

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Динамика клинико-лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших различные схемы стартовой высокоактивной антиретровирусной терапии: рандомизированное контролируемое исследование

Контактная информация:

Денисенко Валентин Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней РостГМУ

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, тел.: +7 (863) 232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Статья поступила: 28.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции, быстрое развитие иммуносупрессии, тяжелых оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей, высокая летальность определяют важность своевременного назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). При этом стартовая схема терапии должна оставаться эффективной и безопасной при длительном применении. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность различных схем стартовой ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией. **Методы:** в рандомизированное контролируемое исследование включали детей в возрасте от 1 до 3 лет с ВИЧ-инфекцией. Клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование проводили до начала и через 12 мес ВААРТ. Стартовая схема терапии включала 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ — зидовудин и ламивудин. Детей рандомизировали на прием третьего компонента терапии — лопинавир/ритонавир ($n = 25$) и невирапин ($n = 23$). **Результаты:** в группу лопинавир/ритонавир рандомизировано 25 пациентов, в группу невирапина — 23 ребенка. Через 12 мес лечения подавление репликации ВИЧ (вирусная нагрузка крови < 50 копий/мл) было достигнуто у 25 (100%) больных в группе лопинавира/ритонавира и у 16 (70%) — в группе невирапина ($p = 0,003$). При использовании обеих схем ВИЧ-инфекция клинически не прогрессировала. При применении лопинавира/ритонавира медиана числа $CD4+CD3+$ лимфоцитов увеличилась с 20,5 (12; 23) до 30% (27; 34) ($p < 0,001$), при лечении невирапином — с 21,5 (17; 23) до 29% (27; 38) ($p < 0,001$). Нежелательные явления развились у 13 (27%) из 48 пациентов обеих групп, участвовавших в исследовании. При приеме лопинавира/ритонавира у 3 детей возникла тошнота, у 2 — рвота. При приеме невирапина у 1 больного отмечено появление аллергической сыпи, еще у 1 развился лекарственный гепатит. **Заключение:** высокая эффективность и безопасность лопинавира/ритонавира позволяют рекомендовать препарат в качестве третьего компонента для стартовой схемы ВААРТ ВИЧ-инфицированных детей.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, трехкомпонентная антиретровирусная терапия, лопинавир/ритонавир, невирапин, эффективность, безопасность.

(Для цитирования: Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Динамика клинико-лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших различные схемы стартовой высокоактивной антиретровирусной терапии: рандомизированное контролируемое исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 22–26. doi: 10.15690/pf.v13i1.1510)

ОБОСНОВАНИЕ

Важность назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) определяется неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции у детей, быстрым развитием иммуносупрессии, приводящей к присоединению тяжелых оппортунистических инфекций, развитию злокачественных опухолей и в конечном итоге к летальному исходу [1, 2]. ВААРТ позволяет подавить репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), о чем свидетельствует снижение уровня вирусемии (вирусной нагрузки крови, ВНК) < 50 копий/мл. Это способствует улучшению показателей иммунного статуса, прежде всего увеличению числа основных клеток-мишеней ВИЧ — Т-хелперов ($CD4+CD3+$ лимфоцитов) — в крови, что ведет

к положительной динамике клинической симптоматики, снижению скорости прогрессирования заболевания и летальности [3, 4]. В настоящее время специалистами Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией разработаны показания к назначению ВААРТ, принципы составления схем антиретровирусной терапии, контроля эффективности и безопасности лечения [5].

Не вызывает сомнений, что стартовая схема ВААРТ должна быть эффективной и безопасной при длительном применении [6, 7]. В схемы ВААРТ включают 3 препарата с различными механизмами противовирусной активности: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании с 1 ненуклеозид-

ным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы вируса [5, 7]. Перечень антиретровирусных препаратов, применяемых у детей, ограничен из-за возрастных противопоказаний или отсутствия жидких лекарственных форм. У детей в возрасте старше 3 мес разрешен к применению препарат из группы ННИОТ невирапин, старше 6 мес — лопинавир/ритонавир [5]. В связи с этим представляет интерес сопоставление эффективности различных схем ВААРТ (достижение стойкого подавления репликации ВИЧ, улучшение клинических и иммунологических показателей), а также безопасности их использования, что будет способствовать оптимизации противовирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

Целью нашего исследования было изучить эффективность и безопасность различных схем стартовой ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное контролируемое исследование. Распределение последовательно госпитализируемых больных в группы осуществляли методом фиксированной простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 1 до 3 лет;
- лабораторно подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции (двукратный положительный результат полимеразной цепной реакции на идентификацию провирусной ДНК);
- стадия вторичных заболеваний 4 Б по классификации В. И. Покровского;
- отсутствие указаний на предшествующую ВААРТ;
- информированное согласие родителей.

Критерии не включения:

- прием невирапина матерью и ребенком в качестве средства профилактики вертикальной передачи ВИЧ;
- наличие фоновой патологии печени.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Ростов-на-Дону).

Продолжительность исследования

Пациентов включали в исследование в течение апреля-декабря 2013 г. Исследование завершали через 12 мес после начала ВААРТ.

Описание медицинского вмешательства

Стартовая схема ВААРТ включала 2 НИОТ (зидовудин и ламивудин) в сочетании с препаратом из группы ингибиторов протеазы вируса или ННИОТ. Зидовудин назначали в суточной дозе 360–480 мг/м² поверхности тела в 3–4 приема внутрь, ламивудин — в суточной дозе 8 мг/кг массы тела в 2 приема внутрь. В качестве третьего компонента ВААРТ больным назначали лопинавир/ритонавир в суточной дозе 460/115 мг/м² в 2 приема внутрь или невирапин в суточной дозе 4 мг/кг 1 раз/сут внутрь в течение 2 нед, затем — в суточной дозе 7 мг/кг в 2 приема внутрь. Длительность стартовой схемы ВААРТ составила 12 мес.

Исходы исследования

Основным исходом считали подавление репликации ВИЧ, о чем свидетельствовало снижение ВНК ВИЧ до уровня < 50 копий/мл. Дополнительными исходами являлись отсутствие перехода ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний 4 В по классификации В. И. Покровского [8] и повышение относительного содержания CD4+CD3+ лимфоцитов.

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Dynamics of Clinical Laboratory Parameter in HIV-Infected Children Undergoing Different Patterns of Initial Highly Active Antiretroviral Therapy: Randomized Controlled Trial

Background: Adverse course of HIV infection, rapid development of immunosuppression, severe opportunistic infections and malignant tumors and high mortality substantiate the importance of timely prescription of highly active antiretroviral therapy (HAART). The initial therapy pattern must remain efficient and safe in the long term. **Objective:** Our aim was to study effectiveness and safety of different patterns of initial HAART in HIV-infected children. **Methods:** The randomized controlled trial involved HIV-infected children aged 1–3 years. Clinical, immunological and virological examinations were conducted before and 12 months after HAART. The initial therapy pattern included 2 nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors — zidovudine and lamivudine. Children were randomized to the groups differing in the third therapy component: lopinavir/ritonavir or nevirapine. **Results:** 25 patients were randomized to the lopinavir/ritonavir group, 23 children — to the nevirapine group. After 12 months of treatment, HIV replication suppression (blood viral load < 50 copies/ml) was achieved in 25 (100%) lopinavir/ritonavir group patients and in 16 (70%) nevirapine group patients ($p = 0.003$). HIV infection did not progress clinically regardless of the pattern. The median number of CD4+CD3+ lymphocytes in the lopinavir/ritonavir group increased from 20.5% (12; 23) to 30% (27; 34) ($p < 0.001$), in the nevirapine group — from 21.5% (17; 23) to 29% (27; 38) ($p < 0.001$). Adverse events developed in 13 (27%) children. 3 and 2 children in the lopinavir/ritonavir group suffered from nausea and emesis, respectively. 1 and 1 patient in the nevirapine group suffered from allergic rash and drug-induced hepatitis, respectively. **Conclusion:** High effectiveness and safety of lopinavir/ritonavir allow recommending this drug as the third component of the initial HAART pattern for HIV-infected children.

Key words: children, HIV infection, three-component antiretroviral therapy, lopinavir/ritonavir, nevirapine, effectiveness, safety.

(For citation: Denisenko V.B., Simovanyan E.N. Dynamics of Clinical Laboratory Parameter in HIV-Infected Children Undergoing Different Patterns of Initial Highly Active Antiretroviral Therapy: Randomized Controlled Trial. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 22–26. doi: 10.15690/pf.v13i1.1510)

Методы регистрации исходов

Лабораторные исследования выполнены в лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской обл.

О подавлении репликации ВИЧ судили по результатам полимеразной цепной реакции (тест-системы «Амплисенс», «Интерлабсервис», Россия), которую проводили на термоциклере Rotor Gene (Qiagen, Германия).

Относительное содержание Т хелперов (CD4+CD3+ лимфоцитов) в крови исследовали в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двухпараметрических моноклональных антител (Beckman Coulter, Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре Coulter Erics-XL (Beckman Coulter, Франция).

Динамику клинических показателей оценивали путем анализа данных анамнеза, объективного обследования больного, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинического анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, ликворограммы, рентгенологического исследования органов грудной клетки, ультразвукового исследования внутренних органов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Критериями активной формы оппортунистической инфекции считали наличие клинической симптоматики и лабораторных показателей активности инфекции. Методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Вектор-Бест», Россия) определяли антитела (Ig) класса М и G к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса (ВПГ), токсоплазме, IgM к VCA, IgG к EA и EBNA-антигенам вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Посредством полимеразной цепной реакции исследовали содержание ДНК цитомегаловируса, ВПГ, ВЭБ в крови (тест-системы «Амплисенс», Россия). Серологическими маркерами активности цитомегаловируса, ВПГ и токсоплазм считали обнаружение IgM и/или нарастание титра IgG в 4 и более раз, для ВЭБ — IgM к VCA, IgG к EA-антигенам, нарастание титра IgG к EBNA-антигену вируса в 4 и более раз. Молекулярно-генетическими маркерами активности цитомегаловируса, ВПГ, ВЭБ считали обнаружение ДНК вирусов в крови. Диагностику бактериальных инфекций и кандидоза осуществляли с учетом клинической симптоматики, выделения возбудителей с использованием бактериологического и микологического метода.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 14.03.2013 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Анализ рядов значений всех изученных количественных показателей продемонстрировал их несоответствие закону нормального распределения ($p < 0,05$ по критерию Шапиро–Уилка). В связи с этим для их характеристики использовали показатели медианы (25-й; 75-й процентиля). Статистическую значимость различий количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, дискретных показателей — с применением точного теста Фишера. Использовали двусторонние варианты непараметрических тестов. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «R». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

На предмет соответствия критериям включения в исследование скринировано 56 пациентов: из них включены в исследование 48 детей; 7 человек не были включены по причине приема невирапина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ матерью и ребенком, 1 больной — из-за отказа родителей от участия в исследовании. В группу лопинавира/ритонавира были рандомизированы 25 пациентов, в группу невирапина — 23.

Клинические и лабораторные характеристики больных в сравниваемых группах до начала лечения были сопоставимы. При клиническом обследовании до начала лечения у всех пациентов обнаружены ВИЧ-ассоциированные симптомы и локализованные оппортунистические инфекции (табл.). К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам относились генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия, дефицит массы тела 10–20% и анемия, к более редким — спленомегалия, миокардиопатия, немотивированная лихорадка продолжительностью более 1 мес, нефропатия, энтеропатия, тромбоцитопения. В этиологической структуре оппортунистических инфекций доминировали бактериальные инфекции, реже встречались кандидоз, активные формы ВЭБ, ВПГ, цитомегаловирусной инфекции.

У всех пациентов имела место тяжелая иммуносупрессия (число CD4+CD3+ лимфоцитов $< 25\%$). Содержание CD4+CD3+ лимфоцитов у детей в группе лопинавира/ритонавира составило 20,5% (12; 23) и не отличалось от значений аналогичного показателя в группе невирапина — 21,5% (17; 23) ($p = 0,457$). Значения ВНК ВИЧ в сравниваемых группах также были сопоставимы: 315,3 (166,0; 768,3) и 288,1 тыс. копий/мл (133,1; 698,9), соответственно ($p = 0,328$).

Основной результат исследования

Через 12 мес после начала ВААПТ ВНК < 50 копий/мл была зафиксирована у 100% пациентов, получавших в качестве третьего компонента терапии лопинавир/ритонавир, и у 16 (70%) — в группе невирапина ($p = 0,003$). У детей ($n = 7$) группы невирапина с определяемым уровнем вирусемии медиана ВНК составила 12,5 (1,3; 19,7) тыс. копий/мл.

Дополнительные результаты исследования

В обеих группах в течение 12 мес ВААПТ заболевание не прогрессировало: отсутствовал переход из стадии вторичных заболеваний 4Б в 4В. У всех обследованных детей отмечено увеличение относительного содержания CD4+CD3+ лимфоцитов, в т. ч. в группе лопинавира/ритонавира — с 20,5 (12; 23) до 30% (27; 34) ($p < 0,001$), в группе невирапина — с 21,5 (17; 23) до 29% (27; 38) ($p < 0,001$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления зарегистрированы у 13/48 (27%) детей, в том числе связанные с приемом зидовудина — у 5, рвота — у 4 пациентов. Прием лопинавира/ритонавира у 3 детей сопровождался тошнотой, у 3 больных — рвотой. При лечении с использованием невирапина у 1 больного отмечено появление аллергической сыпи, еще у 1 развился лекарственный гепатит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Сопоставление клинико-лабораторных показателей свидетельствует об эффективности схем 2 НИОТ +

Таблица. Клинические и лабораторные показатели у детей с ВИЧ-инфекцией до начала высокоактивной антиретровирусной терапии

Показатели	Группа лопинавира/ ритонавира (n = 25), абс. (%)	Группа невирапина (n = 23), абс. (%)	p
Генерализованная лимфаденопатия	25 (100)	23 (100)	1,000
Гепатомегалия	25 (100)	23 (100)	1,000
Спленомегалия	12 (48)	10 (43,5)	0,779
Дефицит массы тела более 10%	21 (84)	18 (78,3)	0,711
Миокардиопатия	8 (32)	6 (26,1)	0,755
Нефропатия	1 (4)	3 (13)	0,338
Энтеропатия	2 (8)	2 (8,7)	1,000
Анемия	20 (80)	16 (69,6)	0,511
Тромбоцитопения	2 (8)	1 (4,3)	1,000
Длительная немотивированная лихорадка	4 (16)	4 (17,4)	1,000
Бактериальные инфекции	24 (96)	21 (91,3)	0,601
Активная форма инфекции ВПГ	8 (32)	8 (34,8)	1,000
Активная форма цитомегаловирусной инфекции	8 (32)	7 (30,4)	1,000
Активная форма ВЭБ-инфекции	9 (36)	9 (39,1)	1,000
CD4+CD3+ лимфоциты < 25%	25 (100)	23 (100)	1,000
Вирусная нагрузка крови > 100 тыс. копий/мл	25 (100)	23 (100)	1,000

Примечание. ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ВПГ — вирус простого герпеса.

лопинавир/ритонавир и 2 НИОТ + невирапин в плане стабилизации клинической симптоматики и увеличения относительного содержания CD4+CD3+ лимфоцитов. Вместе с тем на фоне схемы 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир у всех пациентов удалось добиться подавления репликации ВИЧ, тогда как при использовании схемы 2 НИОТ + невирапин у 1/3 пациентов ВНК ВИЧ превышала 50 копий/мл. Следует отметить, что нежелательные явления от приема лопинавира/ритонавира были представлены диспептическими симптомами (тошнотой, рвотой), тогда как при применении невирапина развивались более тяжелые побочные эффекты в виде аллергической сыпи и лекарственного гепатита.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применявшихся схем ВААРТ, позволивших добиться подавления размножения ВИЧ у всех больных на фоне приема 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир и у большинства пациентов, получавших 2 НИОТ + невирапин, о чем свидетельствовало снижение ВНК ВИЧ < 50 копий/мл. Достигнутый контроль репликации вируса способствовал восстановлению состояния иммунной системы, что подтверждалось увеличением числа основных клеток-мишеней для вируса — CD4+CD3+ лимфоцитов [5, 6]. В результате имела место стабилизация клинической симптоматики ВИЧ и отсутствовало прогрессирование инфекционного процесса.

Однако, следует отметить более высокую эффективность схемы ВААРТ с использованием лопинавира/ритонавира в плане подавления репликации ВИЧ, что можно объяснить составом препарата. Так, лопинавир обладает не только выраженной антиретровирусной активностью, но и высоким генетическим порогом резистентности — для выработки лекарственной устойчивости необходимы 6–8 мутаций [9, 10]. С другой стороны, в состав препарата входит ритонавир в бустирующей

дозе, который ингибирует цитохром P450 печени, что способствует уменьшению трансформации лопинавира в гепатоцитах, обеспечивает высокое и стабильное содержание этого препарата в крови [10, 11]. Кроме того, схема 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир действует в 2 этапа репликативного цикла ВИЧ: синтез провирусной ДНК и созревание вириона [12]. В результате происходит устойчивое подавление репликации ВИЧ, что создает предпосылки для длительного применения этой схемы.

Схема 2 НИОТ + невирапин продемонстрировала меньшую эффективность в плане подавления репликации ВИЧ. Это может быть связано с низким порогом генетической резистентности: для выработки лекарственной устойчивости к невирапину достаточно 1 мутации [13]. При этом при резистентности к невирапину возникает перекрестная устойчивость к другим представителям НИОТ [12]. Схема 2 НИОТ + невирапин подавляет лишь один этап жизненного цикла ВИЧ — синтез провирусной ДНК с участием фермента обратной транскриптазы [10]. Все это создает трудности при длительном использовании данной схемы и затрудняет подбор терапии второго ряда.

Неблагоприятным моментом являлось развитие тяжелых нежелательных явлений на фоне приема невирапина в виде аллергической сыпи и гепатита, тогда как при приеме лопинавира/ритонавира возникали только диспептические симптомы. Однако, с учетом профиля побочных эффектов препаратов из группы ингибиторов протеазы вируса в дальнейшем на фоне приема схемы 2 НИОТ + лопинавир/ритонавир можно ожидать развития липодистрофии и нарушения липидного обмена [10, 11]. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее наблюдение за обследованными пациентами, которое позволит оценить эффективность и безопасность длительного применения различных схем ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести небольшой объем групп, отсутствие среди обследованных пациентов грудного возраста и возрастной группы старше 3 лет, больных с другими показателями к назначению ВААРТ [5]. В т.ч. сюда относятся дети с клиническими показателями «Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями 2В», «Стадия вторичных заболеваний 4В», «Терминальная стадия V»; с иммунологическими показателями «Выраженный иммунодефицит независимо от стадии ВИЧ-инфекции» и «ВНК ВИЧ (CD4+CD3+ лимфоциты у детей грудного возраста менее 30%, от 1 до 3 лет — менее 25%, от 3 до 5 лет — менее 20%, старше 5 лет — менее $0,35 \times 10^9/\text{л}$); с вирусологическими показателями «ВНК > 100 тыс. копий/мл у детей в латентной стадии 3 и стадии вторичных заболеваний 4А при умеренном иммунодефиците (CD4+CD3+ лимфоцитов у детей грудного возраста 30–35%, от 1 до 3 лет — 25–30%, от 3 до 5 лет — 20–25%, старше 5 лет — $0,35-0,5 \times 10^9/\text{л}$)». Все эти факторы ограничивают распространение результатов исследования на более широкую категорию больных с ВИЧ-инфекцией.

Краткие практические рекомендации

Высокая клинико-лабораторная эффективность и безопасность лопинавира/ритонавира позволяют рекомендовать широкое использование этого препарата в схемах выбора ВААРТ у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск наиболее эффективных и безопасных схем стартовой ВААРТ у детей является одной из наиболее актуальных проблем ВИЧ-медицины. Проведенное рандомизированное контролируемое исследование с участием

48 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 1 до 3 лет продемонстрировало эффективность стартовых схем ВААРТ, включавших зидовудин и ламивудин в сочетании с лопинавиrom/ритонавиrom или невирапином. Независимо от состава эти схемы позволяли добиться подавления репликации ВИЧ и снижения показателя основного исхода исследования ВНК ВИЧ до уровня < 50 копий/мл. При использовании обеих схем имела место позитивная динамика дополнительных результатов исследования: отсутствовало прогрессирование заболевания и отмечалось увеличение числа CD4+CD3+ лимфоцитов. Сопоставление клинико-лабораторных показателей продемонстрировало более высокую эффективность схемы с использованием лопинавира/ритонавира в плане подавления репликации ВИЧ и отсутствие тяжелых побочных эффектов при его применении, что позволяет рекомендовать этот препарат в качестве третьего компонента для стартовой схемы ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность за поддержку и помощь в проведении исследования сотрудникам Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской обл. — главному врачу д.м.н. Е. В. Бекетовой, заместителю главного врача по лечебной работе С. А. Быкову, врачу-педиатру С. В. Бойковой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S, et al. Opportunistic infections and organspecific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med.* 2010;11(4):245–252.
- Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al. Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(2):164–171.
- Симованьян ЭН, Денисенко ВБ. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // *Педиатрическая фармакология.* 2010;(2):41–45. [Simovanyan AN, Denisenko VB. The effectiveness of the application of the combined therapy in children with HIV infection. *Pediatric Pharmacology.* 2010;(2):41–45. (In Russ).]
- Prasitsuebsai W, Kariminia A, Puthanakit T, et al. Impact of antiretroviral therapy on opportunistic infections of HIV-infected children in the therapeutic research, education and AIDS training Asia pediatric HIV observational database. *Pediatr Infect Dis.* 2014;33(7):747–752.
- Афонина Л.Ю., Юрин О.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. Особенности АРВТ у детей, больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: *ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство* / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. — С. 345–360. [Afonina LU, Yurin OG, Voronin EE, Fomin UA. *Features of ART in children with HIV infection.* In: *HIV and AIDS. National leadership.* Ed by Pokrovsky V.V. Moscow: GEOTAR Media; 2013. pp. 345–360. (In Russ).]
- Buchholz B, Hien S, Weichert S, Tenenbaum T. Pediatric aspects of HIV1-infection — an over view. *Minerva Pediatr.* 2010; 62(4):371–387.
- Lodha R, Mangani M. Antiretroviral therapy in children: recent advances. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1625–1633.
- Покровский ВИ, Покровский ВВ, Юрин ОГ. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2001;1:7–10. [Pokrovsky VI, Pokrovsky VV, Yurin OG. Clinical aspects of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases.* 2001;1:7–10. (In Russ).]
- Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2010;70(14):1885–1915.
- Бартлетт Дж, Галлант Дж, Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2012.* — М.: Р. Валент. 2012. — 528 с. [Bartlett J, Gallant J, Pham P. *Clinical Management of HIV Infection, 2012.* Moscow: R. Valent; 2012. 528 p. (In Russ).]
- Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, et al. CYP3A5 genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):205–207.
- Хоффманн К, Рокштро ЮК. *Лечение ВИЧ-инфекции, 2011.* — М.: Р. Валент. 2011. — 736 с. [Hoffmann K, Rokshstro UK. *Treatment of HIV Infection, 2011.* Moscow: R. Valent; 2011. 736 p. (In Russ).]
- Samuel R, Paredes R, Parboosing R, et al. Minority HIV-1 drugresistant mutations and prevention of mother-to-child transmission: perspectives for resourcelimited countries. *AIDS Rev.* 2014; 16(4):187–198.