

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Affecting factors to effectiveness of starting therapy in children with hiv infection

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Цель. Охарактеризовать факторы, влияющие на эффективность стартовой схемы высокоактивной антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Обследованы 67 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 24 до 36 месяцев, ранее не получавших антиретровирусное лечение. По клиническим, иммунологическим и лабораторным показаниям пациентам назначали высокоактивную антиретровирусную терапию. Схема терапии включала два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин и ламивудин) в сочетании с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы или ингибитором вирусной протеазы. У 22 больных (32,8 %) в качестве третьего компонента схемы использовали невирапин, у 24 (35,8 %) – лопинавир/ритонавир, у 21 ребенка (31,3 %) – нелфинавир. В дальнейшем оценивали эффективность лечения по клиническим показателям, количеству CD4-лимфоцитов в крови и уровню вирусной нагрузки крови ВИЧ. Данные о длительности сохранения эффективности схемы терапии исследовали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Продолжительность высокоактивной антиретровирусной терапии составляла 12–79 месяцев (медиана 28 месяцев, интерквартильный интервал 13–60 месяцев). У 55,2 % пациентов достигнуто стойкое подавление репликации ВИЧ (вирусная нагрузка крови ниже уровня чувствительности тест-системы), улучшение иммунного статуса (повышение количества CD4-лимфоцитов), положительная динамика клинической симптоматики. У 37,3 % больных начальная схема терапии была изменена по причине ее неэффективности, которая чаще обусловлена невозможностью полностью подавить репликацию вируса (37,5 %) и улучшить состояние иммунного статуса (8,9 %). Побочные эффекты возникли у 28,4 % детей, однако лишь у 7,5 % пациентов они явились причиной изменения схемы терапии. При тестировании клинических и лабораторных показателей до начала лечения в модели Кокса установлено, что независимым фактором увеличения длительности сохранения эффективности стартовой схемы терапии являлось назначение лопинавира/ритонавира.

Заключение. Полученные результаты будут способствовать повышению эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у детей при ее длительном применении.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, высокоактивная антиретровирусная терапия, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, невирапин.

Abstract

The purpose of the research – to characterize of the factors that influence the effectiveness of the starting highly active antiretroviral therapy in children with HIV infection. **Materials and methods.** A total of 67 children with HIV infection at the age from 24 to 36 months who have not received antiretroviral treatment. Patients received highly active antiretroviral therapy on clinical, immunological and laboratory indications. Regimen consisted of two HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (zidovudine and lamivudine) in combination with a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor or viral protease inhibitor. As the third component of the scheme in 22 patients (32,8 %) used nevirapine, in 24 (35,8 %) – lopinavir/ritonavir, in 21 children (31,3 %) – nelfinavir. In the future, the effectiveness of treatment was assessed by clinical parameters, the number of CD4 lymphocytes in the blood and HIV blood viral load. Data on the duration of the effectiveness of conservation regimens examined using Cox proportional hazard model.

Results. Duration of highly active antiretroviral therapy was 12–79 months (median 28 months, interquartile range 13–60 months). In 55,2 % patients, achieved sustained viral suppression (viral load levels below the level of test system sensitivity), improving the immune status (increase number of CD4 lymphocytes), the positive dynamics of clinical symptoms. In 37,3 % patients, initial regimen was modified because of its inefficiency, which is often due to the inability to completely suppress viral replication (37,5 %) and improve immune status (8,9 %). Side effects occurred in 28,4 % children, but only in 7,5 % patients they were the cause of change therapies. When testing the clinical and laboratory parameters prior to treatment in the Cox model revealed that an independent factor increasing the duration of the effectiveness of homepage conservation regimen was the appointment of lopinavir/ritonavir.

Conclusion. The results will contribute to the effectiveness of highly active antiretroviral therapy of HIV infection in children with her long-term use.

Key words: HIV, children, highly active antiretroviral therapy, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapine.

Введение

Известно, что ВИЧ-инфекция (ВИЧ-И) у детей характеризуется неблагоприятным течением, быстрым формированием глубокой иммуносупрессии, что ведет к присоединению тяжелых оппортунистических инфекций (ОИ), злокачественных опухолей и летальному исходу, в связи с чем важное значение приобретают своевременная диагностика заболевания и назначение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1–3]. В нашей стране используют показания к назначению ВААРТ, предложенные специалистами Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей [4]. При назначении антиретровирусной терапии учитывают стадию заболевания, количество Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) и уровень вирусной нагрузки крови (ВНК) ВИЧ. Схемы ВААРТ включают три препарата — два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП) вируса [5]. У детей в возрасте старше 3 месяцев разрешен к применению препарат из группы ННИОТ невирапин (НВП, вирамун, производство «Boehringer Ingelheim International», Германия), в возрасте старше 6 месяцев — препарат лопинавир/ритонавир из группы ИП (ЛПВ/РТВ, калетра, производство «Abbot Laboratories LTD», США), старше 24 месяцев — препарат нелфинавир из группы ИП (НФВ, вирасепт, производство «Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария) [4].

В настоящее время установлена высокая эффективность ВААРТ у пациентов детского возраста [3, 5–8]. Противовирусная терапия способствует подавлению репликации ВИЧ, что приводит к положительной динамике иммунологических показателей и, в конечном итоге, — к улучшению клинического статуса пациентов, уменьшению скорости прогрессирования ВИЧ-И и снижению частоты летальных исходов.

Вместе с тем, ВААРТ не позволяет полностью элиминировать ВИЧ из организма человека, поэтому ее проводят пожизненно [3, 9]. Кроме того, высокая генетическая изменчивость вируса приводит к формированию лекарственной резистентности, снижению эффективности терапии и сужению возможностей для составления последующих схем лечения [9–11]. В связи с этим важное значение придается стартовой схеме ВААРТ, которая должна максимально длительно сохранять свою эффективность при отсутствии серьезных побочных эффектов.

Цель исследования — охарактеризовать факторы, влияющие на эффективность стартовой схемы ВААРТ у детей с ВИЧ-И.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные показатели у детей с ВИЧ-И до начала ВААРТ.
2. Оценить эффективность долгосрочного применения стартовой схемы ВААРТ у пациентов детского возраста с ВИЧ-И.
3. Выявить факторы, влияющие на эффективность стартовой схемы ВААРТ у детей.

Материалы и методы

Обследовано 67 детей с ВИЧ-И в возрасте от 24 до 36 месяцев (медиана 30 месяцев, интерквартильный интервал 26–33 месяцев) в стадии вторичных заболеваний 4Б согласно Российской классификации ВИЧ-И (2006) [12], ранее не получавших антиретровирусное лечение. До начала ВААРТ, согласно рекомендациям Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, проведено углубленное обследование больных [4]. Оно включало изучение анамнеза, клинический осмотр пациента, консультацию специалистов (окулиста, невролога, ЛОР-врача), инструментальное обследование (рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

При определении активности ОИ учитывали клинические симптомы и лабораторные показатели. В крови методом иммуноферментного анализа исследовали содержание антител IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), токсоплазмам, антитела IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови определяли ДНК ЦМВ, ВПГ, ВЭБ (тест-системы «Амплиценс», Россия). Серологическими показателями активности для ЦМВ, ВПГ, токсоплазм служили наличие IgM-антител и/или увеличение титра IgG-антител в четыре и более раз, для вируса Эпштейна — Барр — IgM-антитела к VCA-, IgG к EA-антигенам, нарастание титра IgG-антител к EBNA-антигену вируса в четыре и более раз. Показателями активности ЦМВ, ВПГ, ВЭБ считали также обнаружение ДНК вирусов в крови методом ПЦР. Диагностику бактериальных инфекций и кандидоза проводили на основании клиники, обнаружения возбудителей бактериологическим и микологическим методами.

О состоянии иммунного статуса судили по относительному количеству Т-хелперов (CD3+CD4+) в крови, которое определяли с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двухпараметрических моноклональных антител («Beckman Coulter», Франция). Полученные

результаты учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре «Erix-XL Coulter» (Франция). В крови исследовали уровень вирусемии ВИЧ (ВНК) методом ПЦР (тест-системы «Ампли-сенс», Россия) с регистрацией полученных результатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия).

При определении клинических, иммунологических и вирусологических показаний к назначению ВААРТ, составлении стартовой схемы терапии использовали рекомендации Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей [4]. В состав схемы включали три препарата — 2 НИОТ в сочетании с 1 ННИОТ или ИП. В качестве сочетания 2 НИОТ назначали зидовудин и ламивудин. Третий компонент определяли методом случайной выборки. У 22 больных (32,8%) использовали НВП, у 24 (35,8%) — ЛПВ/РТВ, у 21 ребенка (31,3%) — НФВ. Группы больных оказались сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям на момент начала ВААРТ.

В дальнейшем повторное клиническое обследование в соответствии с рекомендациями Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей проводили через 2 недели [4]. Затем клинико-лабораторное обследование осуществляли 1 раз в 4 недели. При оценке клинической, иммунологической и вирусологической эффективности и неэффективности ВААРТ использовали критерии, предложенные специалистами Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей [4]. При неэффективности схемы или развитии тяжелых побочных эффектов стартовую терапию отменяли и переходили на схемы второго ряда.

Обработку результатов исследования осуществляли методами вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ «R». Поскольку ряды абсолютных показателей не соответствовали закону нормального распределения ($P < 0,05$ по критерию Шапиро — Уилка), их характеризовали с помощью показателей медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ).

Для оценки влияния клинико-лабораторных показателей до начала лечения на длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ использовали метод анализа времени до наступления события (выживаемости). При этом событием считали утрату эффективности стартовой схемы ВААРТ. К завершённым наблюдениям относили тех больных, у которых имело место формирование клинической, иммунологической и вирусологической неэффективности ВААРТ. У этих детей вычисляли промежуток времени в месяцах от начала ВААРТ до момента утраты эффективности. Незавершёнными (цензурирован-

ными) наблюдениями являлись пациенты, у которых стартовая схема ВААРТ сохраняла свою эффективность, а также больные, которым эффективная стартовая схема была изменена в связи с развитием тяжелых побочных эффектов. В этой группе вычисляли промежуток времени в месяцах от начала лечения до окончания исследования (при сохранении эффективности ВААРТ) или до изменения стартовой схемы (при развитии побочных эффектов). Завершённые и цензурированные наблюдения включали в математическую модель пропорциональных рисков Кокса. Сначала исследуемые показатели тестировали в однофакторной модели. Вычисляли отношение рисков (Risk Ratio — RR) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) как экспоненциальную функцию исследованных показателей. Факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторной модели ($P < 0,05$), на следующем этапе включали в многофакторную модель. Независимыми предикторами, влияющими на длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ, считали показатели, имевшие статистическую значимость в многофакторной модели ($P < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты первичного клинико-лабораторного обследования до начала ВААРТ представлены в таблице 1. При клиническом обследовании выявлена высокая частота ВИЧ-ассоциированных симптомов и ОИ. К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам (у половины и более пациентов) относились генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП), гепатомегалия, дефицит массы тела и анемия. У менее половины больных обнаружены спленомегалия, миокардиопатия, длительная немотивированная лихорадка продолжительностью более 1 месяца, энтеропатия, нефропатия, тромбоцитопения. В этиологической структуре ОИ преобладали локализованные бактериальные инфекции, которые имели место у подавляющего большинства пациентов. Менее чем у половины детей диагностированы кандидоз, активные формы Эпштейна — Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции простого герпеса (ИПГ), туберкулеза, пневмоцистоз, генерализованные формы ОИ.

При исследовании иммунного статуса у 20,9% детей обнаружено снижение относительного содержания Т-хелперов менее 15%. Более чем у половины пациентов (56,7%) этот показатель колебался в пределах от 15% до 24%, у 22,4% детей был выше 25%. При исследовании ВНК ВИЧ установлено, что у большинства больных (76,1%) этот показатель превышал уровень 100 000 копий/мл.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели у детей с ВИЧ-инфекцией
до начала высокоактивной антиретровирусной терапии**

Показатели	Количество больных, n = 67	
	n	%
Клинические показатели		
ВИЧ-ассоциированные симптомы		
ГЛАП	67	100
Гепатомегалия	67	100
Спленомегалия	29	43,3
Дефицит массы тела	54	80,6
Миокардиопатия	20	29,9
Нефропатия	6	8,9
Энтеропатия	7	10,4
Анемия	50	74,6
Тромбоцитопения	5	7,5
Длительная немотивированная лихорадка	12	17,9
Оппортунистические инфекции		
Бактериальные инфекции	64	95,5
Активная форма туберкулеза	6	8,9
Активная форма ИПГ	22	32,8
Активная форма ЦМВИ	23	34,3
Активная форма ЭБВИ	27	40,3
Кандидоз	31	46,3
Лабораторные показатели		
CD4+CD3+-лимфоциты		
Менее 15%	14	20,9
15 – 24%	38	56,7
25% и более	15	22,4
Вирусная нагрузка крови		
100 000 копий/мл и менее	16	23,9
Более 100 000 копий/мл	51	76,1

Продолжительность наблюдения за детьми колебалась от 12 до 79 месяцев (Me 28 месяцев, ИКИ 13 – 60 месяцев). На момент окончания исследования стартовая схема ВААРТ сохраняла эффективность у 37 пациентов (55,2%). У 30 детей (44,8%) она была заменена на схему второго ряда. Наиболее частой причиной являлась утрата эффективности – у 25 человек (37,3%), причем у всех 25 пациентов отмечалась вирусологическая неэффективность ВААРТ – отсутствие снижения ВНК ниже определяемого уровня или повторное появление вируса в крови. У 6 пациентов (8,9%) она сочеталась с иммунологической неэффективностью – отсутствием повышения количества CD4-лимфоцитов. Вместе с тем, в отличие от лабораторных показателей, клинические проявления неэффективности ВААРТ не регистрировались.

Побочные эффекты стартовой схемы ВААРТ развились у 19 детей (28,4%). К наиболее частым

относились тошнота – у 9 (13,4%) пациентов (в том числе при приеме зидовудина – у 5, ЛПВ/РТВ – у 3, НФВ – у 1 ребенка), рвота – у 7 (10,4%) больных (в том числе при приеме зидовудина – у 4-х, ЛПВ/РТВ – у 2, НФВ – у 1 больного). Эти симптомы купировались с помощью симптоматической терапии и не требовали коррекции схемы лечения. У 5 детей (7,5%) развились тяжелые побочные эффекты, потребовавшие замены схемы ВААРТ. К ним относились аллергическая сыпь у 2 детей (в том числе при приеме НВП – у 1, зидовудина – у 1 ребенка), липодистрофия – у 2 больных на фоне приема НФВ, лекарственный гепатит – у 1 пациента, получавшего НВП.

Для оценки влияния клинико-лабораторных показателей на длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ использована модель пропорциональных рисков Кокса. К за-

вершенным наблюдениям отнесли 25 человек (37,3%), у которых за период наблюдения произошла утрата эффективности стартовой схемы ВААРТ. В группу незавершенных (цензурированных) наблюдений включили 37 пациентов (55,2%), у которых на протяжении всего периода наблюдения сохранялась эффективность стартовой схемы ВААРТ, а также 5 детей (7,5%), которым эффективная начальная схема была изменена из-за тяжелых побочных эффектов.

При тестировании в однофакторной модели установлено, что статистически значимые значения ($P < 0,05$) продемонстрировали следующие показатели – наличие у больного спленомегалии, энтеропатии и назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ (табл. 2). При тестировании показателей «Спленомегалия», «Энтеропатия» и «Схема

2 НИОТ + ЛПВ/РТВ» в многофакторной модели установлено, что только последний из них продемонстрировал статистическую значимость, в связи с чем признан независимым фактором, определяющим длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ у детей. При этом значение показателя RR менее 1 свидетельствовало о том, что назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ способствовало увеличению длительности стартовой схемы ВААРТ.

Известно, что успех ВААРТ во многом зависит от чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам и, с другой стороны, от стабильного содержания лекарства в крови [5]. Поэтому включение ЛПВ/РТВ в схемы ВААРТ представляется весьма перспективным в плане повышения ее эффективности. Это обусловлено тем, что к ос-

Таблица 2

Факторы, влияющие на длительность стартовой схемы высокоактивной антиретровирусной терапии у детей

Показатели на момент начала ВААРТ	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	RR	95% ДИ	P	RR	95% ДИ	P
Возраст, мес.	0,9	0,7 – 1,1	0,190	–	–	–
Клинические показатели						
ВИЧ-ассоциированные симптомы:						
ГЛАП	1	0,4 – 1,8	1,000	–	–	–
Гепатомегалия	1	0,1 – 3,7	0,307	–	–	–
Спленомегалия	2,7	1 – 7,2	0,040	1,3	0,4 – 3,8	0,693
Дефицит массы тела	1,1	0,5 – 3,7	0,698	–	–	–
Миокардиопатия	1,1	0,4 – 2,5	0,999	–	–	–
Нефропатия	2,7	0,9 – 7,8	0,077	–	–	–
Энтеропатия	2,8	1,1 – 7,2	0,047	2,1	0,6 – 7,1	0,236
Анемия	2,4	0,7 – 8,2	0,133	–	–	–
Тромбоцитопения	2,6	0,7 – 6,6	0,078	–	–	–
Лихорадка	1,9	0,3 – 3,1	0,843	–	–	–
Оппортунистические инфекции						
Бактериальные инфекции	1	0,1 – 3,7	0,307	–	–	–
Активная форма туберкулеза	1,1	0,3 – 5	0,866	–	–	–
Активная форма ИППГ	1,7	0,7 – 4,4	0,269	–	–	–
Активная форма ЦМВИ	1,6	0,6 – 4,2	0,302	–	–	–
Активная форма ЭБВИ	0,8	0,3 – 2	0,561	–	–	–
Кандидоз	1,8	0,7 – 4,5	0,223	–	–	–
Лабораторные показатели						
CD4 – лимфоцитов менее 15%	2	0,9 – 5	0,369	–	–	–
ВНК более 100 тыс. коп./мл	1,6	0,5 – 4,8	0,360	–	–	–
Схема ВААРТ						
2 НИОТ + ЛПВ/РТВ	0,08	0,01 – 0,35	<0,001	0,08	0,01 – 0,39	0,016
2 НИОТ + НФВ	1,9	0,6 – 5,5	0,223	–	–	–
2 НИОТ + НВП	5	0,9 – 13,4	0,083	–	–	–

новному компоненту препарата (ЛПВ) у большинства пациентов до начала лечения отсутствует лекарственная резистентность, а в процессе ВААРТ она вырабатывается достаточно медленно [13]. С другой стороны, включение в состав препарата бустирующей дозы РТВ способствует подавлению активности цитохрома Р450 печени, который осуществляет метаболизм ИП [4]. Это приводит к созданию высокого и стабильного содержания ЛПВ в крови и, в конечном итоге, — к стойкому подавлению репликации ВИЧ [5, 13]. Результаты ранее проведенного нами исследования показали более существенную положительную динамику клинико-иммунологических и вирусологических показателей у детей, получавших в течение 12 месяцев стартовую схему 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, по сравнению со схемой 2 НИОТ + НФВ [7]. Настоящее исследование также продемонстрировало высокую эффективность схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ при длительном применении, что позволяет рекомендовать ее в качестве схемы выбора при проведении ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. Используемые в настоящее время схемы ВААРТ при длительном применении у большинства пациентов позволяют достичь стойкого подавления репликации ВИЧ, улучшения иммунного статуса, положительной динамики клинической симптоматики.

2. У трети пациентов возникает необходимость изменения начальной схемы ВААРТ в связи с ее неэффективностью, чаще обусловленной невозможностью полностью подавить репликацию вируса.

3. Побочные эффекты ВААРТ возникают у четверти больных, однако лишь у незначительной части они являются причиной изменения схемы терапии.

4. Независимым фактором, увеличивающим продолжительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ, является назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ.

Литература

1. Избранные лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В.В. Покровского — М.: Геотар-Медиа, 2015. — 512 с.
2. Воронин, Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей. Особенности течения и терапии / Е.Е. Воронин, К.Н. Додонов // Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский образовательный центр, 2012. — С. 407–426.
3. Симованьян, Э.Н. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 2. — С. 41–45.
4. Афонина, Л.Ю. Особенности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / Л.Ю. Афонина [и др.] // ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руко-

водство / под ред. В.В. Покровского. — М.: Геотар-Медиа, 2013. — С. 345–360.

5. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции — 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.

6. Тимченко, В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю.А. Архипова, Н.Д. Джангавадзе // Журнал инфектологии. — 2013. — № 1. — С. 63–68.

7. Денисенко, В.Б. Опыт применения ингибиторов вирусной протеазы у детей с ВИЧ-инфекцией / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, Е.В. Бекетова // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 1. — С. 62–67.

8. Calmy A.L., Ford N. Improving treatment outcome for children with HIV. *Lancet*. 2011; 377 (9777): 1546-48.

9. Диагностика ВИЧ-инфекции и применения антиретровирусных препаратов у детей. Национальные клинические рекомендации / Л.Ю. Афонина [и др.]. — СПб, 2014. — 62 с.

10. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Geneva: World Health Organization (WHO), 2010. 194 p.

11. Eisenhut M. An update on HIV in children. *Paed. and Child Health*. 2013; 23 (3): 109-14.

12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 марта 2006 г. № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». — М., 2006. — 6 с.

13. Хоффманн, К. Лечение ВИЧ-инфекции — 2011 / К. Хоффманн, Ю.К. Рокштро. — М.: Р. Валент, 2011. — 736 с.

References

1. Selected lectures on HIV-infection / Ed. by V.V. Pokrovsky. Moscow; Geotar-Media, 2015 (in Russian).
2. Voronin E.E. HIV infection in children. Features of a current and therapy / In «Human Immunodeficiency Virus — Medicine» / Ed. by N.A. Belyakov, A.G. Rahmanova / E.E. Voronin, K.N. Dodonov. St. Petersburg; Baltic Education Centre, 2012 (in Russian).
3. Simovanyan E.N. / E.N. Simovanyan, V.B. Denisenko. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2010; 2: 41-5 (in Russian).
4. Afonina L.Yu. Features of antiretroviral therapy in children with HIV-infection / In «HIV and AIDS: National guidelines» / Ed. by V.V. Pokrovsky / L.Yu. Afonina, O.G. Yurin, E.E. Voronin, Yu.A. Fomin. Moscow; Geotar-Media, 2014 (in Russian).
5. Bartlett G. Clinical aspects of HIV infection — 2012 / G. Bartlett, G. Gallant, P. Fam. Moscow; R. Valent, 2012 (in Russian).
6. Timchenko V.N. / V.N. Timchenko, Yu.A. Arhipova, N.D. Dzhangavadze. *Zhurnal infektologii*. 2013; 1: 63-8 (in Russian).
7. Denisenko V.B. / V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan, E.V. Beketova. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2010; 1: 62-7 (in Russian).
8. Calmy A.L., Ford N. Improving treatment outcome for children with HIV. *Lancet*. 2011; 377 (9777): 1546-48.
9. Diagnosis of HIV infection and the use of antiretroviral drugs in children. National clinical guidelines / L.Yu. Afonina [et al.]. St. Petersburg, 2014 (in Russian).
10. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Geneva; World Health Organization (WHO), 2010. 194 p.
11. Eisenhut M. An update on HIV in children. *Paed. and Child Health*. 2013; 23 (3): 109-14.

12. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation on March 17, 2006 № 166 «On approval of the Instructions for completing the annual forms of

federal statistical observation N 61 «Information on the group of patients with HIV-infection». Moscow, 2006 (in Russian).

13. Hoffmann K. Treatment of HIV Infection – 2011 / K. Hoffmann, Yu.K. Rokshtro. Moscow; R. Valent, 2011 (in Russian).

Авторский коллектив:

Денисенко Валентин Борисович – доцент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Симованьян Эмма Никитична – заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: emmasim@yandex.ru