard C, Mentré F; Cophar 1 – ANRS 102 Study Group. Population pharmacokinetic analysis of lamivudine, stavudine and zidovudine in controlled HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(11):1019-29. doi: 10.1007/s00228-007-0337-x
- WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Дата обращения: 13 марта 2022].
- Руководство по валидации биоаналитического метода. Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 15.01.2018. Доступно по адресу: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3550/>. [Дата обращения: 20 марта 2022].
- Crommentuyn KM, Kappelhoff BS, Mulder JW, Mairuhu AT, van Gorp EC, Meenhorst PL, Huitema AD, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination

with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(4):378-89. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x

23. Habler K, Brügel M, Teupser D, Liebchen U, Scharf C, Schönermarck U, Vogeser M, Paal M. Simultaneous quantification of seven repurposed COVID-19 drugs remdesivir (plus metabolite GS-441524), chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, favipiravir and azithromycin by a two-dimensional isotope dilution LC-MS/MS method in human serum. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;196:113935. doi: 10.1016/j.jpba.2021.113935

24. Fauchet F, Treluyer JM, Frange P, Urien S, Foissac F, Bouazza N, Benaboud S, Blanche S, Hirt D. Population pharmacokinetics study of recommended zidovudine doses in HIV-1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4801-8. doi: 10.1128/AAC.00911-13

25. Bunupuradah T, Punyahotra P, Cressey TR, Srimuan A, Thammajarak N, Sophonphan J, Sriheara C, Burger DM, Puthanakit T, Ananworanich J. Plasma pharmacokinetics of once-daily abacavir- and lamivudine-containing regimens and week 96 efficacy in HIV-infected Thai children. *J Virus Erad.* 2015 Jul 1;1(3):185-91

26. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1119-28; quiz 1129. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036

27. Aupibul L, Teerananchai S, Prasitsuebsai W, Sudjaritruk T, Kosalaraksa P, Kumiati N, Truong KH, Do VC, Nguyen LV, Chokephaibulkit K, Singtoroj T, Kerr SJ. Therapeutic Drug Monitoring of Lopinavir in HIV-Infected Children on Second-Line Antiretroviral Therapy in Asia. *Ther Drug Monit.* 2016;38(6):791-795. doi: 10.1097/FTD.0000000000000329

## References

1. UNAIDS. Available from: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Accessed: 10th January 2021].

2. Federal Scientific and Methodological Centre for the Prevention and Control of HIV/AIDS. «HIV infection in the Russian Federation in 2019». Available from: [http://aids-centr.perm.ru/images/hiv\\_in\\_rf\\_30.06.2021.pdf](http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf). [Accessed: 10th January 2022].

3. State budgetary healthcare institution «Irkutsk Regional AIDS Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases». Available from: [https://aids38.ru/?page\\_id=35](https://aids38.ru/?page_id=35). [Accessed: 1th February 2022].

4. WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Accessed: 14th February 2022].

5. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161

6. Bitwale NZ, Mnzava DP, Kimaro FD, Jacob T, Mpondo BCT, Jumanne S. Prevalence and Factors Associated With Virological Treatment Failure Among Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Attending HIV/AIDS Care and Treatment Clinics in Dodoma Municipality, Central Tanzania. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(2):131-140. doi: 10.1093/jpids/piaa030

7. World Health Organization. What's new in treatment monitoring: viral load and CD4 testing. *HIV Treatment and Care Information Note (July) 2017:1 – 2*. Доступно по адресу: [www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv). [Дата обращения: 20 февраля 2022].

8. Mgelea EM, Kisenge R, Aboud S. Detecting virological failure in HIV-infected Tanzanian children. *S Afr Med J.* 2014;104(10):696-9. doi: 10.7196/samj.7807

9. Klinicheskie rekomendacii «VICH-infekciya u detej», 2020. Nacional'naya associaciya specialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu VICH-infekcii.

10. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, Smith S, Zwierski S, Wood LV, Zeichner SL, Serchuck L, Steinberg SM, Nelson RP, Sleasman JW, Nguyen BY, Pizzo PA, Yarchoan R. Long-term virologic and immunologic responses in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis.* 2001; 1;183(7):1116-20. doi: 10.1086/319274

11. Kolesnikova L.I. Evaluation of lipid peroxidation processes in patients with chronic parenteral viral hepatitis and HIV co-infection depending on degree of inflammatory process activity in the liver / LI. Kolesnikova, MA. Darenskaya, SI. Kolesnikov, LA. Grebenkina, MA. Rashidova, et al. // *Terapevticheskii arkhiv.* — 2018. — Т. 90, № 11. — С. 37–43. doi:10.26442/terarkh201890114-43

12. Kolesnikova L.I. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection / LI. Kolesnikova, SI. Kolesnikov, MA. Darenskaya, LA. Grebenkina, EV. Timofeeva, OYA. Leshchenko, et al. // *Terapevticheskii arkhiv.* — 2016. — Т. 88, № 11. — С. 17–21. doi:10.17116/terarkh2016881117-21

13. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS.* 2000;14(10):1333-9. doi: 10.1097/00002030-200007070-00005

14. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Billaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001;15(1):71-5. doi: 10.1097/00002030-200101050-00011.

15. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J., Rychkova L, Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIVexposed neonates. *Archives of Disease in Childhood.* 2019;104(S3).R. A4. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.9

16. Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Archives of Disease in Childhood.* 2019;104(S3).R. A143. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.329

17. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit.* 2004;26(2):122-6. doi: 10.1097/00007691-200404000-00006

18. Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, Broder S, Mitsuya H. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2326-33. doi: 10.1172/JC1116463

19. Panhard X, Legrand M, Taburet AM, Diquet B, Goujard C, Mentré F; Cophar 1 – ANRS 102 Study Group. Population pharmacokinetic analysis of lamivudine, stavudine and zidovudine in controlled HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):1019-29. doi: 10.1007/s00228-007-0337-x

20. WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Дата обращения: 13 марта 2022].

21. Guideline on Bioanalytical Method Validation. Available from: <https://pharmadviser.ru/document/tr3550/>. [Accessed: 20th March 2022].

22. Crommentuyn KM, Kappelhoff BS, Mulder JW, Mairuhu AT, van Gorp EC, Meenhorst PL, Huitema AD, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(4):378-89. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x

23. Habler K, Brügel M, Teupser D, Liebchen U, Scharf C, Schönermarck U, Vogeser M, Paal M. Simultaneous quantification of seven repurposed COVID-19 drugs remdesivir (plus me-

tabolite GS-441524), chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, favipiravir and azithromycin by a two-dimensional isotope dilution LC-MS/MS method in human serum. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;196:113935. doi: 10.1016/j.jpba.2021.113935

24. Fauchet F, Treluyer JM, Frange P, Urien S, Foissac F, Bouazza N, Benaboud S, Blanche S, Hirt D. Population pharmacokinetics study of recommended zidovudine doses in HIV-1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4801-8. doi: 10.1128/AAC.00911-13

25. Bunupuradah T, Punyahotra P, Cressey TR, Srimuan A, Thammajaruk N, Sophonphan J, Sriheara C, Burger DM, Puthanakit T, Ananworanich J. Plasma pharmacokinetics of once-daily abacavir- and lamivudine-containing regimens and

week 96 efficacy in HIV-infected Thai children. *J Virus Erad.* 2015 Jul 1;1(3):185-91

26. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1119-28; quiz 1129. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036

27. Aurbibul L, Teerananchai S, Prasitsuebsai W, Sudjaritruk T, Kosalaraksa P, Kurniati N, Truong KH, Do VC, Nguyen LV, Choekphaibulkit K, Singtoroj T, Kerr SJ. Therapeutic Drug Monitoring of Lopinavir in HIV-Infected Children on Second-Line Antiretroviral Therapy in Asia. *Ther Drug Monit.* 2016;38(6):791-795. doi: 10.1097/FTD.0000000000000329

---

*Авторский коллектив:*

*Самбялова Александра Юрьевна* — младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: +7-951-627-01-39, e-mail: sambialova95@mail.ru

*Баирова Татьяна Ананьевна* — заведующая лабораторией персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н.; тел.: +7-902-576-15-06, e-mail: tbairova38@mail.ru

*Манаенкова Татьяна Леонидовна* — аспирант Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; инфекционист Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-950-145-82-72; e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com

*Бельских Алексей Владимирович* — инженер лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.х.н.; тел.: +7-924-821-49-00, e-mail: alex590750@yandex.ru

*Плотникова Юлия Кимовна* — главный врач Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; e-mail: aids@aids38.ru

*Рычкова Любовь Владимировна* — директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н., член-корреспондент РАН; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru