



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

11 Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ
(обновленная версия 2012 г.)

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE
HIV INFECTIONS -
HIV INFECTIONS – PREVENTION AND CONTROL – DIAGNOSIS – DRUG THERAPY
AIDS-RELATED OPPORTUNISTIC INFECTIONS – PREVENTION AND CONTROL
DRUG THERAPY
INFANT
CHILD
CLINICAL PROTOCOLS
GUIDELINES
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Европейского регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequests>.

© Всемирная организация здравоохранения 2012 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует полноты и правильности информации, содержащейся в настоящей публикации, и ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами или редакторами, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Contents

Сокращения	vi
Определения силы и качества рекомендаций.....	vii
Благодарности	viii
I. Введение	1
II. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции.....	2
1. Обоснование	2
2. Диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев и детей	4
3. Диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев и детей, находящихся на грудном вскармливании	6
4. Предварительный диагноз тяжелой ВИЧ-инфекции у младенцев и детей младше 18 месяцев, подвергавшихся риску заражения ВИЧ.....	6
5. Рекомендации	7
III. Ведение ВИЧ-инфицированных детей	10
1. Первичное обследование ВИЧ-инфицированного ребенка	10
2. Начало АРТ.....	11
2.1. Начало АРТ у младенцев с ВИЧ-инфекцией	11
2.2. Начало АРТ у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 12 месяцев и старше	11
2.2.1. Клинические критерии для начала АРТ	11
2.2.2. Иммунологические критерии для начала АРТ	12
2.2.3. Вирусологические критерии для начала АРТ	12
2.3. Критерии для начала АРТ детям младше 18 месяцев с предположительным диагнозом тяжелой ВИЧ-инфекции	13
2.4. Рекомендации	13
2.4.1. Младенцы	13
2.4.2. Дети старше одного года	13
3. Схемы АРТ первого ряда, рекомендуемые для младенцев и детей	15
3.1. Схемы лечения	15
3.2. Рекомендации	16
3.2.1. Младенцы	16
3.2.2. Дети старше одного года	16
4. Приверженность АРТ	18
4.1. Научные данные	18
4.2. Трудности	19
4.3. Повышение приверженности.....	19
4.4. Оценка приверженности	20
4.5. Непрерывная поддержка	20
4.6. Организационные вопросы.....	20
4.7. Раскрытие диагноза	20
4.8. Рекомендация	21
5. Подростки с ВИЧ-инфекцией.....	21
5.1. Основные положения.....	21
5.2. Обоснование.....	21
5.3. Выбор схемы и доз АРВП.....	22
5.4. Приверженность лечению у подростков	22

6. Неудача схемы лечения первого ряда.....	23
7. Схема лечения второго ряда.....	23
7.1. Выбор схемы второго ряда, если в схему первого ряда входили два НИОТ и ННИОТ	23
7.2. Выбор схемы второго ряда, если в схему первого ряда входили два НИОТ и ИП/р.....	24
7.3. Выбор схемы второго ряда, если в альтернативную схему первого ряда входили три НИОТ.....	24
7.4. Рекомендации	25
8. Неудача схемы лечения второго ряда.....	25
8.1. Резервные схемы АРТ	26
8.2. Возможные варианты действий.....	26
9. Мониторинг терапии ВИЧ-инфекции.....	26
9.1. Восстановление числа лимфоцитов CD4	27
9.2. Воспалительный синдром восстановления иммунитета	27
9.3. Токсичность антиретровирусных препаратов.....	28
9.3.1. Виды побочных реакций.....	29
9.3.2. Мониторинг и тактика при побочных реакций.....	29
10. Паллиативная помощь и прекращение АРТ.....	30
11. Ведение младенцев и детей с ко-инфекцией туберкулеза и ВИЧ	31
11.1. Скрининг и диагностика туберкулеза	31
11.2. Профилактика туберкулеза	31
11.3. Лечение туберкулеза	32
11.3.1. Выбор схемы АРТ первого ряда для детей, получающих рифампицин.....	32
11.3.2. Начало АРТ после начала противотуберкулезного лечения, включающего рифампицин.....	33
11.3.3. Дети с лекарственно устойчивым туберкулезом.....	34
11.3.4. Дети с туберкулезом, выявленным во время проведения АРТ.....	34
11.4. Рекомендации	34
11.4.1. Профилактическое лечение изониазидом ВИЧ-инфицированных детей....	34
11.4.3. ВИЧ-инфицированные дети, заболевшие туберкулезом в процессе АРТ... 35	
IV. Профилактика и лечение оппортунистических и других инфекций.....	36
1. Острые бактериальные инфекции	36
1.1. Профилактика.....	36
1.2. Лечение	36
2. Микобактериальные инфекции	36
2.1. Инфекции, вызванные бактериями комплекса <i>Mycobacterium avium</i>	37
2.1.1. Профилактика.....	37
2.1.2. Лечение	37
3. Грибковые инфекции	37
3.1. Аспергиллез.....	37
3.2. Кандидоз	37
3.3. Криптококкоз.....	38
3.4. Пневмоцистная пневмония	38
3.4.1. Профилактика.....	38
3.4.2. Лечение	38
4. Токсоплазмоз	39
5. Вирусные инфекции	39
5.1. Цитомегаловирусная инфекция.....	39
5.1.1. Профилактика.....	39
5.1.2. Лечение	39

5.2. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В.....	39
5.2.1. Профилактика.....	39
5.2.2. Лечение.....	39
5.3. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С.....	41
5.4. Герпетическая инфекция.....	41
5.4.1. Профилактика.....	41
5.4.2. Лечение.....	42
5.5. Инфекция, вызванная вирусом Varicella-zoster.....	42
5.5.1. Профилактика.....	42
5.5.2. Лечение.....	42
V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях.....	43
Приложение 1. Клиническая классификация ВОЗ ВИЧ-инфекции у младенцев и детей.....	44
Приложение 2. Дозы антиретровирусных препаратов.....	45
Приложение 3. Тяжелые ранние и отдаленные побочные эффекты АРВП: клинические проявления, лабораторные показатели и тактика АРТ.....	47
Библиография.....	50

Сокращения

АРВ	антиретровирусный
АРВП	антиретровирусные препараты
АРТ	антиретровирусная терапия
БЦЖ	бацилла Кальметта–Герена
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСВИ	Воспалительный синдром восстановления иммунитета
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИББДВ	Интегрированное ведение болезней детского возраста
ИП	ингибитор протеазы
ИП/р	ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
МЕ	международная единица
НИОТ	нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ЦНС	центральная нервная система
CD4	T-лимфоциты, несущие на своей поверхности рецепторы CD4

Определения силы и качества рекомендаций

Настоятельность рекомендаций в пользу того или иного вмешательства

Сильная	вмешательство настоятельно рекомендуется
Умеренная	вмешательство рекомендуется
Условная	выбор остается за врачом
Рекомендации нет	нет научных данных для обоснованного использования вмешательства

Обоснованность рекомендаций (качество научных данных, на которых они основаны)

A	данные получены в рандомизированных контролируемых исследованиях, имевших достаточную мощность и релевантные конечные критерии
B	Данные получены в хорошо спланированных проспективных обсервационных исследованиях, имевших только клинические конечные критерии
C	только данные клинических наблюдений и (или) мнение эксперта

Благодарности

Настоящий документ представляет собой обновленную версию клинического протокола, созданного в 2007 г. Это был один из 13 клинических протоколов, входящих в выпущенный Европейским региональным бюро ВОЗ в 2007 г. документ «Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ».

Обновление протокола проводилось на основании новых научных данных о лечении ВИЧ-инфекции у детей и выпущенного в 2010 г. руководства ВОЗ *«Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у младенцев и детей: на пути к всеобщему доступу. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения»*. Работа над протоколом включала консультативное совещание с региональными экспертами в 2010 г. в Киеве (Украина) и переписку с ними по электронной почте, для того чтобы обновленная версия протокола отвечала потребностям разных стран и отражала различия в возможностях внедрения протокола.

Обновление протокола проводил Steven Welch, педиатр-консультант Бирмингемской больницы Heartlands, в сотрудничестве с Европейским региональным бюро ВОЗ и экспертным комитетом, члены которого сделали много ценных замечаний по поводу предварительных версий протокола. В экспертный комитет входили: Эмира Алмамедова (Республиканский центр ВИЧ/СПИД, Баку, Азербайджан), Лариса Афонина (Республиканская клиническая инфекционная больница, Усть-Ижора, Российская Федерация), Valentina Baltag, Masoud Dara, Pierpaolo de Colombani, Irina Eramova, Aigul Kuttumuradova (ВОЗ, Копенгаген, Дания), Shaffiq Essajee (ВОЗ, Женева, Швейцария), Камила Фатыхова (НГО «Калдиргоч», Ташкент, Узбекистан), Светлана Комар (Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев, Украина), Ольга Ким (Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан), Руслан Малюта (ЮНИСЕФ, Женева, Швейцария), Армен Мкртчян (Национальный центр ВИЧ/СПИД, Ереван, Армения), Анаркуль Султанова (Национальный центр СПИД, Бишкек, Кыргызстан).

I. Введение

Этот региональный протокол выпущен вслед за обновленным в 2010 г. всемирным руководством ВОЗ (1, 2) с целью адаптации его к контексту Европейского региона. В основу обновленного всемирного руководства лег формализованный анализ имеющихся научных данных. При этом был учтен ряд новых важнейших данных высокого качества, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, однако многие рекомендации, наиболее подходящие для Европейского региона, все еще основаны на данных отдельных исследований, мнениях экспертов или практических соображениях. Национальные институты здоровья США (3) и Педиатрическая европейская сеть по лечению СПИДа (4) тоже опубликовали рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у детей. Данный протокол следует рассматривать вкрупне с рекомендациями по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (5–7) и Протоколом 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков (обновленная версия 2012 г.)».

Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей преследуют следующие цели: предотвратить заражение детей ВИЧ, обеспечить раннюю и точную диагностику и оказать оптимальную медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным детям, чтобы свести к минимуму смертность и улучшить качество жизни.

Оптимальная медицинская помощь подразумевает комплексный подход, призванный в максимальной мере обеспечить физическое и психическое здоровье детей и подростков с хроническим заболеванием – ВИЧ-инфекцией, в центре которого должна находиться антиретровирусная терапия (АРТ).

АРТ должна быть направлена на подавление репликации ВИЧ при минимальном риске ранних и отдаленных побочных эффектов и возникновения лекарственной устойчивости возбудителя, а также при минимальных нарушениях обычного образа жизни. Подавление репликации ВИЧ позволяет восстановить функцию иммунной системы, обеспечить нормальное физическое и психическое развитие ребенка, свести к минимуму риск возникновения оппортунистических инфекций и онкологических заболеваний, а также заболеваемость и смертность от не связанных со СПИДом причин.

Основные принципы АРТ у ВИЧ-инфицированных детей:

- АРТ должна предоставляться в рамках комплексной помощи ВИЧ-инфицированным детям.
- Она должна быть согласована с Протоколом 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку» (обновленная версия 2012 г.).
- Текущую медицинскую помощь должны оказывать педиатры; для наблюдения за течением ВИЧ-инфекции и оценки показаний к АРТ они должны тесно сотрудничать со специалистами по ВИЧ-инфекции у детей.
- Необходимо обеспечить непрерывность помощи в детстве, во время полового созревания и взросления, а также согласовать ее с лечением и помощью в дальнейшем – в подростковом и взрослом возрасте (см. Протокол 1 «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков (обновленная версия 2012 г.)»).

II. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

1. Обоснование

Младенцы и дети¹ могут заразиться ВИЧ внутриутробно во время беременности матери, во время родов и после рождения – при грудном вскармливании, позже при сексуальных контактах или парентеральным путем. Если ребенок заразился внутриутробно, то вирусологическое исследование, проведенное сразу после рождения, обычно выявляет у него ВИЧ. Если же ребенок заразился в родах или в раннем послеродовом периоде, то результаты вирусологического исследования при рождении у него обычно отрицательные, и может пройти некоторое время (1–2 недели), прежде чем возбудитель может быть обнаружен вирусологическими методами.

Результаты исследований, проведенных в условиях ограниченных ресурсов, подтвердили, что у младенцев, заразившихся ВИЧ до или во время родов, ВИЧ-инфекция в первые месяцы жизни прогрессирует очень быстро и нередко приводит к смерти (8). В недавних исследованиях в ЮАР почти у 80% ВИЧ-инфицированных детей, которые хорошо себя чувствовали в возрасте 6 недель, к 6–12 месяцам болезнь прогрессировала настолько, что им нужно было начинать АРТ (9,10). Европейское когортное исследование показало, что и в странах с высоким уровнем доходов при раннем начале АРТ смертность среди ВИЧ-инфицированных младенцев на 75% ниже, чем при позднем начале лечения (11). Таким образом, выявление контакта новорожденного с ВИЧ и постановка окончательного диагноза на ранних стадиях инфекции критически важны для раннего начала АРТ, которая может спасти жизнь ребенку.

Поскольку материнские антитела к ВИЧ проходят через плаценту и попадают в кровь плода, у младенцев положительный результат серологического исследования на ВИЧ не подтверждает наличие ВИЧ-инфекции: он говорит только о том, что мать инфицирована ВИЧ, и что ребенок имел контакт с ВИЧ-инфекцией. В клинической практике для постановки диагноза ВИЧ-инфекции должны использоваться только те серологические исследования, которые имеют чувствительность не менее 99% и специфичность не менее 98%, и только при условии стандартизации и валидации метода (2). Постановка окончательного диагноза ВИЧ-инфекции у младенцев младше 18 месяцев требует методов, основанных на выявлении самого вируса или его компонентов. Вирусологические исследования у младенцев и детей включают определение ДНК или РНК ВИЧ, а также ультрачувствительные методы определения антигена p24 (12).

Методы определения ДНК, РНК или обеих нуклеиновых кислот ВИЧ вместе известны как методы амплификации нуклеиновых кислот; для них имеется множество тест-систем, предназначенных как для ручного, так и для автоматизированного анализа. Методы амплификации нуклеиновых кислот сейчас стали дешевле, легче поддаются стандартизации и обладают рядом преимуществ для ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей и наблюдения за эффективностью АРТ (13). Чувствительность вирусологического исследования отчасти зависит от времени его проведения. ДНК и РНК ВИЧ не выявляются в пробах крови после недавнего заражения и обычно могут быть обнаружены по прошествии 1–2 недель (12). У детей, зараженных внутриутробно, в пробах периферической крови, взятых в течение 48 часов после рождения, ДНК и РНК ВИЧ определяется. Тест-системы для определения ДНК ВИЧ обладают высокой точностью при использовании

¹ Ребенок – это каждый человек в возрасте до 18 лет <http://www.unicef.org.uk/Documents/Publication-pdfs/crcsummary.pdf?epslanguage=en>

цельной крови и сухой капли крови. Тест-системы для определения РНК ВИЧ, а также ультрачувствительные методы определения антигена р24 обладают хорошей точностью при использовании плазмы и сухой капли крови. Для определения антигена р24 нужно использовать только новейшие ультрачувствительные тест-системы с диссоциацией иммунных комплексов (12).

Вирусологические исследования могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты; положительный результат исследования нуждается в подтверждении. Подтверждающие исследования могут лечь дополнительным грузом на и без того ограниченную в средствах систему здравоохранения, однако повышение точности диагностики, достигаемое с их помощью, снижает риск неоправданного назначения пожизненной АРТ неинфицированным детям.

Пробы высушенной крови (сухая капля крови) легко получать, хранить и обрабатывать; для них не требуется венепункция – достаточно взять кровь из пальца или пятки. Они менее опасны для окружающих, чем жидкие пробы крови, в течение длительного времени стабильны при комнатной температуре и проще поддаются транспортировке, облегчая централизованное лабораторное обслуживание (12). Сухую каплю крови очень удобно использовать при обследовании младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, в медицинских учреждениях первичного звена; этот метод следует широко внедрять в условиях ограниченных ресурсов для улучшения доступа к лабораторной диагностике.

У детей старше 18 месяцев, как и у взрослых, для постановки окончательного диагноза ВИЧ-инфекции можно уверенно использовать серологические исследования на ВИЧ, в том числе экспресс-тест на ВИЧ или проводимый в лаборатории иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела к ВИЧ, либо оба метода, с последующим подтверждением результатов с помощью иммуноблотинга. Кроме того серологические исследования на ВИЧ можно применять для скринингового обследования младенцев, рожденных матерями с неизвестным ВИЧ-статусом (если отсутствует возможность провести серологическое исследование у матери), с целью обнаружения контакта с ВИЧ, а также для выявления негативации серологических реакций у детей, которые с большой вероятностью не инфицированы ВИЧ (2).

Не следует откладывать вирусологические исследования у младенцев и детей младше 18 месяцев, у которых был или мог быть контакт с ВИЧ. Однократный отрицательный результат исследования на ВИЧ у матери, особенно если оно проводилось на ранних сроках беременности, не исключает контакта ребенка с ВИЧ, поскольку мать могла заразиться ВИЧ на более поздних сроках беременности или в период грудного вскармливания. Поэтому младенцев и детей с признаками и симптомами, позволяющими заподозрить ВИЧ-инфекцию, необходимо обследовать на ВИЧ, даже если у них в анамнезе нет контактов с ВИЧ ни во внутриутробном периоде, ни во время родов или в период грудного вскармливания (то есть, если мать ранее имела отрицательный ВИЧ-статус).

У одних детей есть родители или опекуны, у других их может не оказаться, но всегда следует иметь в виду вопросы информированного согласия, правомочности давать согласие, раскрытия ВИЧ-статуса, конфиденциальности данных и консультирования. Национальные рекомендации по обследованию на ВИЧ младенцев и детей должны быть в этих вопросах предельно ясны, а диагностические программы снабжены четкими инструкциями о том, как проводить консультирование, получать информированное согласие (от ребенка, его родителей или опекунов) и раскрывать результаты обследования на ВИЧ.

Когда диагноз ВИЧ-инфекции ставится младенцу или маленькому ребенку, его мать, как правило, инфицирована ВИЧ; инфицированными могут оказаться и ее другие дети, и ее половые партнеры. Поэтому при обследовании детей на ВИЧ соответствующая помощь и консультации должны быть предоставлены всей семье.

2. Диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев и детей

- Каждому младенцу², рожденному ВИЧ-позитивной или необследованной на ВИЧ женщиной, необходимо определить ВИЧ статус как только он попадет в поле зрения системы здравоохранения – при рождении или после рождения, но не позже достижения им возраста 6 недель. Если в ходе беременности мать не обследовали на ВИЧ или ее ВИЧ-статус остался неопределенным, то после получения информированного согласия у нее проводят серологическое исследование на ВИЧ.
- Если мать недоступна или не дает согласия на определение своего ВИЧ-статуса, рекомендуется провести серологическое исследование на ВИЧ у младенца, чтобы узнать, был ли у него контакт с ВИЧ. Для этого нужно получить согласие одного из родителей.

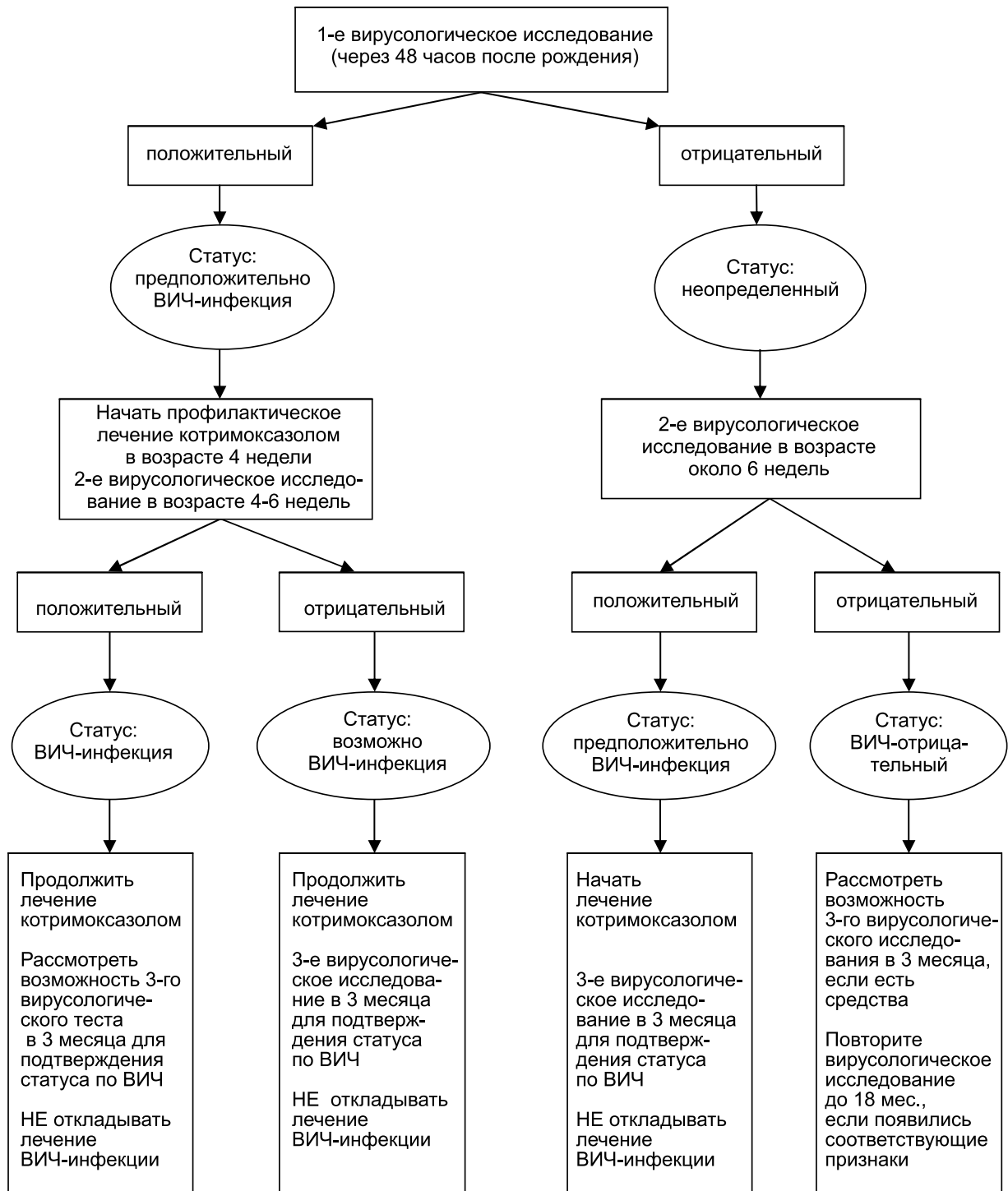
При серологическом обследовании младенцев следует учитывать следующее.

- Первое вирусологическое исследование следует провести примерно через 48 часов после рождения ребенка (если позволяют ресурсы). Положительный результат теста будет предположительно указывать на наличие ВИЧ-инфекции; в возрасте 4 недель необходимо будет начать профилактическое лечение котримоксазолом.
- Следующее вирусологическое исследование должно быть выполнено в возрасте 4–6 недель. Оно позволяет выявить более 95% младенцев, зараженных внутриутробно или во время родов (14–17). Задержка с проведением исследования приводит к поздней диагностике и создает у ребенка, живущего с ВИЧ-инфекцией, угрозу прогрессирования болезни и смерти. Второй положительный результат исследования в возрасте 4–6 недель указывает на необходимость начала АРТ. Результаты повторных тестов следует получать без промедления, чтобы не задерживать начало АРТ. Для подтверждения первого положительного результата необходимо повторить вирусологическое исследование с другой пробой крови. Ключевым условием для получения надежных результатов служит профессиональный уровень лаборатории, определяемый с помощью стандартных процедур контроля качества (12).
- Вирусологическое исследование в возрасте 3-х месяцев можно считать подтверждающим тестом на ВИЧ-инфекцию.

На рис. 1 представлен алгоритм вирусологической диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и не вскармливаемых грудным молоком.

² Младенцы – дети младше 12 месяцев.

Рис. 1. Вирусологическая диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧинфицированными матерями и не вскармливаемых грудным молоком



Детям в возрасте 12–18 месяцев рекомендуется ставить диагноз с помощью вирусологического исследования на ВИЧ. Однако если возможность проведения такого исследования ограничена, в данной возрастной группе вирусологический тест можно проводить только после получения положительного результата серологического исследования на ВИЧ.

Детям в возрасте 18 месяцев и старше (независимо от того, есть ли данные о контакте с ВИЧ или нет) окончательный диагноз ВИЧ-инфекции можно поставить с помощью серологического исследования, в том числе экспресс-методом, следуя стандартному диагностическому алгоритму, используемому у взрослых. Экспресс-тесты обладают тем преимуществом, что позволяют получить результат непосредственно на приеме у врача.

3. Диагностика ВИЧ-инфекции у младенцев и детей, находящихся на грудном вскармливании

В соответствии с рекомендациями Европейского регионального бюро ВОЗ, дети ВИЧ-инфицированных матерей не должны получать грудное вскармливание, если можно организовать безопасное искусственное вскармливание в соответствии с критериями «ПОДСБ» (приемлемость, осуществимость, доступность, безопасность и стабильность) (см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, версия 2012 г.»).

Если возможности для искусственного вскармливания нет, и ребенок находится на грудном вскармливании, вирусологическое исследование можно провести в любое время. В случае отрицательного результата повторное исследование для подтверждения ВИЧ-инфекции у ребенка нужно провести не ранее, чем через 6–12 недель после полного прекращения кормления грудью.

4. Предварительный диагноз тяжелой ВИЧ-инфекции у младенцев и детей младше 18 месяцев, подвергавшихся риску заражения ВИЧ

Клинического диагностического алгоритма, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ВИЧ-инфекции, не существует. Чувствительность и специфичность клинических алгоритмов зависят от возраста ребенка (18–20). В частности, они менее надежны у младенцев (21). При отсутствии вирусологических исследований у младенцев и детей младше 18 месяцев может быть поставлен предварительный диагноз тяжелой ВИЧ-инфекции, если серологический тест на ВИЧ (у матери или у ребенка) дал положительный результат, и у ребенка имеются симптомы, характерные для ВИЧ-инфекции:

- кандидозный стоматит
- тяжелая пневмония
- тяжелый сепсис
или
- любое СПИД-индикаторное заболевание³
- процент лимфоцитов CD4 у ребенка <20%
- поздняя стадия ВИЧ-инфекции у матери или смерть матери от ВИЧ-инфекции.

³ СПИД-индикаторные заболевания включают некоторые (но не все) состояния, характерные для 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции у детей, в частности пневмоцистную пневмонию, криптококковый менингит, тяжелую кахексию или выраженные нарушения питания, саркому Капоши и внелегочный туберкулез

Младенец или ребенок, отвечающий перечисленным критериям, страдает тяжелой ВИЧ-инфекцией и нуждается в безотлагательной АРТ. Если вирусологическое исследование выполнить не представляется возможным, то для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции в возрасте 18 месяцев следует провести повторное серологическое исследование на ВИЧ.

Программа ВОЗ «Интегрированное ведение болезней детского возраста» (ИВБДВ) дает следующие определения.

- Кандидозный стоматит - небольшие беловато-желтые творожистые бляшки на нормальной или воспаленной слизистой оболочке, которые нередко можно удалить (псевдомембранозный кандидоз или молочница), либо красные пятна на языке, небе или слизистой оболочке полости рта, обычно болезненные.
- Тяжелая пневмония - кашель или затрудненное дыхание у ребенка с втяжениями участков грудной клетки на вдохе, свистящим (стридорозным) дыханием или другими угрожающими признаками согласно ИВБДВ: сонливость или нарушения сознания, невозможность пить или сосать грудь, рвота, судороги во время болезни; лечение антибиотиками эффективно.
- Тяжелый сепсис - лихорадка или пониженная температура тела у младенца в сочетании с любым из угрожающих признаков - например, с учащенным дыханием, втяжениями участков грудной клетки на вдохе, выбуханием родничков, сонливостью, сниженной подвижностью, невозможностью пить или сосать грудь, судорогами.

Остается неясным, как часто эти состояния сопровождаются снижением числа лимфоцитов CD4 у детей, не инфицированных ВИЧ.

5. Рекомендации

- Настоятельно рекомендуется использовать в клинической практике только те серологические исследования на ВИЧ, которые имеют чувствительность не менее 99% и специфичность не менее 98%, и только при соблюдении лабораторией требований к контролю качества, стандартизации и валидации методов исследования. У детей младше 18 месяцев эти исследования используются как скрининговые для выявления контакта с ВИЧ. У детей старше 18 месяцев эти исследования используются для диагностики ВИЧ-инфекции.

(Сильная рекомендация, В)

- Настоятельно рекомендуется в клинической практике для диагностики ВИЧ-инфекции (обычно в возрасте 6 недель или старше) использовать только те вирусологические исследования, которые имеют чувствительность не менее 95% (в идеале – более 98%) и специфичность не менее 98%, и только при соблюдении лабораторией требований к контролю качества, стандартизации и валидации методов исследования.

(Сильная рекомендация, В)

- Настоятельно рекомендуется для диагностики ВИЧ-инфекции у младенцев и детей младше 18 месяцев использовать вирусологические исследования.

(Сильная рекомендация, А)

- У младенцев и детей, которым проводятся вирусологические исследования, ВОЗ настоятельно рекомендует использовать следующие методы (и соответствующие им образцы биологических жидкостей): определение ДНК ВИЧ в цельной крови или в

сухой капле крови; определение РНК ВИЧ в плазме или в сухой капле крови; ультрачувствительные методы определения антигена p24 в плазме или в сухой капле крови.
(Сильная рекомендация, А)

- Настоятельно рекомендуется всем младенцам, подвергавшимся риску заражения ВИЧ, проводить вирусологическое исследование на ВИЧ в возрасте 4–6 недель либо позже при первой же возможности.

(Сильная рекомендация, А)

- Настоятельно рекомендуется информировать о результатах вирусологического исследования как клинику, так и ребенка, его мать или опекуна как можно быстрее, самое позднее – в течение четырех недель после взятия образца крови. Быстрое уведомление матери и ребенка о положительном результате исследования имеет большое значение, так как дает возможность раннего начала АРТ.

(Сильная рекомендация, А)

- Для младенцев с неизвестным или с неопределенным ВИЧ статусом, настоятельно рекомендуется установить риск заражения ВИЧ, что должно быть сделано во время пребывания его в роддоме либо во время первого (обычно в возрасте 4–6 недель) или любого другого посещения педиатра.

(Сильная рекомендация, А)

- Если вирусологическое исследование провести невозможно, у ранее необследованных здоровых младенцев, которые подвергались риску заражения ВИЧ, настоятельно рекомендуется провести серологическое исследование на ВИЧ в возрасте около 9 месяцев (или во время последней прививки). Если серологическое исследование в возрасте 9 месяцев дало положительный результат, необходимо провести вирусологическое исследование на ВИЧ, чтобы выявить тех младенцев, кто инфицирован и нуждается в АРТ.

(Сильная рекомендация, С)

- Младенцам с признаками и симптомами, позволяющими заподозрить ВИЧ-инфекцию, настоятельно рекомендуется проводить серологическое исследование на ВИЧ, а в случае положительного результата - вирусологическое исследование.

(Сильная рекомендация, С)

- Детям в возрасте 18 месяцев и старше с подозрением на ВИЧ-инфекцию или контакт с ВИЧ, настоятельно рекомендуется провести серологическое исследование на ВИЧ в соответствии со стандартным алгоритмом серологической диагностики ВИЧ-инфекции, используемым у взрослых.

(Сильная рекомендация, А)

- Больным младенцам с признаками и симптомами, подозрительными на ВИЧ-инфекцию, при недоступности вирусологического исследования настоятельно рекомендуется проводить серологическое исследование на ВИЧ и использовать клинический алгоритм для постановки предварительного клинического диагноза ВИЧ-инфекции.

(Сильная рекомендация, С)

Данные рекомендации представляют собой адаптацию глобальных рекомендаций ВОЗ (1,2). В них сделан упор на раннюю постановку окончательного или предположительного диагноза ВИЧ-инфекции, поскольку имеющиеся доказательные научные данные свидетельствуют о том, что ранее начало АРТ младенцам снижает риск их смерти от связанных со СПИДом причин (9, 22).

III. Ведение ВИЧ-инфицированных детей

1. Первичное обследование ВИЧ-инфицированного ребенка

Каждый ребенок с диагностированной ВИЧ-инфекцией должен пройти клиническое и лабораторное обследование для определения клинической стадии ВИЧ-инфекции, выраженности иммунодефицита и показаний к АРТ, а также выявления сопутствующих заболеваний или состояний, требующих внимания. Кроме того, при первичном обследовании решают вопрос о профилактическом назначении котримоксазола (ТМП/СМК) и предоставлении консультирования и поддержки ВИЧ-инфицированному ребенку и его родителям.

При клиническом обследовании ребенка с ВИЧ-инфекцией необходимо:

- оценить физическое развитие;
- собрать анамнез вскармливания;
- собрать анамнез получения ребенком антиретровирусных препаратов (АРВП), включая препараты, которые принимала мать для профилактики вертикальной передачи ВИЧ;
- собрать анамнез о получении АРВП человека, который был источником инфекции (обычно это мать);
- оценить текущие симптомы, включая симптомы оппортунистических инфекций, и определить клиническую стадию ВИЧ-инфекции;
- оценить психическое развитие;
- выявить оппортунистические инфекции и ко-инфекции, особенно туберкулез, гепатиты В и С;
- провести тест на беременность у девочек-подростков.

Лабораторное обследование должно включать:

- общий и биохимический анализ крови;
- определение числа лимфоцитов CD4;
- по возможности, измерение вирусной нагрузки (ВН);
- по возможности, типирование HLA В*5701 у детей, которым планируется назначить абакавир.

В западной части Европейского региона ВОЗ широко практикуется определение исходной лекарственной устойчивости ВИЧ, хотя доказательств, что это улучшает клинический исход, нет. Если доступ к подобным исследованиям затруднен, их можно не проводить; однако тщательный сбор анамнеза, касающегося получения АРВП, абсолютно необходим.

Другие данные, которые нужно собрать на приеме врача:

- антропометрические данные: вес, рост, окружность головы;
- состояние питания, включая:
 - вид и количество пищи, получаемой ребенком;
 - аппетит, длительность кормлений;
 - проблемы при кормлении;
 - определить кто из ухаживающих за ребенком лиц кормит его;
- социальные условия:
 - общие санитарные условия, наличие безопасной питьевой воды;
 - наличие надежного холодильника для хранения лекарств;

- определить кто из членов семьи и ухаживающих за ребенком лиц может следить за соблюдением назначений;
- психологическое состояние родителей и ребенка, оценка умственного развития ребенка.

2. Начало АРТ

Определить сроки начала лечения нужно с учетом социального окружения ребенка; в частности, необходимо выбрать из числа ухаживающих за ребенком лиц того, кто будет отчетливо понимать прогноз ВИЧ-инфекции и сложности, которые несет в себе АРТ: пожизненный характер лечения, влияние нарушений режима лечения на результат, правила хранения и введения препаратов, их побочные эффекты. Далее, желательно найти второго осведомленного взрослого («дублера»), ухаживающего за ребенком. Также важны доступность правильного питания и поддержка семьи. Детям постарше можно объяснить, что они инфицированы ВИЧ – это повышает приверженность терапии. Раскрытие ВИЧ-статуса ребенка членам семьи тоже может повысить приверженность лечению, и потому должно поощряться (23).

2.1. Начало АРТ у младенцев с ВИЧ-инфекцией

Результаты недавних исследований продемонстрировали, что более чем у 80% ВИЧ-инфицированных младенцев показания к началу АРТ, согласно клиническим и (или) иммунологическим критериям 2006 г., появляются до достижения ими возраста 6 месяцев (10). Назначение АРТ младенцам, еще не имеющим клинических проявлений ВИЧ-инфекции, позволяет снизить детскую смертность по сравнению с отсроченным лечением, начинаемым после возникновения иммунодефицита или появления клинических симптомов (9, 11, 22).

2.2. Начало АРТ у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 12 месяцев и старше

Детям в возрасте 12–24 месяца универсальные рекомендации ВОЗ (1) предлагают начинать АРТ независимо от числа лимфоцитов CD4 и клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ. Однако при возможности регулярного наблюдения за состоянием ребенка и определения числа лимфоцитов CD4 в этой возрастной группе целесообразно использовать клинические и иммунологические критерии для определения сроков начала терапии, поэтому Европейское региональное бюро ВОЗ рекомендует такой подход.

2.2.1. Клинические критерии для начала АРТ

Клинические стадии ВИЧ-инфекции у детей по классификации ВОЗ (Приложение 1) соответствуют клинической классификации ВИЧ-инфекции у взрослых. Определение клинической стадии проводят после подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции серологическими и (или) вирусологическими методами.

Пересмотр клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ на основании исходных клинических проявлений и анамнеза болезни у детей, участвовавших в исследовании «Антибиотикопрофилактика у детей с ВИЧ» (СНАР) (24), показал, что у не получающих АРТ детей клиническая стадия является прогностическим фактором смерти (25). Следовательно, на клиническую стадию полезно ориентироваться при определении сроков начала терапии. Однако у детей младше 2 лет клиническая стадия не так показательна.

Детям без клинических проявлений или с легкими клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции (клинические стадии 1 и 2) АРТ нужно начинать тогда, когда иммунологиче-

ские показатели приближаются к указанным пороговым значениям. Падения их ниже пороговых уровней следует избегать.

Эффективная схема АРТ улучшает состояние здоровья и меняет клиническую стадию заболевания. Тем не менее, полагаясь только на клинические критерии, можно неоправданно отсрочить начало АРТ.

2.2.2. Иммунологические критерии для начала АРТ

ВИЧ-инфицированным детям в возрасте 12 месяцев и старше для оценки степени иммунодефицита и принятия решения о начале АРТ нужно определять иммунологические показатели. Данные о числе лимфоцитов CD4 следует рассматривать совместно с результатами клинического обследования:

- Всем детям 1–2 лет с содержанием лимфоцитов CD4 $\leq 25\%$ или абсолютным числом лимфоцитов CD4 ≤ 1000 клеток/мкл показана АРТ.
- Всем детям 2–5 лет с содержанием лимфоцитов CD4 $\leq 25\%$ или абсолютным числом лимфоцитов CD4 ≤ 750 /мкл показана АРТ.

Число лимфоцитов CD4 у не инфицированных ВИЧ здоровых младенцев существенно выше, чем у не инфицированных ВИЧ взрослых; оно постепенно снижается и к возрасту 5–6 лет достигает значений у взрослых. У детей младше 5 лет абсолютное число лимфоцитов CD4 по своей природе более подвержено колебаниям и в большей степени зависит от возраста, чем процент лимфоцитов CD4. Поэтому нельзя установить единое пороговое значение, при котором следует начинать АРТ.

Регулярные измерения более информативны и позволяют оценить тенденцию изменения числа лимфоцитов CD4 на протяжении времени. По возможности, следует измерять и сравнивать один и тот же показатель: либо абсолютное число лимфоцитов CD4, либо (у детей младше 5 лет) процент лимфоцитов CD4. Как и клиническое состояние, функция иммунной системы при успешной АРТ улучшается, поэтому подсчет числа лимфоцитов CD4 используют для оценки эффективности лечения.

Пороговые уровни лимфоцитов CD4, при которых рекомендуется начинать АРТ, установлены на основании результатов проспективных исследований с участием ВИЧ-инфицированных младенцев и детей; у детей старше 24 месяцев они соответствуют 5% риску смерти в течение 12 месяцев (26, 27). Чем младше ребенок, тем в меньшей степени число и процент лимфоцитов CD4 предсказывают риск смерти. У младенцев риск смерти высок даже при абсолютном числе лимфоцитов CD4 свыше 1500 клеток/мкл и проценте лимфоцитов CD4 свыше 25%.

Имеющиеся данные по лимфоцитам CD4 у детей в основном получены в исследованиях, проводившихся в странах с высоким уровнем доходов. У детей в возрасте 5 лет и старше при определении сроков начала АРТ рекомендуется использовать пороговые значения, установленные для взрослых: это упрощает проведение программ АРТ (28).

2.2.3. Вирусологические критерии для начала АРТ

Показатель вирусной нагрузки (ВН) в плазме крови служит независимым прогностическим фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции, но менее надежным, чем клиническое состояние и число лимфоцитов CD4. Поэтому у детей старше 12 месяцев с 1-й или 2-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ, у которых возрастные иммунологические показатели (число лимфоцитов CD4) еще высокие, но ВН уже превышает 100000 копий/мл, можно начинать АРТ.

2.3. Критерии для начала АРТ детям младше 18 месяцев с предположительным диагнозом тяжелой ВИЧ-инфекции

В ситуациях недоступности вирусологических исследований, ВОЗ разработала критерии постановки предположительного диагноза тяжелой ВИЧ-инфекции у детей младше 18 месяцев, чтобы обеспечить возможность начала АРТ, которая может спасти жизнь (См. главу II.4 выше).

У младенцев и детей, начавших АРТ на основании предположительного диагноза тяжелой ВИЧ-инфекции, надо тщательно контролировать ход лечения; следует также как можно быстрее подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции, используя подходящие для их возраста лабораторные методы. Кроме того, в возрасте 18 месяцев необходимо провести серологическое исследование, чтобы окончательно установить ВИЧ-статус ребенка. В соответствии с полученными результатами принимают решение о дальнейшем лечении.

У младенцев и детей АРТ прекращают только в том случае, если диагноз ВИЧ-инфекции исключен окончательно, и если ребенок больше не подвергается риску заражения ВИЧ (например, в результате грудного вскармливания ВИЧ-инфицированной матерью). Медицинским работникам, которые не имеют соответствующей подготовки по помощи и лечению ВИЧ-инфекции и проведению АРТ, не рекомендуется начинать АРТ на основании предположительного диагноза тяжелой ВИЧ-инфекции. Детям в возрасте 18 месяцев и старше предположительный диагноз тяжелой ВИЧ-инфекции ставить не следует, так как их ВИЧ-статус можно четко определить по наличию или отсутствию антител.

2.4. Рекомендации

2.4.1. Младенцы

- Антитретовирусную терапию всем младенцам с диагнозом ВИЧ-инфекции надо начинать на первом году жизни, независимо от числа лимфоцитов CD4 и клинической стадии по классификации ВОЗ.

(Сильная рекомендация, B)

- Младенцам с положительным результатом первого вирусологического исследования настоятельно рекомендуется безотлагательно начинать АРТ и одновременно брать новый образец крови для подтверждения положительного результата первого исследования. Не следует откладывать начало АРТ. У ВИЧ-инфицированных младенцев безотлагательное начало АРТ спасает жизнь, поэтому терапию нельзя откладывать до получения результатов подтверждающего исследования.

(Сильная рекомендация, A)

2.4.2. Дети старше одного года

- Всем детям с 3-й или 4-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ надо начинать АРТ, независимо от числа лимфоцитов CD4.

(Сильная рекомендация, C)

- Детям в возрасте 12–24 месяца с 1-й или 2-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и числом лимфоцитов CD4 ≤ 1000 клеток/мкл или процентом лимфоцитов CD4 $\leq 25\%$ надо начинать АРТ.

(Сильная рекомендация, C)⁴

⁴ Данная рекомендация является модификацией глобальной рекомендации ВОЗ и учитывает возможности стран, наличие ресурсов и относительно невысокое бремя ВИЧ-инфекции среди детей в странах Европейского региона.

- Если нет возможности определить число лимфоцитов CD4, АРТ необходимо начинать всем детям в возрасте 12–24 месяца с 1-й или 2-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ.

(Условная рекомендация, С)^а

- Всем детям в возрасте 24–59 месяцев с 1-й или 2-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и числом лимфоцитов CD4 ≤ 750 клеток/мкл или процентом лимфоцитов CD4 $\leq 25\%$ надо начинать АРТ.

(Сильная рекомендация, С)

- Всем ВИЧ-инфицированным детям старше 5 лет с числом лимфоцитов CD4 ≤ 350 клеток/мкл надо начинать АРТ (как взрослым), независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ.

(Сильная рекомендация, В)

- Детям старше 12 месяцев с 1-й или 2-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и вирусной нагрузкой >100000 копий/мл следует обсудить вопрос о начале АРТ, независимо от числа лимфоцитов CD4.

(Условная рекомендация, С)

- Любому ребенку младше 18 месяцев с предположительным клиническим диагнозом ВИЧ-инфекции надо начинать АРТ.

(Сильная рекомендация, С)

В таблице 1 приведены рекомендации по началу АРТ ВИЧ-инфицированным младенцам и детям в соответствии с клинической стадией заболевания и доступностью иммунологических и вирусологических тестов.

Таблица 1. Клинические, иммунологические и вирусологические критерии начала терапии у детей разного возраста		
Возраст	Критерии	Когда начинать
0–11 месяцев		Лечить всех
12–23 месяца	Клинический	Лечить при 3-й или 4-й клинической стадии по классификации ВОЗ
	Иммунологический	Лечить при проценте лимфоцитов CD4 $<25\%$ или числе лимфоцитов CD4 <1000 клеток/мкл
	Вирусологический	Можно начинать лечение при ВН >100000 копий/мл
От 2 до 5 лет	Клинический	Лечить при 3-й или 4-й клинической стадии по классификации ВОЗ
	Иммунологический	Лечить при проценте лимфоцитов CD4 $<25\%$ или числе лимфоцитов CD4 <750 клеток/мкл
	Вирусологический	Можно начинать лечение при ВН >100000 копий/мл
5 лет и старше	Клинический	Лечить при 3-й или 4-й клинической стадии по классификации ВОЗ
	Иммунологический	Лечить при числе лимфоцитов CD4 <350 клеток/мкл
	Вирусологический	Можно начинать лечение при ВН >100000 копий/мл

^а Лечить всех, если нельзя обеспечить регулярное наблюдение за состоянием ребенка и подсчет числа лимфоцитов CD4.

3. Схемы АРТ первого ряда, рекомендуемые для младенцев и детей

3.1. Схемы лечения

Стандартные схемы первого и второго ряда должны состоять из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром (ИП/р). Согласно опубликованным недавно результатам исследования РЕНРАСТ (29), схемы, содержащие ННИОТ или ИП/р в сочетании с двумя НИОТ, обладают одинаковой эффективностью.

В отношении младенцев и детей, подвергшихся значительному воздействию невирапина – внутриутробно или во время грудного вскармливания, последние данные (30) свидетельствуют о лучших исходах при включении в схему лопинавира, усиленного ритонавиром; следовательно, в данных обстоятельствах этот препарат следует предпочесть невирапину. Согласно предварительным данным, лопинавир, усиленный ритонавиром, превосходит невирапин даже у младенцев, которые ранее не подвергались воздействию невирапина (31), в связи с чем в последних рекомендациях США (2) лопинавир/ритонавир, назван препаратом выбора для всех младенцев и детей младшего возраста. Однако в исследовании РЕНРАСТ (29) эти данные не подтвердились, и невирапин остается ценным АРВП первого ряда для младенцев и детей младшего возраста.

У младенцев с очень высокой ВН и тех, у кого подозревается задержка развития или ВИЧ-энцефалопатия, некоторые специалисты назначают схему из трех НИОТ плюс невирапин либо лопинавир/ритонавир. Этот подход основан на теоретических соображениях, клинические данные в его поддержку отсутствуют.

При сочетании ВИЧ-инфекции с туберкулезом, чувствительным к лекарственным средствам, одновременный прием рифампицина чреват лекарственными взаимодействиями с невирапином и ИП. Поэтому у детей старше 3 лет рекомендуется схема АРТ, включающая эфавиренз и два НИОТ.

У детей младше 3 лет и тех, кто ранее подвергался воздействию ННИОТ, в случае сочетания ВИЧ-инфекции с туберкулезом можно использовать схему из трех НИОТ. Существуют опасения, что подобная схема может оказаться менее эффективной, чем другие схемы первого ряда, поэтому после завершения противотуберкулезного лечения схему АРТ следует пересмотреть.

Предпочтительной комбинацией НИОТ является абакавир + ламивудин; показано, что она более эффективна, чем комбинации зидовудин + ламивудин или зидовудин + абакавир (32). Ее главным недостатком служит риск реакции гиперчувствительности на абакавир, который можно свести к минимуму путем типирования HLA В*5701 перед началом АРТ: при обнаружении у ребенка HLA В*5701 абакавир не назначают (33). Там, где типирование HLA В*5701 малодоступно, комбинацией НИОТ первого ряда остается зидовудин + ламивудин. Однако зидовудин может быть опасен для детей с тяжелой анемией.

Альтернативные НИОТ – диданозин, эмтрицитабин и тенофовир. Диданозин при длительном применении может вызвать жировую дистрофию печени, поэтому его лучше сохранять для схем второго ряда. Диданозин нельзя использовать одновременно с тенофовиром и со ставудином. Эмтрицитабин имеет много общего с ламивудином и не должен использоваться одновременно с ним. Тенофовир – эффективный препарат, однако у детей младшего возраста пока нет данных о его безопасности, а также его лекарственных

форм. Основные побочные эффекты препарата – нефротоксичность (34–36) и нарушение минерализации костей (37, 38). У детей старшего возраста тенофовир служит альтернативным НИОТ в схемах первого ряда. Применять ставудин больше не рекомендуют из-за его побочных эффектов (39–42); этот препарат нельзя использовать одновременно с диданозином и зидовудином.

Невирапин – единственный ННИОТ, который можно использовать у детей младше 3 лет. У детей постарше препаратом выбора среди ННИОТ является эфавиренз, а невирапин считается альтернативным препаратом. Возможность тератогенного действия ограничивает применение эфавиренза у девочек-подростков репродуктивного возраста, однако данных проспективных исследований о тератогенном действии этого препарата нет. Самые частые из наблюдавшихся серьезных побочных эффектов эфавиренза – изменения со стороны ЦНС. Невирапин чаще всего оказывает гепатотоксическое действие и вызывает синдром Стивенса–Джонсона.

Все назначаемые ИП должны быть усилены низкой дозой ритонавира; препаратом выбора является лопинавир/ритонавир. У детей постарше альтернативными препаратами служат усиленные ритонавиром атазанавир, дарунавир, фосампренавир, саквинавир и типранавир. Все они лучше подходят для схем второго ряда и назначаются детям более старшего возраста.

3.2. Рекомендации

3.2.1. Младенцы

- Младенцам, ранее не подвергавшимся воздействию АРВП, назначают два НИОТ плюс невирапин либо лопинавир/ритонавир.

(Сильная рекомендация, В)

- Младенцам, получавшим невирапин или другие ННИОТ либо подвергавшимся воздействию этих препаратов в процессе лечения матери или профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции, назначают два НИОТ плюс лопинавир/ ритонавир.

(Сильная рекомендация, В)

- Если неизвестно, подвергался ли младенец воздействию АРВП, назначают два НИОТ плюс невирапин или лопинавир/ритонавир.

(Условная рекомендация, С)

- Младенцам с высокой ВН и тем, у кого подозревается задержка развития или ВИЧ-энцефалопатия, можно назначить схему из трех НИОТ плюс невирапин или лопинавир/ритонавир (в соответствии с приведенными выше рекомендациями).

(Условная рекомендация, С)

3.2.2. Дети старше одного года

- Детям в возрасте 12–24 месяца, получавшим невирапин или другие ННИОТ либо подвергавшимся воздействию этих препаратов в процессе лечения матери или профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции, назначают два НИОТ плюс лопинавир/ ритонавир.

(Условная рекомендация, С)

- Детям в возрасте 12–24 месяца, ранее не подвергавшимся воздействию ННИОТ, назначают два НИОТ плюс невирапин либо лопинавир/ритонавир.

(Сильная рекомендация, В)

- Детям старше 24 месяцев, но младше 36 месяцев, назначают два НИОТ плюс либо не-вирапин, либо лопинавир/ритонавир.
(Сильная рекомендация, В)
- Детям в возрасте 3 года и старше назначают два НИОТ плюс невирапин либо эфавиренз, либо лопинавир/ритонавир.
(Сильная рекомендация, В)
- Для младенцев и детей предпочтительным «каркасом» из двух НИОТ в схеме АРТ является одна из 2-х следующих комбинаций:
ламивудин + абакавир
ламивудин + зидовудин
(Сильная рекомендация, С)
- Младенцам и детям, которым назначают схему из трех НИОТ плюс невирапин либо лопинавир/ритонавир, «каркасом» схемы должна быть комбинация ламивудин + абакавир + зидовудин.
(Условная рекомендация, С)
- Детям в возрасте 12 лет и старше альтернативным «каркасом» из двух НИОТ может быть комбинация тенофовир плюс ламивудин либо эмтрицитабин.
(Условная рекомендация, С)

Эти рекомендации представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2.	Предпочтительные схемы АРТ первого ряда	
Возрастная группа	Стандартная схема первого ряда	
Дети младше 24 месяцев		
Младенец или ребенок <24 месяцев, ранее подвергавшийся воздействию ННИОТ	Два (или три) НИОТ + лопинавир/ритонавир	
Младенец или ребенок <24 месяцев, ранее не подвергавшийся воздействию АРВП	Два (или три) НИОТ + невирапин или лопинавир/ритонавир	
Младенец или ребенок <24 месяцев, в отношении которого нет данных, подвергался ли он воздействию АРВП (сам или в организме матери)	Два (или три) НИОТ + невирапин или лопинавир/ритонавир	
Дети старше 24 месяцев		
Дети в возрасте 24–36 месяцев	Два НИОТ + невирапин или лопинавир/ритонавир	
Дети >3 лет	Два НИОТ + эфавиренз или лопинавир/ритонавир	

3.2.3. Младенцы и дети с различными заболеваниями

- Для детей старше 3 лет с туберкулезом предпочтительной схемой служит эфавиренз плюс два НИОТ.
(Условная рекомендация, С)

- Для младенцев и детей младше 3 лет с туберкулезом предпочтительными схемами служат невирапин плюс два НИОТ или схема из трех НИОТ.

(Условная рекомендация, С)

- Для детей и подростков с тяжелой анемией (гемоглобин <75 г/л) или тяжелой нейтропенией (число нейтрофилов <500 клеток/мкл) предпочтительным «каркасом» из двух НИОТ служит ламивудин + абакавир (зидовудин не следует применять).

(Условная рекомендация, С)

- Для детей младше 12 лет с гепатитом В предпочтительной схемой служит ННИОТ + тенофовир + либо эмтрицитабин, либо ламивудин.

(Условная рекомендация, С)

Эти рекомендации суммированы ниже в таблице 3.

Таблица 3. Предпочтительные схемы АРТ первого ряда у детей с различными заболеваниями	
Сопутствующие заболевания	Стандартная схема первого ряда
Ребенок или подросток с тяжелой анемией	Два НИОТ (избегать зидовудина) + эфавиренз или невирапин или лопинавир/ритонавир
Ребенок <3 лет, получающий противотуберкулезное лечение	Невирапин + два НИОТ или Три НИОТ: зидовудин + ламивудин + абакавир
Ребенок >3 лет или подросток, получающий противотуберкулезное лечение	Эфавиренз + два НИОТ или Три НИОТ: зидовудин + ламивудин + абакавир
Подросток с гепатитом В	Тенофовир + эмтрицитабин или ламивудин + ННИОТ

4. Приверженность АРТ

Приверженность, или соблюдение режима лечения – решающее условие достижения клинической, иммунологической и вирусологической эффективности АРТ. Пациент должен принимать не менее 95% назначенных ему доз. К сожалению, данных об эффективности различных стратегий по поддержанию приверженности не так много, поэтому конкретные рекомендации давать сложно. Однако каждая программа АРТ должна включать в себя и вопросы приверженности.

4.1. Научные данные

Клинический и вирусологический исходы АРТ у младенцев и детей напрямую зависят от соблюдения режима лечения (43–45). Исследования приверженности среди взрослых в странах с высоким уровнем доходов показали, что соблюдение режима лечения сопряжено с лучшим клиническим и вирусологическим ответом, и что для получения максимальной пользы от АРТ нужно принимать не менее 95% назначенных доз препаратов. В странах с низким и средним уровнем доходов, согласно результатам исследований, на приверженность АРТ могут влиять состав семьи, социально-экономическое положение, раскрытие ВИЧ-статуса и схема терапии (45). Обеспечение высокой приверженности лечению – решающее условие для того, чтобы схема АРТ первого ряда максимально долго сохраняла свою эффективность, а риск возникновения лекарственной устойчивости возбудителя был сведен к минимуму. Изучались и изучаются различные подходы к поддержанию и повышению приверженности.

4.2. Трудности

Обеспечение приверженности среди детей представляет особые трудности, связанные с самими детьми, ухаживающими за ними лицами и лекарствами. Регулярному приему назначенных препаратов могут препятствовать отсутствие пригодных для детей лекарственных форм, неприятный вкус, большое количество таблеток или большой объем жидкости, необходимость приема лекарств многократно в течение суток или в связи с приемом пищи, а также побочные эффекты. Для успешного лечения ребенка необходимо участие взрослого, от которого требуются ответственность и самоотдача. Особые сложности с этим возникают в семьях, распавшихся в силу экономических причин или из-за проблем со здоровьем. Матери многих ВИЧ-инфицированных детей сами инфицированы ВИЧ. По причине плохого здоровья матери уход за ребенком может быть далек от идеального. Приверженность лечению со временем может изменяться: в семьях могут быть периоды с очень высокой приверженностью, а затем периоды, когда приверженность существенно снижается, причиной чего нередко является изменение жизненных обстоятельств. Приверженность может также снижаться после проявления эффективности лечения и улучшения состояния здоровья, в связи с чем ослабевает желание ежедневно принимать лекарства. Ухаживающие за ребенком лица часто противятся раскрытию ВИЧ-статуса родственникам, друзьям и школьным учителям, тем самым ограничивая возможности поиска и получения поддержки ребенком.

4.3. Повышение приверженности

Действия по поддержанию и повышению приверженности следует начинать еще до начала лечения (46). Первые шаги – разработка плана обеспечения приверженности и обучение самих детей, их родителей или других ухаживающих за ними лиц. Обучение начинается с рассказа о ВИЧ-инфекции и ее течении, о пользе АРВП и их побочных эффектах, о том, как надо принимать лекарства, и как важно не пропускать ни одной дозы. Если препарат смешивают с едой или растворяют в воде, чтобы принять полную дозу, нужно съесть всю еду или выпить всю воду. Кроме того, при лечении детей младшего возраста может потребоваться научить родителей отмерять нужные объемы жидкостей или научить ребенка глотать таблетки. При выборе схем АРТ руководители здравоохранения, организаторы программ и медицинские работники должны подумать, как свести к минимуму число таблеток, объем жидкостей и количество приемов лекарств. По мере возможности, следует выбирать схемы, которые не накладывают ограничения на режим питания, и в которых можно использовать комбинированные препараты с фиксированным содержанием активных веществ, препараты в блистерных упаковках и удобные для детей лекарственные формы. Врачу нужно постараться «вписать» график приема лекарств в образ жизни ребенка и ухаживающих за ним лиц и, по возможности, согласовать режимы приема препаратов ребенка и родителей или других членов семьи. Кроме того, нужно подготовить ребенка и родителей к возникновению частых, но не тяжелых побочных эффектов. Все это помогает обеспечить приверженность терапии.

Соблюдение режима лечения в первые дни и недели – важнейшее условие для обеспечения длительной эффективности схемы АРТ; в особенности это касается тех схем, при которых высок риск возникновения лекарственной устойчивости возбудителя.

Продолжительность периода полувыведения ННИОТ на несколько дней или недель превышает период полувыведения НИОТ. Если пациент внезапно прекращает принимать (намеренно или случайно) АРВП, входящие в схему первого ряда, в крови у него сохраняется субтерапевтическая концентрация ННИОТ, что может быстро привести к возникновению у ВИЧ мутаций устойчивости к ННИОТ. Поэтому при использовании схем

первого ряда, содержащих НИОТ и ННИОТ, особенно важно регулярно принимать все назначенные препараты. Необходимы бесперебойное обеспечение препаратами и поддержание постоянного запаса лекарств как в медицинском учреждении, так и дома.

4.4. Оценка приверженности

У детей особенно сложно оценивать приверженность. Обычно используют количественные методы - спрашивают ребенка или ухаживающих за ним людей, сколько доз было пропущено за последние 3, 7 или 30 дней; однако ответы зачастую не отражают истину, поскольку многие пациенты быстро понимают, какой ответ от них хотели бы получить. Ценную информацию о приверженности могут дать проверка аптечных формуляров и подсчет таблеток. С той же целью можно прибегнуть к измерению ВН.

Качественные методы оценки приверженности более эффективно выявляют причины несоблюдения режима лечения, однако они сложнее и требуют больших затрат времени как от медицинских работников, так и от детей и ухаживающих за ними лиц. Эти методы основаны на обсуждении трудностей и проблем, возникающих в ходе АРТ. Оценка приверженности могут осложнить расхождения между ответами детей и ухаживающих за ними лиц, а также недостаток информации, в случае если к врачу с ребенком приходит один взрослый, а АРВП ему дома дает другой (47).

4.5. Непрерывная поддержка

Залогом успешного лечения помимо оценки приверженности служит ее непрерывная поддержка (44). Полезны календари, «таблетницы», блистерные упаковки, маркированные шприцы. В некоторых ситуациях помогает прием препаратов под непосредственным наблюдением медицинского работника или привлечение «компаньона» по лечению, однако в отношении детей эти подходы изучены плохо. Огромное значение и для родителей, и для детей имеет социальная и психологическая поддержка; для матерей с маленькими детьми, получающими АРТ, особенно полезными могут стать группы взаимопомощи. Поэтому к оказанию помощи ВИЧ-инфицированному ребенку желательно привлечь второго взрослого («дублера»), который был бы осведомлен о его болезни – например, отца. Наконец, степень участия самого ребенка в регулярном приеме лекарств зависит от стадии его развития: понимание этого помогает планировать лечение и оказывать необходимую поддержку.

4.6. Организационные вопросы

Организационные проблемы могут отразиться на соблюдении детьми режима лечения, и их обязательно надо учитывать. Проблемы в поддержании приверженности у детей, ухаживающих за ними лиц и подростков (особенно во время перевода из детского во взрослое медицинское учреждение) могут возникнуть на любом уровне системы здравоохранения, участвующем в обеспечении АРТ; такие сложности необходимо предусмотреть заранее. Неотъемлемым компонентом детских программ АРТ должна быть разработка надежной системы планирования, закупок и поставок для бесперебойного снабжения детей бесплатными АРВП. Значительные трудности в поддержании приверженности вызывает недостаток детских лекарственных форм. Разработку лекарственных форм, пригодных для использования у младенцев и детей, следует всячески поощрять.

4.7. Раскрытие диагноза

Пока не ясно, каким образом знание детьми и подростками своего диагноза влияет на их приверженность АРТ, однако каждая детская программа помощи и лечения ВИЧ-инфекции должна выработать четкую политику относительно раскрытия детям и подросткам их ВИЧ-статуса. В некоторых учреждениях общепринятой практикой является

разговор с ребенком о выявленной у него ВИЧ-инфекции при первом же визите в клинику. Если это неприемлемо, нужно разработать четкие инструкции, требующие информировать детей о диагнозе по достижении ими возраста 10 или 11 лет. Раскрытие диагноза должно проводиться в контексте интенсивной психологической и социальной поддержки, оказываемой ребенку и его семье.

4.8. Рекомендация

- Оценка приверженности и мероприятия по ее поддержанию должны быть составной частью любой программы АРТ.
(Сильная рекомендация, С)

5. Подростки с ВИЧ-инфекцией

5.1. Основные положения

- Физические и психологические изменения, происходящие в подростковом возрасте, сказываются на предоставлении подросткам помощи и лечения при ВИЧ-инфекции.
- Выбор схемы АРТ и доз препаратов должен определяться степенью половой зрелости подростка.
- Назначать эфавиренз и невирапин девочкам-подросткам следует с учетом других медицинских аспектов.
- У подростков особенно трудно добиться приверженности долговременной терапии; программы обучения и оказания поддержки работают более эффективно, если они учитывают особые нужды этой возрастной группы.

5.2. Обоснование

ВОЗ определяет подростковый возраст как период от 10 до 19 лет⁵, во время которого здоровые люди проходят определенные стадии физического, психологического и полового созревания. Это отражается на предоставлении помощи и лечения подросткам с ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-инфицированных подростков, нуждающихся в АРТ, можно разделить на две группы: подростки с давней ВИЧ-инфекцией, которые заразились в период своего рождения, и подростки, заразившиеся ВИЧ в позднем детском или подростковом возрасте. Большинство подростков с давней ВИЧ-инфекцией начали АРТ в раннем детстве, в течение многих лет контактировали с системой здравоохранения и уже получали различные схемы АРТ. Кроме того, их родители обычно осведомлены об их ВИЧ-статусе. В лечении этой группы подростков есть свои сложности:

- раскрытие ВИЧ-статуса подростку, если родители до сих пор этого не сделали;
- задержка развития;
- перевод из детского во взрослое медицинское учреждение, в том числе выбор подходящей схемы АРТ;
- приверженность (4).

Подростки с давней ВИЧ-инфекцией часто страдают от физических недостатков. У них возможна задержка физического и умственного развития, которая нередко приводит к задержке полового развития, а у девочек – к позднему наступлению менструаций и нерегулярному менструальному циклу (48). Низкорослость и истощение, связанные с прогрессированием ВИЧ-инфекции и иногда усугубляемые нарушениями питания, еще бо-

⁵ http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_731.pdf

лее затрудняют принятие решений о том, каким следовать рекомендациям по АРТ – для взрослых или для детей.

5.3. Выбор схемы и доз АРВП

ВОЗ рекомендует выбирать схему АРТ и дозы препаратов на основании степени половой зрелости (стадии полового развития по Таннеру). При стадиях полового развития по Таннеру I, II и III у подростков начинают АРТ по схемам, рекомендованным для детей, и назначают им детские дозы препаратов; однако наблюдение должно быть особенно тщательным в связи с происходящими гормональными изменениями, связанными с пубертатным ускорением роста. При стадиях полового развития по Таннеру IV и V подростков рассматривают как взрослых и руководствуются рекомендациями и особыми указаниями, предназначенными для взрослых. Однако при выборе подходящей схемы АРТ и доз препаратов нельзя ограничиваться только критерием половой зрелости. Важное значение имеют также простота схемы терапии и ожидаемая долговременная приверженность. Особого внимания заслуживает вопрос о назначении эфавиренза и невирапина девочкам-подросткам. Тем из них, кто может забеременеть (ведет половую жизнь и не пользуется надежной контрацепцией), а также девочкам-подросткам во время первого триместра беременности эфавиренз назначать не рекомендуется.

Невирапин оказывает гепатотоксическое действие, которое проявляется клинически, и вызывает тяжелую сыпь. Эти осложнения, в целом нечастые, с большей вероятностью возникают у женщин, особенно у женщин с относительно высоким числом лимфоцитов CD4 (>250/мкл), ранее не получавших АРТ. Следовательно, девочкам-подросткам с числом лимфоцитов CD4 250–350 клеток/мкл невирапин следует назначать с осторожностью: в первые 12 недель лечения необходимо тщательное наблюдение, желательное с определением биохимических показателей функции печени.

5.4. Приверженность лечению у подростков

У подростков особенно трудно добиться приверженности долговременной терапии. В дополнение к обычным процедурам оценки приверженности и мероприятиям по ее поддержанию (см. раздел III.4) медицинские работники должны решать проблемы, которые особенно важны для подростков и могут препятствовать соблюдению ими режима лечения. Сюда относятся представление о собственном бессмертии, стремление к независимости, незнание собственного ВИЧ-статуса, боязнь подвергнуться остракизму. Родители тех подростков, которые заразились ВИЧ в младенчестве или раннем детстве, часто не решаются рассказывать им об этом из-за враждебно-настороженного отношения к ВИЧ-инфицированным или из-за боязни, что дети начнут обвинять в своей ВИЧ-инфекции самих родителей. Однако знание подростком своего диагноза необходимо для перевода из детского во взрослое медицинское учреждение. Те подростки, которые осведомлены о своей ВИЧ-инфекции, зачастую скрывают это от своих сверстников (49).

В силу этих причин чрезвычайно важно, чтобы молодые люди (50):

- были ознакомлены со своим ВИЧ-статусом;
- были хорошо информированы о характере своего заболевания, его лечении и той важной роли, которую играет приверженность АРТ;
- были уверены в том, что могут поговорить о ВИЧ-инфекции с теми, с кем они хотят поделиться сведениями о своей болезни;
- имели бы поддержку и знали, куда в случае необходимости им можно обратиться за советом и помощью.

6. Неудача схемы лечения первого ряда

Не существует четкого определения неудачи лечения, влияние которого на клинический исход было бы подтверждено рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями.

Плановый вирусологический мониторинг выявляет вирусологическую неудачу до того, как станут очевидны клиническая и иммунологическая неудачи, что позволяет уменьшить клинические последствия неудачи лечения и снизить риск возникновения лекарственной устойчивости возбудителя. Поэтому в рекомендациях для взрослых (см. Протокол 1 «*Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков (обновленная версия 2012 г.)*») при условии постоянной доступности вирусологического мониторинга в качестве критерия вирусологической неудачи лечения предлагается использовать намного меньшую величину, а именно 200 копий/мл; данная рекомендация сделана с учетом вероятности возникновения лекарственной устойчивости у взрослых (51–55). У детей ситуация противоположная: единственное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, посвященное пороговой вирусной нагрузке, при которой следует менять схему терапии у детей (29), продемонстрировало отсутствие различий в клинических исходах между порогами 1000 копий/мл и 30000 копий/мл; в то же время было показано, что у детей, получающих АРТ с ННИОТ, смена схемы терапии при более высокой ВН сопровождается увеличением количества мутаций устойчивости к НИОТ. У детей сложнее достичь подавления репликации ВИЧ, чем у взрослых, а выбор препаратов для дальнейшего лечения ограничен. Поэтому стойкая вирусемия на уровне свыше 1000 копий/мл считается обоснованным определением вирусологической неудачи лечения у детей.

Если вирусологический мониторинг недоступен, следует руководствоваться универсальными определениями клинической и иммунологической неудач лечения (1):

- новые клинические проявления, характерные для 3-й или 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (клиническая неудача);
- абсолютное число лимфоцитов CD4 <200 клеток/мкл или содержание лимфоцитов CD4 <10% у детей 2–5 лет и абсолютное число лимфоцитов CD4 <100 клеток/мкл у детей старше 5 лет (иммунологическая неудача); и
- сохранение ВН на уровне свыше 5000 копий/мл (вирусологическая неудача).

7. Схема лечения второго ряда

Прежде чем пересматривать схему, необходимо вновь оценить приверженность терапии. Если причиной неудачи служит несоблюдение режима лечения, само по себе назначение схемы второго ряда чревато дальнейшей неудачей и усилением лекарственной устойчивости возбудителя.

7.1. Выбор схемы второго ряда, если в схему первого ряда входили два НИОТ и ННИОТ

Неудача лечения по схемам, включающим ННИОТ, часто бывает связана с возникновением у ВИЧ устойчивости к ННИОТ, а иногда – устойчивости к НИОТ. Исследование лекарственной устойчивости возбудителя и грамотная интерпретация его результатов позволяют это подтвердить и выбрать для новой схемы препараты, к которым вирус сохранил чувствительность.

Если исследования лекарственной устойчивости ВИЧ не проводятся, рекомендуется в новую схему включать ИП/р плюс два НИОТ. Предпочтительным ИП для схемы второго

ряда является лопинавир/ритонавир; альтернативные препараты перечислены в разделе III.3.1.

В выборе НИОТ для новой схемы тоже можно руководствоваться результатами исследования лекарственной устойчивости возбудителя, используя препараты, к которым вирус сохранил чувствительность. Если исследования лекарственной устойчивости не проводятся, основу «ламивудин+абакавир» можно заменить комбинацией «зидовудин+диданозин», так как вирус должен полностью сохранить чувствительность к обоим препаратам. В качестве альтернативы можно использовать зидовудин + ламивудин, хотя в данном случае чувствительность возбудителя может оказаться неполной; однако в комбинации с ИП/р этого будет достаточно, чтобы подавить репликацию ВИЧ. Сохраняющие свою активность альтернативные варианты (тенофовир с зидовудином, ламивудином или эмтрицитабином) особенно подходят детям старше 12 лет.

Если в схему первого ряда входили зидовудин + ламивудин, для схемы второго ряда предпочтительны «основа» из двух НИОТ - абакавир + диданозин или абакавир + ламивудин. Альтернативным препаратом, особенно у детей старшего возраста, служит тенофовир в сочетании с абакавиром, ламивудином или эмтрицитабином. Комбинацию тенофовир + диданозин использовать нельзя.

7.2. Выбор схемы второго ряда, если в схему первого ряда входили два НИОТ и ИП/р

Неудача схем, содержащих ИП/р, намного реже бывает связана с развитием лекарственной устойчивости, чем неудача схем с ННИОТ. Более вероятной причиной служит несоблюдение режима лечения, поэтому перед назначением новой схемы необходимо оценить приверженность терапии. Исследование лекарственной устойчивости возбудителя может подтвердить, что неудача лечения не обусловлена мутациями устойчивости. Если это так, то важно определить, что делать дальше - усилить поддержку для повышения приверженности при сохранении старой схемы или заменить схему на новую. Переход со схемы, содержащей ИП/р, на схему с ННИОТ целесообразен в том случае, если несоблюдение режима лечения было связано с особенностями препаратов - например, с их побочными эффектами или необходимостью многократного приема. Однако если недостаточная приверженность терапии сохранится и после перехода на схему с ННИОТ, дальнейшее развитие лекарственной устойчивости почти неизбежно. Поэтому переходить со схемы, содержащей ИП/р, на схему с ННИОТ рекомендуется с осторожностью. Заменять ИП/р на ННИОТ, сохраняя ту же основу из двух НИОТ, без исследования лекарственной устойчивости возбудителя нельзя, поскольку могут иметь место мутации устойчивости к НИОТ. Если исследование лекарственной устойчивости проводится, новую основу из НИОТ выбирают на основании его результатов. Если такое исследование не проводится, рекомендации по выбору НИОТ см. в разделе III.7.1.

7.3. Выбор схемы второго ряда, если в альтернативную схему первого ряда входили три НИОТ

При неудаче альтернативной схемы из трех НИОТ выбор препаратов шире, поскольку пока не использовались представители двух важнейших классов АРВП - ННИОТ и ИП. В схему второго ряда обязательно должен входить ИП.

У детей, ранее получавших АРТ, изучались различные комбинации из НИОТ, ННИОТ и ингибиторов протеазы; переносились они хорошо. Если лекарства доступны, можно использовать схему, состоящую из препаратов нескольких классов. Поскольку эфавиренз и невирапин являются мощными индукторами ферментов, метаболизирующих некоторые

ИП, может потребоваться коррекция доз препаратов, а для обеспечения достаточной концентрации ИП рекомендуется усиливать его ритонавиром.

7.4. Рекомендации

- Если на фоне АРТ у ребенка сохраняется ВН свыше 1000 копий/мл, лечение считается неэффективным («неудача лечения»).

(Сильная рекомендация, В)

- При неудаче лечения до назначения схемы второго ряда необходимо оценить приверженность АРТ.

(Сильная рекомендация, С)

- Если доступны тесты для проверки устойчивости ВИЧ, при неудаче лечения желательно оценить лекарственную устойчивость возбудителя.

(Условная рекомендация, С)

- Если при неудаче лечения в схему первого ряда входил ИП/р, в схему второго ряда рекомендуется включить ННИОТ плюс два НИОТ; при этом нужно добиваться неукоснительного соблюдения режима лечения.

(Сильная рекомендация, В)

- Если при неудаче лечения в схему первого ряда входил ННИОТ, то в схему второго ряда рекомендуется включить ИП/р плюс два НИОТ.

(Сильная рекомендация, В)

- Если в схему первого ряда, потерпевшую неудачу, входил ННИОТ, предпочтительным ИП для схемы второго ряда является лопинавир/ритонавир.

(Сильная рекомендация, А)

- Если при неудаче лечения в схему первого ряда входили зидовудин + ламивудин, предпочтительной основой из двух НИОТ для схемы второго ряда являются абакавир + ламивудин или абакавир + диданозин. Альтернативой служат абакавир + тенофовир или тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин).

(Сильная рекомендация, С)

- Если при неудаче лечения в схему первого ряда входили абакавир + ламивудин, предпочтительной основой из двух НИОТ для схемы второго ряда являются зидовудин + ламивудин или зидовудин + диданозин. Альтернативой служат зидовудин + тенофовир или тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин).

(Сильная рекомендация, С)

8. Неудача схемы лечения второго ряда

Среди детей, получавших схемы АРТ с несколькими АРВП, все чаще встречается множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

Данных, на основании которых можно давать рекомендации по дальнейшему лечению, немного. Целями лечения должны быть поддержание высокого числа лимфоцитов CD4, сокращение побочных эффектов и усиление профилактики оппортунистических инфекций. Если у ребенка терминальная стадия ВИЧ-инфекции, а новых подходящих АРВП

нет, можно прекратить АРТ и перейти к симптоматическому лечению, обеспечивая ему комфортный образ жизни.

8.1. Резервные схемы АРТ

В клинических исследованиях изучались несколько подходов к терапии, главным образом у взрослых. Эти подходы включают: добавление к схеме нового препарата (например, энфувиртида, или T20) или замена им одного из старых препаратов; сверхвысокоактивная АРТ (комбинация из пяти и более препаратов, включающая два или более ИП); плановое чередование препаратов; плановые перерывы в лечении; продолжение лечения по принятой схеме до тех пор, пока не появятся новые препараты. Анализ объединенных данных по 13 когортам ВИЧ-инфицированных взрослых с вирусологической неудачей лечения тремя классами АРВП показал, что главной задачей терапии становится достижение и поддержание числа лимфоцитов CD4 на уровне выше 200 клеток/мкл. Схемы терапии, которые удерживают вирусную нагрузку на уровне ниже 10000 копий/мл, позволяют лучше сохранять число лимфоцитов CD4 (56). Иммунологическая и клиническая эффективность терапии отмечалась даже у людей с частичным вирусологическим ответом и рецидивом вiremии, что, по-видимому, объясняется снижением жизнеспособности вируса при накоплении у него множественных мутаций устойчивости. Исследования среди взрослых показали терапевтическую пользу применения НИОТ на фоне лекарственной устойчивости ВИЧ (57–63). Принимать решение о выборе терапии в таких случаях затруднительно; как минимум, требуется консультация специалиста по ВИЧ-инфекции.

В наш век новых терапевтических возможностей, прежде чем прекращать АРТ, следует использовать любой шанс, чтобы найти новую эффективную схему.

8.2. Возможные варианты действий

- Если схема второго ряда терпит неудачу, нужно выбирать тактику ведения ребенка, при которой были бы уравновешены польза и риск.
- У детей старшего возраста имеется больше терапевтических возможностей; можно составить схему АРТ третьего ряда, включающую новые препараты, которые используются в лечении взрослых - например, дарунавир или ралтегравир.
- При отсутствии новых АРВП дети, получающие схему второго ряда, которая терпит неудачу, должны продолжать терапию по переносимой ими схеме.
- Если АРТ прекращают, то у детей по-прежнему нужно продолжать профилактику оппортунистических инфекций, симптоматическую терапию и обезболивание.

9. Мониторинг терапии ВИЧ-инфекции

После того как младенцу или ребенку начата АРТ, частота обследований зависит от эффективности лечения. Как минимум, после начала АРТ обследование проводят в следующие сроки:

- младенцы - на 2-й, 4-й и 8-й неделе, далее каждые 4 недели в течение первого года;
- дети - на 2-й, 4-й и 8-й неделе, далее каждые 2–3 месяца до тех пор, пока стабильно состояние ребенка, получающего лечение.

Клиническое обследование должно включать обсуждение с ребенком и (или) ухаживающим за ним взрослым задач терапии, вопросов приверженности и необходимости дополнительных мер поддержки. Основные признаки эффективности лечения у ребенка:

- улучшение физического развития младенцев и детей с задержкой роста до начала терапии;

- улучшение психического развития и исчезновение неврологической симптоматики у детей с энцефалопатией или задержкой психомоторного развития до начала терапии;
- снижение частоты инфекций: бактериальных, кандидозного стоматита и (или) других оппортунистических инфекций.

При оценке ответа ребенка на терапию обращают внимание на симптомы побочных эффектов препаратов и признаки неудачи лечения, в том числе заново определяют клиническую стадию ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ. Измерение числа лимфоцитов CD4 желательно проводить как минимум через 6 месяцев после начала АРТ и далее каждые 6 месяцев. Более частое измерение числа лимфоцитов CD4 показано при возникновении новых или рецидивах старых заболеваний и состояний, свойственных данной стадии ВИЧ-инфекции, а также при задержке роста или психомоторного развития. ВН должна измеряться регулярно, чтобы подтвердить эффективность терапии.

Лабораторная оценка эффективности лечения и мониторинг побочных эффектов АРВП диктуется имеющимися клиническими проявлениями, однако при использовании ряда препаратов полезно регулярно проводить те или иные исследования:

- У младенцев и детей, получающих зидовудин, следует измерять уровень гемоглобина каждые 8 недель после начала АРТ, а при появлении симптоматики – еще чаще.
- В первые несколько месяцев приема невирапина показано определение биохимических показателей функции печени (печеночных ферментов) у младенцев и детей с симптомами гепатита или гепатотоксичности, ко-инфицированным вирусами гепатитов или получающих гепатотоксичные препараты.

Первые 6 месяцев проведения АРТ играют решающую роль. Ожидается клиническое и иммунологическое улучшение, однако могут возникнуть побочные эффекты от приема препаратов и синдром восстановления иммунитета. У большинства детей при проведении АРТ происходит восстановление иммунной системы, число лимфоцитов CD4 повышается. У некоторых детей ожидаемого улучшения не наступает, а состояние в это время может даже ухудшиться.

9.1. Восстановление числа лимфоцитов CD4

У большинства детей на фоне АРТ происходит восстановление иммунной системы, и число лимфоцитов CD4 повышается. Как правило, уровень лимфоцитов CD4 растет в течение первого года лечения, стабилизируется («достигает плато»), а затем продолжает рост в течение второго года (64). Однако выраженный иммунодефицит у некоторых детей может сохраняться. Чем ниже уровень лимфоцитов CD4 к моменту начала АРТ, тем медленнее идет восстановление. В то же время длительное отсутствие ответа со стороны лимфоцитов CD4 должно насторожить врача и навести его на мысль о несоблюдении режима лечения или о неудаче схемы АРТ. В этом случае может быть полезно определить ВН.

9.2. Воспалительный синдром восстановления иммунитета

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) представляет собой спектр клинических проявлений, как полагают, обусловленных восстановлением функций иммунной системы под действием АРТ (65, 66). Хотя у большинства ВИЧ-инфицированных детей после начала АРТ наблюдается быстрое улучшение, у некоторых отмечается клиническое ухудшение. Это происходит либо в результате клинического проявления прежде латентных или бессимптомных инфекций, либо в результате обострения уже диагностированных заболеваний (инфекционных или неинфекционных), по поводу которых

зачастую проводится лечение; в таких случаях говорят о парадоксальных реакциях или о парадоксальном ВСВИ (65, 67–69).

Данных о ВСВИ у младенцев и детей немного, а причины его не до конца понятны. Обычно этот синдром развивается в первые недели или месяцы АРТ, чаще всего у детей, начавших лечение при очень низком проценте лимфоцитов CD4 (<15%) (67, 70).

Самая частая оппортунистическая инфекция, активирующаяся при ВСВИ у детей – туберкулез; но у тех, кто получает лечение по поводу пневмоцистной пневмонии или криптоспориоза, а также у детей с простым герпесом могут развиваться грибковые, паразитарные и другие инфекции (71, 72). В странах, где вакцина БЦЖ входит в календарь плановых прививок, нередко встречается ВСВИ, ассоциированный с введением этой вакцины (возможны как местные, так и системные проявления) (70, 73).

Если в основе синдрома лежит парадоксальная реакция, у большинства пациентов он разрешается самостоятельно или поддается лечению нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС); однако бывают и тяжелые случаи, которые иногда заканчиваются смертью (74). Появление признаков ВСВИ требует и лечения оппортунистической инфекции, и применения противовоспалительных препаратов. При подозрении на ВСВИ зачастую бывает трудно исключить другие острые инфекционные заболевания, поэтому может оказаться необходимым одновременно с лечением синдрома начать эмпирическую антимикробную терапию. Синдром иногда прогрессирует и требует проведения короткого курса лечения глюкокортикоидами, а изредка – даже временного прекращения АРТ (67). После улучшения состояния следует возобновить АРТ по той же схеме.

9.3. Токсичность антиретровирусных препаратов

Антиретровирусные препараты могут вызывать широкий спектр побочных эффектов – от легкой непереносимости, которая исчезает самостоятельно, до угрожающих жизни состояний. Иногда бывает трудно отличить осложнения ВИЧ-инфекции от побочных проявлений АРТ. Кроме того, признаки токсичности могут быть обусловлены интеркуррентной инфекцией или реакцией на иной (не антиретровирусный) препарат; например, у детей, получающих противотуберкулезное лечение, возможно гепатотоксическое действие изониазида, а прием ко-тримоксазола нередко сопровождается появлением сыпи. Клинические проявления, не связанные с медикаментозным лечением, и побочные эффекты других, не антиретровирусных, препаратов, не требуют пересмотра схемы АРТ. Данных о побочном действии АРВП у детей меньше, чем у взрослых; тем не менее, у детей описан полный спектр побочных эффектов, наблюдавшихся у взрослых (75). Однако одни проявления у детей встречаются реже, чем у взрослых (например, гепатотоксическое действие невирапина у детей отмечается редко), а другие, наоборот, у детей встречаются чаще (например, вызванная эфавирензем сыпь или нарушения минерализации костей при приеме тенофовира).

Побочные эффекты АРВП бывают немедленными (возникают сразу после начала приема препарата), ранними (в первые дни или недели лечения) и отдаленными (спустя несколько месяцев или даже лет).

Побочные эффекты бывают разной тяжести – от легких до тяжелых и угрожающих жизни; они могут быть свойственны только одному препарату или целому классу АРВП.

9.3.1. Виды побочных реакций

Ниже описаны самые частые побочные эффекты.

- Побочные эффекты, затрагивающие систему крови и кроветворные органы, включают угнетение кроветворения, которое чаще других препаратов вызывает зидовудин (анемия, нейтропения и, реже, тромбоцитопения).
- Токсическое воздействие на митохондрии оказывают в первую очередь НИОТ; его проявления включают лактацидоз, гепатотоксичность, панкреатит и периферическую нейропатию. НИОТ различаются по своей способности влиять на функции митохондрий: самым сильным действием обладают ставудин и диданозин, затем следует зидовудин, а наименее токсичны ламивудин и абакавир.
- Липодистрофию и другие метаболические нарушения в первую очередь вызывают ставудин и ингибиторы протеазы, в меньшей степени - другие НИОТ. Проявления включают перераспределение жировой клетчатки и изменения внешнего вида, гиперлипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, сахарный диабет, остеопению, остеопороз и остеонекроз.
- Аллергические реакции включают сыпь и реакции гиперчувствительности. Их чаще вызывают ННИОТ, а также некоторые НИОТ, в частности, абакавир.
- Поскольку невирапин может проявлять гепатотоксическое действие, угрожающее жизни пациента, при дисфункции печени вследствие любой причины у ребенка, получающего этот препарат, требуется тщательно оценить необходимость отмены невирапина.

9.3.2. Мониторинг и тактика при побочных реакциях

Побочные реакции АРТ можно отслеживать по сообщениям ребенка или его родителей, по результатам врачебных осмотров, и с помощью лабораторных исследований, в зависимости от используемой схемы АРТ.

Независимо от тяжести, побочные реакции могут повлиять на приверженность терапии. Для борьбы с побочными эффектами рекомендуется упреждающий подход. С ребенком, его родителями или ухаживающими за ним лицами перед началом АРТ и на ранних этапах лечения надо обсудить все побочные эффекты, которые могут возникнуть, а при возникновении любых, даже минимальных побочных эффектов оказать помощь и предложить поддержку; это увеличивает шансы на то, что режим лечения будет соблюдаться (см. раздел III.4). Многие побочные эффекты АРВП носят преходящий характер и исчезают самостоятельно даже на фоне продолжающейся терапии. Ребенок, его родители или ухаживающие за ним лица должны быть ознакомлены с признаками, которые свидетельствуют о серьезной проблеме, то есть при которых нужно немедленно обращаться за медицинской помощью. Это особенно важно в отношении побочных эффектов, которые могут угрожать жизни пациента, включая связанный с приемом невирапина синдром Стивенса–Джонсона, лекарственный гепатит, лактацидоз, панкреатит и реакции гиперчувствительности на абакавир.

Среднетяжелые и тяжелые побочные эффекты могут потребовать замены одного препарата другим из того же класса, но с иным профилем токсичности, или препаратом другого класса. Однако они не требуют отмены всех АРВП.

Угрожающие жизни побочные эффекты требуют отмены всех АРВП и назначения поддерживающего лечения до тех пор, пока не стабилизируется состояние пациента, и не исчезнут все симптомы.

Период полувыведения ННИОТ дольше, чем период полувыведения НИОТ, поэтому если одновременно отменить все АРВП, входящие в схему первого ряда, в крови сохранится ННИОТ в субтерапевтической концентрации, что может быстро привести к возникновению у ВИЧ мутаций устойчивости к ННИОТ. Тем не менее, при возникновении у ребенка угрожающих жизни побочных эффектов все препараты отменяют одновременно до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется.

В ходе наблюдения можно выявить побочные эффекты, которые не угрожают жизни и которые возникают спустя месяцы и годы после начала терапии - например, липодистрофию. В этих случаях рекомендуется направить пациента в медицинское учреждение более высокого уровня или обратиться за консультацией к специалисту по ВИЧ-инфекции.

Тактика при возникновении побочных реакций включает следующие шаги:

- Установить тяжесть побочных реакций.
- Выяснить, какие еще препараты принимает пациент, и вызвана ли побочная реакция одним или несколькими АРВП или иным, не антиретровирусным, препаратом.
- Исключить другие заболевания, например, вирусный гепатит у ребенка, у которого на фоне АРТ возникла желтуха. АРВП не могут быть единственной причиной всех проблем, возникающих в процессе лечения.
- Действовать в соответствии с тяжестью побочного эффекта (табл. 4).

Таблица 4. Лечение побочных реакций	
Тяжесть побочных реакций	Лечение
Тяжелые реакции, угрожающие жизни больного	Немедленно отменить все АРВП Назначить симптоматическую и поддерживающую терапию и После стабилизации состояния пациента вновь начать АРТ по пересмотренной схеме (заменив препарат, вызвавший побочную реакцию)
Тяжелые реакции	Заменить препарат, вызвавший побочный эффект, не прерывая АРТ
Реакции средней тяжести	Желательно продолжать АРТ по той же схеме как можно дольше Если состояние пациента на фоне симптоматической терапии не улучшается, можно заменить один препарат Еще раз разъясните важность приверженности лечению, несмотря на побочные реакции
Легкие реакции	Успокоить ребенка и родителей, объяснив им, что побочная реакция хоть и неприятна, но не требует замены терапии Обеспечить консультативную помощь и поддержку для смягчения побочных реакций Еще раз разъясните важность приверженности лечению, несмотря на побочные реакции

10. Паллиативная помощь и прекращение АРТ

Когда принимается решение прекратить АРТ, дети по-прежнему нуждаются в профилактике оппортунистических инфекций, симптоматической терапии и обезболивании. У ВИЧ-инфицированных младенцев и детей основной причиной дискомфорта и ухудшения качества жизни служат боль и другие симптомы болезни. Многие из них можно предотвратить, устранить или облегчить, используя обычные лекарства и народные средства. Немедикаментозные методы тоже помогают бороться с симптомами. Следует тщательно искать причины появления боли и других симптомов, не ухудшая при этом

качество жизни ребенка. По возможности нужно стараться предвидеть и предотвращать их появление.

В терминальной стадии болезни интенсивность симптомов может нарастать, и ребенку может потребоваться множество препаратов для купирования различных симптомов и лечения различных состояний. Подготовка к уходу за умирающим ребенком и оказанию помощи его семье – длительный процесс, требующий совместных усилий медицинских работников и работников других служб.

Для эффективного долговременного планирования необходимы заблаговременное привлечение родителей и активное общение с ними, непрерывная поддержка семье, участие общественных организаций, оказывающих поддержку, действенная инфраструктура здравоохранения, обладающие соответствующими знаниями люди и доступ к необходимым лекарствам и материалам. Детей в терминальном состоянии часто помещают в больницы, что не всегда отвечает их потребностям. Семья ребенка, находящегося в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, должна участвовать в выборе места, где ему будут оказывать помощь, и где он умрет.

11. Ведение младенцев и детей с ко-инфекцией туберкулеза и ВИЧ

Туберкулез представляет серьезную угрозу для здоровья детей, а ВИЧ-инфекция повышает их восприимчивость к заражению *Mycobacterium tuberculosis* и увеличивает риск быстрого прогрессирования инфекции до заболевания активным туберкулезом. В разделе III.3 обсуждается влияние диагностики и лечения активного туберкулеза на выбор схемы АРТ.

11.1. Скрининг и диагностика туберкулеза

У всех ВИЧ-инфицированных младенцев и детей при каждом визите в медицинское учреждение следует оценить риск контакта с больными туберкулезом, которые могут быть источником инфекции. Младенцев и детей с плохой прибавкой в весе, кашлем или лихорадкой нужно обследовать на туберкулез.

Первичный туберкулез у детей имеет широкий спектр как легочных, так и внелегочных проявлений. У детей диагноз туберкулеза следует, по мере возможности, подтверждать бактериологическими методами, даже если это сопряжено с трудностями и часто дает отрицательные результаты. Для исследования пригодны мокрота (собранная при кашле, индуцированная или собранная с помощью зонда), пунктаты из увеличенных лимфатических узлов, плевральная жидкость и мазки в случае постоянных выделений из уха.

Во многих случаях, особенно у детей младшего возраста, диагноз является предположительным, основанным на совокупности симптомов, наличии контакта с больным туберкулезом членом семьи, положительной туберкулиновой пробе и результатах рентгенографии органов грудной клетки. Постановка диагноза туберкулеза на основании результатов пробной терапии у детей недопустима.

11.2 Профилактика туберкулеза

В отношении профилактического лечения изониазидом младенцев имеется недостаточно доказательных научных данных. Не доказано, что профилактическое лечение изониазидом приносит пользу младенцам, не имеющим в анамнезе контактов с больными туберкулезом. Однако подобные контакты нужно активно выявлять, а каждый случай тщательно изучать. Младенцев, подвергшихся риску заражения ВИЧ, необходимо обследовать на

наличие активного туберкулеза, и при исключении такого диагноза начинать профилактическое лечение изониазидом.

Результаты рандомизированного исследования показали, что профилактическое лечение изониазидом ВИЧ-инфицированных детей снижает заболеваемость туберкулезом на 72% и смертность от всех причин на 64% (76), тем самым подкрепив данные об эффективности такого лечения у взрослых (77). Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования в Южной Африке (78) показали, что профилактическое лечение изониазидом не дает преимуществ, если ВИЧ-инфицированным младенцам, у которых в первые 3–4 месяца жизни не было контактов с больными туберкулезом, сразу начинают АРТ и ежемесячно обследуют на туберкулез, в том числе выявляют контакты с больными.

11.3. Лечение туберкулеза

Принципы лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей такие же, как у всех остальных детей. Однако одновременное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции осложняется лекарственными взаимодействиями, особенно между рифампицином и АРВП двух классов – ННИОТ и ИП. Эти препараты имеют сходные пути метаболизма, поэтому в случае одновременного применения их концентрации могут упасть до субтерапевтических уровней. Прерывать АРТ нельзя, поэтому при совместном назначении с рифамицинами, особенно с рифампицином, может потребоваться коррекция доз АРВП. Назначать детям рифабутин, который у взрослых позволяет избежать лекарственных взаимодействий, не рекомендуется из-за недостатка данных и отсутствия детских лекарственных форм. Кроме того, выбор схемы АРТ для детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом осложнен из-за небольшого количества АРВП, имеющих детские лекарственные формы, и отсутствия для некоторых из них сведений о дозировках у детей (особенно у детей младше 3 лет).

11.3.1. Выбор схемы АРТ первого ряда для детей, получающих рифампицин

Фармакокинетические данные по совместному применению рифампицина и АРВП у детей малочисленны.

У взрослых одновременно с рифампицином использовали эфавиренз в двух дозах - стандартной (600 мг) и повышенной (800 мг). Было установлено, что стандартная доза 600 мг позволяет получить достаточный вирусологический и иммунологический ответ (79), а повышенная доза сопряжена с ростом частоты побочных эффектов; поэтому она сейчас не рекомендуется. При совместном применении рифампицин снижает концентрацию невирапина (80, 81). Использование повышенных доз невирапина на фоне лечения рифампицином не изучалось. Кроме того, невирапину, как и рифампицину с изониазидом, свойственно гепатотоксическое действие. Как и в случае с эфавирензом, было опубликовано несколько работ о том, что использование стандартных доз невирапина одновременно с рифампицином дает достаточный вирусологический и иммунологический ответ с приемлемым риском побочных эффектов. Поэтому в настоящее время, чтобы избежать опасности снижения концентрации невирапина до субтерапевтического уровня, рекомендуется назначать этот препарат в максимальной дозе 200 мг на 1 м² поверхности тела. В то же время существует острая необходимость в дополнительных данных для определения точной дозировки.

Схему из двух НИОТ и невирапина назначают только при возможности тщательного клинического и лабораторного наблюдения для выявления гепатотоксичности.

В качестве альтернативы можно использовать схему из трех НИОТ, особенно у младенцев, ранее подвергавшихся воздействию невирапина. Проводившиеся ранее исследования показывали, что у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов схема: зидовудин + ламивудин + абакавир уступает по антиретровирусной активности схеме, включающей эфавиренз (82). Однако схема из трех НИОТ у пациентов, получающих ее, не имеет недостатков с точки зрения клинических проявлений. (83). В таблице 5 приведены рекомендации для детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Таблица 5.	
Предпочтительные схемы АРТ у младенцев и детей в возрасте до 3 лет и у детей старше 3 лет с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией	
Возрастная группа	Схема АРТ
Дети в возрасте до 3 лет	Два НИОТ + невирапин ^a (кроме младенцев и детей младше двух лет, подвергавшихся воздействию невирапина) или Три НИОТ: (ставудин или зидовудин) + ламивудин + абакавир
Дети в возрасте старше 3 лет	Два НИОТ + эфавиренз или Три НИОТ: (ставудин или зидовудин) + ламивудин + абакавир

^a Поскольку известно, что рифампицин снижает концентрацию невирапина, начиная АРТ по схеме с невирапином на фоне противотуберкулезного лечения не используйте пониженную дозу этого препарата.

11.3.2. Начало АРТ после начала противотуберкулезного лечения, включающего рифампицин

Назначение АРТ является приоритетным для детей с 3-й или 4-й клинической стадией ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ. Поскольку у детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом риск смерти напрямую зависит от тяжести иммунодефицита, при низком числе лимфоцитов CD4 для них жизненно важно раннее начало АРТ.

У ВИЧ-инфицированных детей, больных туберкулезом, приоритет имеет противотуберкулезное лечение, его начинают раньше. Однако оптимальное время начала АРТ на фоне противотуберкулезного лечения не установлено. Выбирая время для начала АРТ, необходимо найти баланс между возрастом ребенка, количеством таблеток, возможными лекарственными взаимодействиями, перекрывающимися профилями токсичности и риском ВСВИ с одной стороны, и риском дальнейшего усугубления иммунодефицита, влекущего за собой ухудшение состояния, и риск смерти, с другой стороны.

Всем больным туберкулезом рекомендуется раннее начало АРТ независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции и глубины иммунодефицита. Рандомизированное контролируемое исследование (SARIT) представило доказательство умеренной силы в пользу раннего начала АРТ: оно снижало смертность от всех причин и улучшало исход туберкулеза у взрослых (84). Аналогичных данных о детях нет, следовательно, срочно требуется проведение соответствующих исследований. Однако ожидаемые положительные результаты, а именно уменьшение детской смертности и снижение риска передачи туберкулеза, перевешивают опасения в отношении развития ВСВИ под влиянием противотуберкулезного лечения и лекарственных взаимодействий. Кроме того, согласование между собой рекомендаций для детей и для взрослых должно облегчить работу программ помощи и лечения ВИЧ-инфекции.

Возможность развития ВСВИ следует предусматривать у всех детей, начинающих АРТ, особенно у тех, кто имеет низкое число лимфоцитов CD4.

11.3.3. Дети с лекарственно устойчивым туберкулезом

Данных о ВИЧ-инфицированных детях с полирезистентным туберкулезом крайне мало. Таких детей нужно направлять в местную противотуберкулезную службу, где специалисты знакомы с характерным для данной местности профилем лекарственной устойчивости возбудителя. Приоритет следует уделять лечению полирезистентного туберкулеза. АРТ также начинают при первой же возможности. Поскольку противотуберкулезное лечение обычно не включает в себя рифампицин, корректировать схемы АРТ приходится редко. Риск усиления побочных эффектов при одновременном приеме антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов высок, однако без лечения риск умереть еще выше.

11.3.4. Дети с туберкулезом, выявленным во время проведения АРТ

Если ребенок получает схему АРТ первого ряда, после выявления у него туберкулеза схему АРТ нужно пересмотреть, а при необходимости скорректировать, чтобы оптимизировать лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции и снизить риск побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. При развитии туберкулеза (как первичной инфекции, так и реактивации латентного очага) у детей стандартную схему первого ряда с ННИОТ можно заменить схемой из трех НИОТ. Другой подход, который предпочтителен у детей, получающих эфавиренз – продолжение терапии двумя НИОТ + ННИОТ. Детям и подросткам, которые принимают невирапин, потому что эфавиренз им не рекомендуется, дозу препарата увеличивают (до 200 мг на 1 м² поверхности тела). Из-за риска сочетанных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий детей, получающих одновременно рифампицин и невирапин, необходимо наблюдать чаще, причем следует контролировать и результаты лабораторных исследований.

У детей, получающих стандартную схему первого ряда с ИП, усиленным ритонавиром, пересмотр схемы АРТ после развития туберкулеза представляет большие трудности из-за многочисленных лекарственных взаимодействий рифампицина с ИП. Применять одновременно с рифампицином не усиленные ИП не рекомендуется, так как их концентрации снижаются.

Доказательных данных в отношении детей опубликовано очень мало; тем не менее, при одновременном лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции, если ребенок принимает рифампицин и лопинавир/ритонавир, для достижения терапевтической концентрации лопинавира дозу ритонавира можно увеличить до соотношения лопинавира к ритонавиру 1:1. Кроме того, по возможности следует проводить мониторинг концентраций препаратов в крови.

11.4. Рекомендации

11.4.1. Профилактическое лечение изониазидом ВИЧ-инфицированных детей

- ВИЧ-инфицированные дети с одним из симптомов (плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель) или имевшие контакт с больным туберкулезом могут быть больны туберкулезом, поэтому они должны быть обследованы на туберкулез и другие заболевания. Если при обследовании диагноз туберкулеза будет исключен, таким детям независимо от их возраста должно быть назначено профилактическое лечение изониазидом.

(Сильная рекомендация, В)

- ВИЧ-инфицированные дети старше 12 месяцев без симптомов активного туберкулеза (по результатам скрининга) и не имевшие контактов с больными туберкулезом должны в течение 6 месяцев получать профилактическое лечение изониазидом (10 мг/кг в сутки), как часть комплексных медицинских услуг при ВИЧ-инфекции.

(Сильная рекомендация, В)

- Из ВИЧ-инфицированных детей младше 12 месяцев профилактическое лечение изониазидом в течение 6 месяцев проводится только тем, кто имел контакт с больным туберкулезом и был обследован на туберкулез лабораторными методами, после чего диагноз туберкулеза был исключен.

(Условная рекомендация, С)

- Все ВИЧ-инфицированные дети, больные туберкулезом и успешно завершившие лечение, должны получать изониазид еще в течение 6 месяцев.

(Сильная рекомендация, С)

11.4.2. Младенцы и дети с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

- Всем ВИЧ-инфицированным детям с активным туберкулезом следует безотлагательно начинать противотуберкулезное лечение, и в течение 8 недель, как только будет установлена его переносимость, начинать АРТ - независимо от числа лимфоцитов CD4 и клинической стадии ВИЧ-инфекции.

(Сильная рекомендация, С)

- Предпочтительными схемами АРТ первого ряда для младенцев и детей младше 3 лет, получающих рифампицин в составе противотуберкулезного лечения, являются два НИОТ + невирапин или схема из трех НИОТ.

(Условная рекомендация, С)

- Предпочтительными АРВП первого ряда у детей старше 3 лет, получающих рифампицин в составе противотуберкулезного лечения, являются два НИОТ + эфавиренз.

(Условная рекомендация, С)

- Предпочтительной терапией первого ряда для младенцев и детей младше 3 лет, подвергавшихся воздействию невирапина и получающих рифампицин в составе противотуберкулезного лечения, является схема из трех НИОТ.

(Условная рекомендация, С)

11.4.3. ВИЧ-инфицированные дети, заболевшие туберкулезом в процессе АРТ

- Всем ВИЧ-инфицированным детям сразу после постановки диагноза туберкулеза следует безотлагательно начинать противотуберкулезное лечение; при этом следует продолжать АРТ.

(Условная рекомендация, С)

- Необходимо скорректировать схему АРТ, чтобы снизить риск побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

- Если схема состоит из двух НИОТ и невирапина, а возраст ребенка 3 года и более, вместо невирапина применяют эфавиренз.
- Если схема включает два НИОТ и невирапин, а замена невирапина эфавирензом невозможна, доза невирапина не должна превышать 200 мг на 1 м² поверхности тела два раза в сутки.
- Если схема содержит лопинавир/ритонавир, то чтобы создать в крови терапевтическую концентрацию лопинавира увеличивают дозу ритонавира так, чтобы соотношение лопинавира и ритонавира составило 1:1.

IV. Профилактика и лечение оппортунистических и других инфекций

Успешная АРТ значительно снижает частоту тяжелых оппортунистических инфекций, хотя и не до уровня, характерного для детей без ВИЧ-инфекции. Однако у многих детей ВИЧ-инфекцию впервые диагностируют при возникновении у них оппортунистической инфекции; кроме того, дети остаются уязвимыми для этих инфекций до тех пор, пока АРТ не приведет к восстановлению иммунитета. При несоблюдении режима лечения и неудаче АРТ риск оппортунистических инфекций тоже сохраняется. Следовательно, врачи должны быть все время настороже; они должны уметь предотвращать, распознавать и лечить оппортунистические инфекции, а также учитывать лекарственные взаимодействия между АРВП и препаратами, используемыми для профилактики и лечения оппортунистических инфекций. В этом отношении особенно сложным является сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом и гепатитами В и С. В этом разделе рекомендации не были классифицированы в соответствии с системой GRADE, используемой в Европе, однако они соответствуют имеющимся доказательствам. Если научные данные отсутствуют, рекомендации представляют собой мнение экспертов и результаты наилучшей практики. Подробный обзор на эту тему был опубликован Центрами контроля и профилактики заболеваний США (85).

1. Острые бактериальные инфекции

Нелеченная ВИЧ-инфекция у детей существенно повышает частоту тяжелых бактериальных инфекций (86), а успешная АРТ значительно снижает заболеваемость. Например, частота пневмонии снижается в 4 раза и достигает уровня, который отмечается среди не инфицированных ВИЧ детей (86–90). Однако частота сепсиса, синусита и отита хоть и падает на фоне АРТ, но все равно остается намного выше, чем при отсутствии ВИЧ-инфекции (87, 88, 91–93). Самые частые возбудители – инкапсулированные бактерии *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. У детей с тяжелой ВИЧ-инфекцией возбудителями также нередко являются *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бактерии, особенно *Pseudomonas aeruginosa*.

1.1. Профилактика

ВИЧ-инфицированным детям настоятельно рекомендуется иммунизация против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* с использованием конъюгированных вакцин.

1.2. Лечение

Антибиотикотерапия должна зависеть от клинических проявлений инфекции и спектра чувствительности возбудителей, циркулирующих в данной местности. Детям с низким числом лимфоцитов CD4 следует быстро начинать эмпирическую терапию препаратами широкого спектра действия. Если у ребенка иммунитет уже успел восстановиться, можно подождать результатов культуральных исследований, однако в любом случае выбранный антибиотик должен быть активным против *S. pneumoniae*.

2. Микобактериальные инфекции

Ведение ВИЧ-инфицированных детей, больных туберкулезом, представлено в главе III.11.

2.1. Инфекции, вызванные бактериями комплекса *Mycobacterium avium*

Диссеминированная инфекция, вызванная бактериями комплекса *Mycobacterium avium*, возникает при выраженном иммунодефиците и является плохим прогностическим признаком (94, 95).

2.1.1. Профилактика

Согласно данным, имеющимся для взрослых, профилактический прием азитромицина или кларитромицина снижает частоту тяжелой инфекции, вызванной бактериями комплекса *Mycobacterium avium*. Однако самое важное – начать АРТ, чтобы снизить риск возникновения этой инфекции. У детей с только что выявленной ВИЧ-инфекцией и очень низким числом лимфоцитов CD4 необходимо принять решение, следует ли добавлять антибиотик к АРТ или это будет мешать соблюдению режима лечения. Если высока вероятность того, что профилактика инфекции, вызванной бактериями комплекса *Mycobacterium avium*, снизит приверженность АРТ, или если на АРТ ожидается быстрый ответ, то от профилактического лечения целесообразно воздержаться. В терминальной стадии ВИЧ-инфекции и при тяжелом иммунодефиците, когда многие схемы АРТ потерпели неудачу, профилактика инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium*, оправдывает себя.

2.1.2. Лечение

В отношении инфекции, вызванной бактериями комплекса *Mycobacterium avium*, лучшая лечебно-профилактическая мера – успешная АРТ с восстановлением числа лимфоцитов CD4 и функций иммунной системы, хотя ее проведение и чревато возникновением ВСВИ. Риск развития этой инфекции и летального исхода высок, поэтому для выбора лечения необходима консультация со специалистом. Оно должно включать этамбутол и азитромицин или кларитромицин; добавление рифабутина улучшает выживаемость среди взрослых, однако сопровождается риском лекарственного взаимодействия с АРВП.

3. Грибковые инфекции

3.1. Аспергиллез

Аспергиллез нечасто встречается при ВИЧ-инфекции и обычно проявляется лихорадкой, кашлем, одышкой и плевральными болями. Выделение *Aspergillus spp.* из отделяемого дыхательных путей при отсутствии этих симптомов, а также сходные с аспергиллезом рентгенологические признаки могут привести к постановке ложного диагноза. Профилактика не рекомендуется. Для лечения используют вориконазол (вифенд) или амфотерицин В.

3.2. Кандидоз

Кандидоз – самая частая грибковая инфекция у ВИЧ-инфицированных. Чаще всего встречается кандидозный стоматит, даже у детей с высоким числом лимфоцитов CD4 (87). Кандидозный эзофагит – признак выраженного иммунодефицита (96). Диссеминированный кандидоз и кандидемия развиваются нечасто, но могут наблюдаться у детей с постоянными венозными катетерами (97). Плановое профилактическое лечение обычно не рекомендуется. Кандидозный стоматит быстро излечивается флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом или нистатином.

При кандидозном эзофагите препаратом выбора служит флуконазол, вместо которого можно использовать вориконазол или каспофунгин. При кандидемии нужно удалить ис-

точник инфекции и назначить амфотерицин В. В торпидных случаях применяют флуконазол; резервные препараты – каспофунгин и микафунгин.

3.3. Криптококкоз

Криптококкоз возникает при выраженном иммунодефиците, но у детей наблюдается реже, чем у взрослых. Диагноз ставят на основании обнаружения криптококкового антигена в крови или цереброспинальной жидкости либо выделения культуры возбудителя. В отношении детей данных очень мало; на основании результатов исследований у взрослых рекомендуется комбинированное лечение амфотерицином В и фторцитозином (98–100). Первичная профилактика не рекомендуется.

3.4. Пневмоцистная пневмония

Эта инфекция, возбудителем которой является *Pneumocystis jirovecii* – одна из самых частых при ВИЧ-инфекции и наблюдается у 40–50% ВИЧ-инфицированных детей. Она служит ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных младенцев, а в 50–60% случаях – основанием для диагностики у них СПИДа (101, 102). Пневмоцистная пневмония чаще всего наблюдается у детей первого года жизни, поэтому им особенно показана химиопрофилактика.

3.4.1. Профилактика

Профилактический прием ко-тримоксазола рекомендуется:

- всем детям младше одного года, независимо от процентного содержания лимфоцитов CD4 и наличия симптомов;
- детям в возрасте от 1 года до 5 лет с числом лимфоцитов CD4 <500 клеток/мкл или процентным содержанием лимфоцитов CD4 <15%;
- детям старше 5 лет с числом лимфоцитов CD4 <200 клеток/мкл или процентным содержанием лимфоцитов CD4 <15%.

Затенение легочных полей обычно распространяется от корней легких к периферии, верхушки легких могут оставаться прозрачными даже на поздних стадиях, иногда появляется небольшой плевральный выпот. В редких случаях наблюдаются буллы, кисты и пневмоторакс.

3.4.2. Лечение

Препаратом выбора при пневмоцистной пневмонии является ко-тримоксазол. Детям старше 2 месяцев его назначают внутривенно в дозе 15–20 мг/кг в сутки в пересчете на триметоприм и 75–100 мг/кг в сутки в пересчете на сульфаметоксазол, разделив суточную дозу на 3–4 введения; курс лечения длится 21 день. После стихания острых проявлений у детей с легкой и среднетяжелой формой при отсутствии нарушений всасывания и поноса можно перейти на пероральный прием препарата в той же дозе, который продолжают до завершения трехнедельного курса. Если ко-тримоксазол неэффективен, необходимо повторить бронхоальвеолярный лаваж или провести биопсию легкого.

Препараты второго ряда - пентамидин, дапсон, атоваквон или клиндамицин назначают если ко-тримоксазол неэффективен или у ребенка на него возникает аллергическая реакция.

У больных пневмоцистной пневмонией при бронхоальвеолярном лаваже наряду с *Pneumocystis jirovecii* часто обнаруживают цитомегаловирусы, однако ганцикловир в таких

случаях назначают только тем детям, у которых стандартное лечение пневмоцистной пневмонии неэффективно.

Детям со среднетяжелой и тяжелой формой пневмоцистной пневмонии можно назначить преднизолон перорально.

4. Токсоплазмоз

Токсоплазмозный энцефалит (возбудитель – *Toxoplasma gondii*) у ВИЧ-инфицированных детей встречается нечасто. При выраженном иммунодефиците и высоком риске этой инфекции у детей медикаментозная профилактика пневмоцистной пневмонии предотвращает также и развитие токсоплазмоза. Для лечения используют пириметамин и сульфадиазин.

5. Вирусные инфекции

5.1. Цитомегаловирусная инфекция

У детей с ВИЧ-инфекцией высок риск развития тяжелой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции; степень риска зависит от числа лимфоцитов CD4 и значительно снижается на фоне успешной АРТ (86, 87). Клинически ЦМВ-инфекция может проявиться ретинитом, гепатитом, пневмонией, колитом или поражением ЦНС (103–106).

5.1.1. Профилактика

Показания к профилактике ЦМВ-инфекции не определены, однако крайне важно ее раннее выявление. Всем детям для постановки диагноза ЦМВ-инфекции проводят осмотр глазного дна при расширенном зрачке. Это же исследование регулярно проводят у младенцев с низким числом лимфоцитов CD4.

5.1.2. Лечение

Препаратом выбора служит ганцикловир, который вводят внутривенно; можно назначать перорально валганцикловир, особенно для завершения курса лечения. Препараты резерва – фоскарнет и цидофовир.

5.2. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В

ВИЧ-инфицированные дети могут заразиться вирусом гепатита В при рождении или впоследствии в семье, если им инфицирован один из родителей. В подростковом возрасте заражение вирусом гепатита В возможно половым путем. Риск развития хронического гепатита В выше при раннем заражении и при наличии ВИЧ-инфекции.

5.2.1. Профилактика

Все ВИЧ-инфицированные дети и их родители должны быть обследованы на гепатит В для оценки наличия у них этой инфекции и риска заражения. Детям, не инфицированным вирусом гепатита В, показана вакцинация, однако у ВИЧ-инфицированных детей вакцина менее эффективна (107, 108). Поэтому после вакцинации нужно определить титр антител, а при необходимости провести ревакцинацию, особенно перед началом половой жизни, которая увеличивает риск заражения.

5.2.2. Лечение

Данных о лечении ВИЧ-инфицированных детей с гепатитом В крайне мало. Ситуация осложняется тем, что лишь некоторые (но не все) противовирусные препараты, исполь-

зубые для лечения ко-инфекции, активны в отношении как ВИЧ, так и вируса гепатита В. Следовательно, если комбинированная терапия, направленная против одного вируса, содержит только один препарат, активный в отношении другого вируса, возможен отбор устойчивых штаммов этого второго вируса. Типичный пример: ламивудин активен в отношении и ВИЧ, и вируса гепатита В, тогда как абакавир и невирапин этим свойством не обладают. Таким образом, стандартная схема АРТ у младенцев содержит только один препарат, активный в отношении вируса гепатита В (ламивудин). При назначении ее ребенку с ко-инфекцией возможно появление штаммов вируса гепатита В, устойчивых к ламивудину.

Показания и схемы лечения гепатита В у детей с ко-инфекцией приводятся на основании рекомендаций для взрослых с ко-инфекцией и для детей с гепатитом В, не инфицированных ВИЧ (109, 110).

Лечение начинают при наличии:

- постоянной репликации вируса гепатита В (концентрация вирусной ДНК превышает 2000 МЕ/мл, положительные результаты теста на HBeAg) при отсутствии признаков спонтанного выздоровления (появление антител к HBeAg, что обычно предшествует исчезновению этого антигена вируса) и стойкого увеличения активности трансаминаз (превышение в 2 раза верхней границы нормы на протяжении более 6 месяцев);

или

- признаков воспалительных изменений в биоптатах печени.

С учетом приведенных выше критериев для определения показаний к лечению гепатита В и соответствующих возрасту стандартных критериев (раздел III.2) при определении показаний к лечению ВИЧ-инфекции возможны четыре клинические ситуации.

1. Ребенок не нуждается в лечении ни ВИЧ-инфекции, ни гепатита В; в этом случае продолжают наблюдение.
2. Ребенок нуждается в лечении гепатита В, но не нуждается в лечении ВИЧ-инфекции: начинают стандартную терапию хронического гепатита В, как и при отсутствии ВИЧ-инфекции – альфа-интерферон с адефовиром или без него. Препараты, которые активны в отношении ВИЧ (ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир, энтекавир), стараются не применять, поскольку они могут привести к возникновению у ВИЧ мутаций устойчивости, что в дальнейшем осложнит лечение ВИЧ-инфекции.
3. Ребенок нуждается в лечении ВИЧ-инфекции, но не нуждается в лечении гепатита В: избегают схем АРТ, содержащих только один препарат, активный в отношении вируса гепатита В (ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир), поскольку они могут привести к возникновению у вируса гепатита В мутаций устойчивости, что в дальнейшем осложнит лечение гепатита В. Можно назначать схемы АРТ, содержащие два препарата с двойной активностью: тенофовир + (ламивудин или эмтрицитабин) + (ННИОТ или ИП). Это позволит предупредить возникновение мутаций устойчивости и обеспечит эффективное лечение обеих инфекций.
4. Ребенок нуждается в лечении как ВИЧ-инфекции, так и гепатита В. Если ребенок раньше не получал ламивудин или эмтрицитабин, назначают схему АРТ, содержащую оба эти препарата и тенофовир (если возраст ребенка позволяет это сделать), а также стандартную терапию гепатита В. Если ребенок раньше получал ламивудин или эмтрицитабин без тенофовира, и у него продолжается репликация вируса гепатита В, следует предположить, что вирус приобрел устойчивость к этим препаратам. В схеме АРТ ламивудин и эмтрицитабин можно сохранить, но они не будут активны против вируса гепатита В, для лечения которого нужно использовать другие активные препараты.

5.3. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С

Вирус гепатита С чаще передается детям от матерей, которые инфицированы не только этим вирусом, но и ВИЧ (111–118), поэтому у ВИЧ-инфицированных младенцев от матерей с ко-инфекцией чаще выявляют антитела к вирусу гепатита С (117–120). Как и при ВИЧ-инфекции, антитела к вирусу гепатита С у младенцев могут иметь материнское происхождение, поэтому диагноз гепатита С у них должен быть подтвержден обнаружением самого вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или повторным определением антител к нему в возрасте старше 18 месяцев.

Доказательств, обоснующих лечение детей с гепатитом С очень мало, а о лечении детей с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С – еще меньше. Сложности лечения не такие, как при гепатите В, поскольку противовирусных препаратов с перекрестной активностью нет, как нет и риска возникновения лекарственной устойчивости. Главные задачи – предупредить лекарственные взаимодействия и выбрать подходящее время для начала лечения. Взрослым рекомендуется пегилированный альфа-интерферон в сочетании с рибавирином перорально. Шансы на успех лечения у взрослых повышаются при определенных генотипах вируса гепатита С (при генотипах 2 и 3 эффективность терапии выше, при генотипах 1 и 4 – ниже), низкой концентрации РНК вируса гепатита С в крови, повышенной активности трансаминаз и отсутствии фиброза печени (121). Высокое число лимфоцитов CD4 – также благоприятный прогностический фактор, поэтому АРТ целесообразно начать раньше. Не инфицированным ВИЧ детям лечение гепатита С рекомендуется отложить до достижения ими возраста 3 года, поскольку к этому времени вирус может исчезнуть самостоятельно. У детей более старшего возраста факторы риска прогрессирования болезни не установлены, хотя была отмечена эффективность лечения (110, 122–126). Терапию у детей с ко-инфекцией следует проводить под руководством специалиста; она должна включать пегилированный альфа-интерферон и рибавирин. Рибавирин увеличивает риск побочных эффектов диданозина, поэтому в схему АРТ его включать не следует. Угнетающее действие рибавирина и зидовудина на кроветворение суммируется, что может усугубить анемию. Разработка препаратов для лечения гепатита С идет быстрыми темпами, поэтому уже в ближайшие несколько лет схемы лечения этой инфекции могут существенно измениться.

5.4. Герпетическая инфекция

Наиболее тяжелые клинические проявления заболевания, вызванного вирусом простого герпеса у детей – это проявления герпеса у новорожденных. Он может протекать как генерализованная инфекция, угрожающая жизни ребенка, или как энцефалит с высоким риском инвалидизации. Дети более старшего возраста почти всегда имели контакт с вирусом простого герпеса в раннем детстве, поэтому при низком числе лимфоцитов CD4 у ребенка возрастает риск тяжелых проявлений герпетической инфекции. У сексуально активных подростков возможно заражение вирусом герпеса половым путем.

5.4.1. Профилактика

Если у беременной женщины перед родами обнаруживается генитальный герпес, акушером должны быть приняты стандартные меры для предупреждения заражения ребенка и развития у него герпеса новорожденных (127). Детям более старшего возраста первичная профилактика не рекомендуется; при частых и тяжелых рецидивах герпеса эффективна профилактика ацикловиром (128). Использование презервативов снижает риск генитального герпеса у сексуально активных подростков.

5.4.2. Лечение

При герпесе новорожденных назначают высокие дозы ацикловира внутривенно в течение 3 недель (129). Генерализованный герпес у детей более старшего возраста также требует внутривенного введения ацикловира. При локализованном поражении кожи и слизистых оболочек у детей и при генитальном герпесе у подростков достаточно приема ацикловира внутрь. Препаратами резерва являются валациклоvir и фамциклоvir (130–133), но если вирус приобретет устойчивость к ацикловиру, эти два препарата тоже окажутся неэффективными; в таких случаях необходимо применять фоскарнет или цидофовир (134–137).

5.5. Инфекция, вызванная вирусом *Varicella-zoster*

Вирус *Varicella-zoster* вызывает ветряную оспу– и опоясывающий лишай. У ВИЧ-инфицированных детей с низким числом лимфоцитов CD4 ветряная оспа протекает тяжело и даже может угрожать жизни.

5.5.1. Профилактика

Ветряной оспой переболевают почти все дети, поэтому практически невозможно уберечь ребенка от заражения. Риск этой инфекции наиболее высок у ВИЧ-инфицированных детей с низким числом лимфоцитов CD4. Однако первичная профилактика путем вакцинации им противопоказана, поскольку против ветряной оспы используется живая вакцина, которая сама может стать причиной инфекции у восприимчивых детей. Проводится вторичная профилактика: ВИЧ-инфицированному ребенку с низким числом лимфоцитов CD4 в течение 96 часов после контакта с источником инфекции (больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем) следует ввести протероветряночный иммуноглобулин. Если специфического иммуноглобулина нет, через 10 дней после контакта назначают профилактику ацикловиrom.

5.5.2. Лечение

ВИЧ-инфицированным детям с низким числом лимфоцитов CD4, заболевшим ветряной оспой, назначают ациклоvir внутривенно. Препаратами резерва являются фоскарнет и ганциклоvir, однако применяются они редко.

V. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Предлагаемый минимальный перечень данных имеет большое значение для разработки ключевых показателей доступности лечения и его эффективности. Эта информация поможет организаторам здравоохранения в принятии решений, необходимых для укрепления и расширения соответствующих услуг для всех детей, которые в них нуждаются.

В каждом медицинском учреждении должны регулярно (например, один раз в квартал или полугодие) собирать следующую информацию:

- число рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами детей, у которых было проведено вирусологическое исследование на ВИЧ;
- число новых случаев ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 18 месяцев, у которых диагноз подтвержден результатами вирусологического исследования;
- число новых случаев ВИЧ-инфекции у детей в возрасте до 18 месяцев, у которых диагноз подтвержден результатами вирусологического исследования и которые получают АРТ;
- общее число детей с ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в учреждении (взятых на диспансерный учет);
- число детей с ВИЧ-инфекцией, взятых на диспансерный учет учреждением за отчетный период;
- число детей с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, которые получают профилактику котримоксазолом;
- число детей, получающих АРТ в течение 6, 12, 24 месяцев и т.д., из общего числа детей, которые начали АРТ примерно в то же время;
- число детей, которым за отчетный период пришлось поменять схему АРТ первого ряда на схему АРТ второго ряда;
- число случаев прерывания АРТ за отчетный период, с указанием причин (например, смерть ребенка, побочные реакции, потерян для наблюдения, отсутствие АРВ препаратов и др.);
- число детей с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, у которых диагностирован туберкулез;
- общее число умерших дВИЧ-инфицированных детей, с указанием причины смерти;
- число детей, умерших во время проведения АРТ.

Приложение 1. Клиническая классификация ВОЗ ВИЧ-инфекции у младенцев и детей

Клиническая стадия 1
Бессимптомное течение Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
Клиническая стадия 2
Персистирующая гепатоспленомегалия неясного происхождения Папулезная зудящая сыпь Распространенная инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (множественные бородавки) Распространенный контагиозный моллюск Рецидивирующие язвы на слизистой оболочке полости рта Необъяснимое увеличение околоушных слюнных желез Линейная эритема десен Опоясывающий лишай Рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, оторрея, синусит, тонзиллит) Онихомикозы
Клиническая стадия 3
Необъяснимые нарушения питания средней тяжести, плохо поддающиеся стандартному лечению Необъяснимая хроническая диарея (14 дней и дольше) Необъяснимая упорная лихорадка (выше 37,5°C, постоянная или перемежающаяся, дольше месяца) Постоянный кандидозный стоматит (у детей старше 6 недель) Волосатая лейкоплакия полости рта Острый язвенно-некротический гингивит или периодонтит Туберкулезный лимфаденит Туберкулез легких Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония Клинически выраженная лимфоидная интерстициальная пневмония Хроническое поражение легких, связанное с ВИЧ-инфекцией, включая бронхоэктазы Необъяснимые анемия (гемоглобин <80 г/л), нейтропения (число нейтрофилов <0,5 × 10 ⁹ л) или постоянная тромбоцитопения (число тромбоцитов <50 × 10 ⁹ л)
Клиническая стадия 4
Необъяснимые тяжелые истощение, задержка роста или выраженные нарушения питания, не поддающиеся стандартному лечению Пневмоцистная пневмония Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, за исключением пневмонии (например, эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит) Хронический герпес (лица и полости рта или кожи длительностью более месяца, либо висцеральный любой локализации) Внелегочный туберкулез Саркома Капоши Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов, легких) Токсоплазмозный энцефалит (кроме новорожденных) ВИЧ-энцефалопатия Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или поражение других органов), развившаяся у ребенка старше 1 месяца Внелегочный криптококкоз, в том числе криптококковый менингит Диссеминированный глубокий микоз (например, внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пенициллиоз) Хронический криптоспоридиоз (с диарейным синдромом) Хронический изоспороз Диссеминированная инфекция, вызванная нетуберкулезными микобактериями Лимфома головного мозга или В-клеточная неходжкинская лимфома Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия ВИЧ-кардиомиопатия или ВИЧ-нефропатия

Приложение 2. Дозы антиретровирусных препаратов

П2.1. НИОТ

П2.1.1. Абакавир

Рекомендуемая доза

Возраст младше 16 лет или вес меньше 37,5 кг: 8 мг/кг 2 раза в сутки.

Внимание: однократный прием препарата в сутки у детей пока не одобрен, но уже есть фармакокинетические данные в поддержку такого подхода.

Максимальная доза

300 мг 2 раза в сутки.

П2.1.2. Диданозин

Рекомендуемая доза

Возраст младше 3 месяцев: 50 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки.

Возраст от 3 месяцев до 13 лет: 90–120 мг/м² 2 раза в сутки.

Максимальная доза

200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки.

П2.1.3. Эмтрицитабин

Рекомендуемая доза

Раствор для приема внутрь: 6 мг/кг.

Капсулы: 200 мг 1 раз в сутки (при весе более 33 кг).

Максимальная доза

200 мг (капсула) 1 раз в сутки.

П2.1.4. Ламивудин

Рекомендуемая доза

- Возраст младше 30 дней: 2 мг/кг 2 раза в сутки.
- Возраст старше 30 дней: 4 мг/кг 2 раза в сутки.
- Вес более 50 кг: 150 мг 2 раза в сутки.

Внимание: однократный прием препарата в сутки у детей пока не одобрен, но уже есть фармакокинетические данные в поддержку перевода детей на однократный прием после того, как АРТ подавила репликацию вируса.

Максимальная доза

150 мг 2 раза в сутки.

П2.1.5. Тенофовир

Рекомендуемая доза

300 мг в сутки для детей в возрасте 12 лет и старше.

П2.1.6. Зидовудин

Рекомендуемая доза

- Раствор для приема внутрь: 180–240 мг/м² 2 раза в сутки (суточная доза 360–480 мг/м²).
- У детей с поражением нервной системы используют максимальные терапевтические дозы.

Максимальная доза

300 мг 2 раза в сутки.

П2.2. ННИОТ

П2.2.1. Эфавиренз

Рекомендуемая доза

- Раствор для приема внутрь: 19,5 мг/кг в сутки.
- Капсулы или таблетки: 15 мг/кг 1 раз в сутки.
- Вес более 40 кг: 600 мг 1 раз в сутки.

Максимальная доза

600 мг 1 раз в сутки.

П2.2.2. Невирапин

Рекомендуемая доза

160–200 мг/м² 2 раза в сутки.

Максимальная доза

200 мг 2 раза в сутки.

П2.3. Ингибиторы протеазы

Все ИП назначают вместе с фармакологическим усилителем – низкой дозой ритонавира.

П2.3.1. Лопинавир/ритонавир

Рекомендуемая доза лопинавира

230–350 мг/м² 2 раза в сутки.

Максимальная доза

Лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг, 2 раза в сутки.

П2.3.2. Атазанавир, усиленный ритонавиром

Рекомендуемая доза атазанавира

Ранее не получавшие лечения

- Вес от 15 кг до <25 кг: 150 мг атазанавира + 80 мг ритонавира.
- Вес от 25 кг до <32 кг: 200 мг атазанавира + 100 мг ритонавира.
- Вес от 32 кг до <39 кг: 250 мг атазанавира + 100 мг ритонавира.

Ранее получавшие лечение

- Вес от 25 кг до <32 кг: 200 мг атазанавира + 100 мг ритонавира.
- Вес от 32 кг до <39 кг: 250 мг атазанавира + 100 мг ритонавира.

Максимальная доза

Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг, 1 раз в сутки

П2.3.3. Дарунавир, усиленный ритонавиром

Рекомендуемая доза дарунавира

10–20 мг/кг 2 раза в сутки.

Максимальная доза

Дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг, 2 раза в сутки.

Приложение 3. Тяжелые ранние и отдаленные побочные эффекты АРВП: клинические проявления, лабораторные показатели и тактика АРТ

Побочные эффекты АРВП могут потребовать коррекции схемы лечения. Симптомы, приписываемые побочным эффектам АРВП, могут быть обусловлены другими причинами, которые надо исключить.

В таблице 6 представлена тактика АРТ без детального описания способов устранения отдельных побочных эффектов.

Таблица 6.		Тактика при побочных эффектах АРТ	
Возможные клинические проявления (препараты, чаще всего служащие их причиной)	Изменение лабораторных показателей	Тактика АРТ	
Острый, клинически выраженный гепатит (ННИОТ, особенно невирапин, реже эфавиренз; НИОТ или ИП)			
Желтуха Гепатомегалия Желудочно-кишечные нарушения Слабость, потеря аппетита Возможна гиперчувствительность (сыпь, лихорадка, другие общие симптомы), обычно в первые 6–8 недель лечения. Возможен лактацидоз (на фоне НИОТ) – см. ниже	Повышение активности трансаминаз Повышение уровня билирубина	Отменить все АРВП до исчезновения симптомов По возможности следить за активностью трансаминаз и уровнем билирубина. Если ребенок получает невирапин, отменить его и в дальнейшем не назначать После устранения симптомов: • заменить препарат (для схем, включающих невирапин) и возобновить АРТ или • возобновить лечение по прежней схеме при тщательном наблюдении; при возобновлении симптомов заменить препарат	
Острый панкреатит (НИОТ, особенно ставудин и диданозин, реже ламивудин)			
Сильная тошнота и рвота Сильные боли в животе Возможен лактацидоз (см. ниже)	Повышение активности панкреатической амилазы Повышение активности липазы	Отменить все АРВП до исчезновения симптомов По возможности контролировать активность панкреатической амилазы и липазы После нормализации состояния возобновить АРТ, заменив НИОТ другим препаратом, желательно не токсичным для поджелудочной железы	

Реакция гиперчувствительности (абакавир или невирапин)		
<p>Абакавир: острые респираторные и желудочно-кишечные нарушения после назначения препарата, в том числе лихорадка, слабость, миалгия, тошнота, рвота, понос, боли в животе, фарингит, кашель, одышка; возможна сыпь (обычно легкая); нарастание симптомов после очередной дозы абакавира; обычно симптомы появляются в первые 6–8 недель лечения.</p> <p>Невирапин: общие симптомы – лихорадка, миалгия, артралгия, гепатит, иногда сыпь в первые 6–8 недель лечения</p>	<p>Повышение активности трансаминаз Эозинофилия</p>	<p>Немедленно отменить все АРВП вплоть до исчезновения симптомов Невирапин и абакавир в дальнейшем не назначать После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив абакавир или невирапин другим препаратом</p>
Лактацидоз (НИОТ, особенно ставудин)		
<p>Утомляемость и общая слабость Желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос, боли в животе, гепатомегалия, потеря аппетита и/или внезапная необъяснимое похудание) Возможны гепатит и панкреатит (см. выше) Дыхательные нарушения (тахипноэ, одышка) Неврологические симптомы (включая мышечную слабость) Может возникнуть в любой момент АРТ</p>	<p>Увеличение анионного интервала Лактацидоз Повышение активности трансаминаз Повышение активности креатинфосфокиназы Повышение активности лактатдегидрогеназы</p>	<p>Отменить все АРВП вплоть до исчезновения симптомов Симптомы лактацидоза могут сохраняться и нарастать даже после отмены АРТ После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив НИОТ другим препаратом, менее токсичным для митохондрий (например, абакавиром или зидовудином)</p>
Тяжелая сыпь или синдром Стивенса-Джонсона (ННИОТ, особенно невирапин, реже эфавиренз)		
<p>Сыпь, обычно в первые 6–8 недель лечения Легкая или среднетяжелая сыпь: ярко-красная, пятнисто-папулезная, сливная, чаще всего на туловище и руках; отсутствие общих симптомов Тяжелая сыпь: диффузная эритема, мокнутие и десквамация эпидермиса, отек Квинке или реакция по типу сывороточной болезни, либо сыпь с общими симптомами (лихорадка, поражение слизистой рта, пузыри, отек лица, конъюнктивит) Угрожающий жизни синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз</p>	<p>Повышение активности трансаминаз</p>	<p>При легкой и среднетяжелой сыпи можно продолжать АРТ начальной (пониженной) дозой невирапина до исчезновения сыпи; дозу увеличивают до поддерживающей только в случае переносимости При тяжелой и угрожающей жизни сыпи отменить все АРВП вплоть до исчезновения симптомов Невирапин в дальнейшем больному не назначать После исчезновения симптомов возобновить АРТ, заменив невирапин другим препаратом (внимание: большинство специалистов не назначают ННИОТ пациентам, у которых при лечении невирапином развился тяжелый или угрожающий жизни синдром Стивенса-Джонсона)</p>

Тяжелая, угрожающая жизни анемия (зидовудин)		
Выраженная бледность, тахикардия Выраженная слабость Сердечная недостаточность	Низкий гемоглобин	Если симптоматическое лечение (например, переливание крови) не помогает, отменить зидовудин и назначить другой НИОТ
Тяжелая нейтропения (зидовудин)		
Инфекции, сепсис	Низкое число нейтрофилов	Если симптоматическое лечение не помогает, отменить зидовудин и назначить другой НИОТ
Тяжелые отдаленные побочные эффекты		
Липодистрофия и метаболический синдром (ставудин, ИП)		
Липоатрофия на одних участках тела и (или) накопление жировой ткани на других: • отложение жира на животе, отложение жира в верхней части спины («горб буйвола»), гипертрофия молочных желез; • атрофия жировой ткани на конечностях, ягодицах, лице Инсулинорезистентность, сахарный диабет Возрастание риска ишемической болезни сердца	Гипертриглицеридемия Гиперхолестеринемия Низкий уровень ЛПВП Гипергликемия	Замена ставудина абакавиром или зидовудином может предотвратить прогрессирование липоатрофии Применение ННИОТ вместо ингибитора протеазы может уменьшить нарушения липидного обмена
Тяжелая периферическая нейропатия (ставудин и диданозин; реже ламивудин)		
Боли, онемение, покалывание в кистях и стопах; ребенок отказывается ходить Дистальная потеря чувствительности Возможны легкая мышечная слабость и арефлексия	Нет	Заменить только подозреваемый в нейротоксичности НИОТ другим НИОТ, не обладающим нейротоксичностью До исчезновения симптомов может пройти несколько недель

Библиография

1. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
2. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, World Health Organization, 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/index.html>, accessed 11 November 2011).
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Washington, DC, Department of Health and Human Services, 2011 (<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
4. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Medicine*, 2009, 10:591–613.
5. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, по состоянию на 5 мая 2012 г.). (На русском языке: *Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Пересмотренное издание 2010. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2010. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/99789244599761_rus.pdf]*, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Washington, DC, Department of Health and Human Services, 2011:1–166 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
7. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe http://europeanclinical-society.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf, по состоянию на 11 ноября 2011 г.).
8. KIDS-ART-LINC Collaboration. Low risk of death, but substantial program attrition, in pediatric HIV treatment cohorts in sub-Saharan Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 49:523–531.
9. Violari A et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359:2233–2244.
10. Mphatswe W et al. High frequency of rapid immunological progression in African infants infected in the era of perinatal HIV prophylaxis. *AIDS*, 2007, 21:1253–1261.
11. Goetghebuer T et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*, 2009, 23:597–604.
12. Burgard M, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012 Jan;160(1):60-6.e1. Epub 2011 Aug 24.
13. Berk D et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 293:2221–2231.
14. Lamber J et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34:512–519.
15. Delamare C et al. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1997, 15:121–125.
16. Young N et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-b subtypes. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000, 24:401–407.
17. Nesheim S et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32:192–195.
18. Horwood C et al. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bulletin of the World Health Organization*, 2003, 81:858–866.

19. De Baets AJ et al. Care and treatment of HIV-infected children in Africa: Issues and challenges at the district hospital level. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2007, 26:163–173.
20. Peltier C et al. Validation of 2006 WHO prediction scores for true HIV infection in children less than 18 months with a positive serological HIV test. *PLoS One*, 2009, 4:e5312.
21. Jones SA, Sherman GG, Coovadia AH. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:559–560.
22. Violari A et al. Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the children with HIV early antiretroviral therapy (CHER) study. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22–25 July 2007, Sydney, Australia* (<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageid=11&abstractid=200705557>, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
23. Wiener L et al. Disclosure of an HIV diagnosis to children: history, current research, and future directions. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2007, 28:155–166.
24. Chintu C et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364:1865–1871.
25. Cross Continents Collaboration for Kids (3C's 4Kids) Analysis and Writing Committee, Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: A metaanalysis. *AIDS*, 2008, 22:97–105.
26. Dunn D, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*, 2003, 362:1605–1611.
27. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006, 20:1289–1294.
28. Dunn D et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:398–404.
29. The PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:273–283.
30. Palumbo P et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363:1510–1520.
31. Palumbo P et al. NVP- vs LPV/r-based ART among HIV+ infants in resource-limited settings: the IMPAACT P1060 Trial. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 February – 3 March 2011, Boston, MA, USA* (Abstract 129LB; <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42501.htm>, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
32. Green H et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007, 21:947–955.
33. Mallal S et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:568–579.
34. Verhelst D et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002, 40:1331–1333.
35. Karras A et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1070–1073.
36. Schaaf B et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37:e41–e43.
37. Hazra R et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*, 2005, 116:e846–e854.
38. Purdy J et al. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Pediatrics*, 2008, 152:582–584.
39. Van Dyke R et al. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198:1599–1608.

40. Aurpibul L et al. Haematological changes after switching from stavudine to zidovudine in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2008, 9:317–321.
41. Kline MW et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4t) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 1995, 96(2 Pt 1):247–252.
42. Kline MW et al. A pilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4T), and didanosine (ddI) in children infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Pediatrics*, 1998, 132(3 Pt 1):543–546.
43. Reddi A, Leeper SC. Antiretroviral therapy adherence in children: outcomes from Africa. *AIDS*, 2008, 22:906–907.
44. Simoni J et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics*, 2007, 119:1371–1383.
45. Vreeman R et al. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 8:686–691.
46. Gibb DM et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22:56–62.
47. Dolezal C et al. The reliability of reports of medical adherence from children with HIV and their adult caregivers. *Journal of Pediatric Psychology*, 2003, 28:355–361.
48. de Martino M et al. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. *AIDS*, 2001, 15:1527–1534.
49. Dodds S et al. Retention, adherence, and compliance: special needs of HIV-infected adolescent girls and young women. *Journal of Adolescent Health*, 2003, 33S:39–45.
50. *More positive living: strengthening the health sector response to young people living with HIV*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/hiv/child_adolescent_health/documents/9789241597098/en/index.html, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
51. Mackie NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, Geretti AM. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201:1303–1307.
52. Parkin NT et al. Loss of antiretroviral drug susceptibility at low viral load during early virological failure in treatment-experienced patients. *AIDS*, 2000, 14:2877–2887.
53. Aleman S, Soderberg K et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16:1039–1044.
54. Karlsson AC et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*, 2004, 18:981–989.
55. Kieffer TL et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:1452–1465.
56. Ledergerber B et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364:51–62.
57. Campbell TB et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:236–242.
58. Kovacs A et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:296–302.
59. Prado J-G et al. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:729–737.
60. Nicastrì E et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *Journal of Medical Virology*, 2005, 76:153–160.
61. Kaplan SS et al. Longitudinal assessment of immune response and viral characteristics in HIV-infected patients with prolonged CD4 (+)/viral load discordance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2005, 21:13–16.
62. Brigido L et al. CD4+ T-cell recovery and clinical outcome in HIV-1-infected patients exposed to multiple antiretroviral regimens: partial control of viremia is associated with favorable outcome. *AIDS Patient Care and STDs*, 2004, 18:189–198.

63. Deeks SG et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192:1537–1544.
64. Sutcliffe CG et al. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:477–489.
65. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57:167–170.
66. Hirsch HH et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1159–1166.
67. Boulware D, Callens S, Pahwa S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2008, 3:461–467.
68. Kilborn T, Zampoli M. Immune reconstitution inflammatory syndrome after initiating highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Pediatric Radiology*, 2009, 39:569–574.
69. Jevtovic DJ et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 2005, 6:140–143.
70. Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2007, 11:417–423.
71. Tangsinmankong N et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 113:742–746.
72. Nuttall JJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:683–685.
73. Puthanakit T et al. Immune reconstitution syndrome due to Bacillus Calmette-Guerin after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41:1049–1052.
74. Puthanakit, T et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected Thai children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:53–58.
75. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*, 2004, 18:1753–1768.
76. Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2007, 334:136.
77. Akolo C et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (1): CD000171.
78. Madhi S et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:21–31.
79. Patel A et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 37:1166–1169.
80. Finch CK et al. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Archives of Internal Medicine*, 2002, 162:985–992.
81. Kwara A, Flanigan T, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, 9:248–257.
82. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350:1850–1861.
83. Munderi P et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV Medicine*, 2010, 11:334–344.
84. Baleta A. Trial finds simultaneous HIV/tuberculosis treatment beneficial. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8:669.
85. United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58:1–166.

86. Dankner WM et al. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001, 20:40–48.
87. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *Journal of the American Medical Association*, 2006, 296:292–300.
88. Nachman S et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics*, 2005, 115:e488–e494.
89. Murphy TF et al. Pneumonia: eleven-year study in a pediatric practice. *American Journal of Epidemiology*, 1981, 113:12–21.
90. Jokinen C et al. Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *American Journal of Epidemiology*, 1993, 137:977–988.
91. Nesheim SR et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004. *Pediatrics*, 2007, 120:100–109.
92. Zangwill KM et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174:752–759.
93. *ABCs report: Streptococcus pneumoniae, 2003. Active bacterial core surveillance (ABCs): Emerging Infections Program Network*. Atlanta, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2003 (<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu03.html>, по состоянию на 5 мая 2012 г.).
94. Lewis LL et al. Defining the population of human immunodeficiency virus–infected children at risk for *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *Journal of Pediatrics*, 1992, 121:677–683.
95. Rutstein R et al. *Mycobacterium avium intracellulare* complex infection in HIV-infected children. *AIDS*, 1993, 7:507–512.
96. Chiou CC et al. Esophageal candidiasis in pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical manifestations and risk factors. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19:729–34.
97. Walsh TJ et al. Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging pathogens, and improved outcome with antifungal therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:900–906.
98. Bennett JE et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine*, 1979, 301:126–131.
99. van der Horst CM et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:15–21.
100. Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:710–718.
101. Chintu C et al. Cotrimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections as HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364:1865–1867.
102. Graham SM et al. Clinical presentation and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Malawian children. *Lancet*, 2000, 355:369–373.
103. Zakanun D et al. Concurrent ganciclovir and foscarnet treatment for cytomegalovirus encephalitis and retinitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16:807–811.
104. Mueller BU et al. Cytomegalovirus ureteritis as a cause of renal failure in a child infected with the human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:1040–1043.
105. Olivero MT et al. Cytomegalovirus sinus disease in a human immunodeficiency virus–infected child. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14:629–631.
106. Marriage SC et al. Cytomegalovirus myelitis in a child infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:549–551.
107. Rutstein RM et al. Response to hepatitis B immunization by infants exposed to HIV. *AIDS*, 1994, 8:1281–1284.

108. Siriaksorn S et al. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*, 2006, 24:3095–3099.
109. Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clinical Liver Diseases*, 2006, 10:133–148.
110. Shneider BL, Gonzalez-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: hepatitis B, C and NAFLD. Summary of a single topic conference. *Hepatology*, 2006, 44:1344–1354.
111. England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:83–90.
112. Tovo PA et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 25:1121–1124.
113. Zanetti AR et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology*, 1998, 41:208–212.
114. Gibb DM et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 2000, 356:904–907.
115. Thomas SL et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *International Journal of Epidemiology*, 1998, 27:108–117.
116. Polis CB et al. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44:1123–1131.
117. Papaevangelou V et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfecting women. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:1047–1052.
118. Marine-Barjoan E et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS*, 2007, 21:1811–1815.
119. Hershov RC et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfecting mothers. Women and Infants Transmission Study. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176:414–420.
120. Giovannini M et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet*, 1990, 335:1166.
121. Soriano V et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, 2007, 21:1073–1089.
122. Gonzalez-Peralta R et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*, 2005, 42:1010–1018.
123. Christensson B et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:585–586.
124. Lackner H et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics*, 2000, 106:E53.
125. Kowala-Piaskowska A et al. Early virological response in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Infection*, 2007, 35:175–179.
126. Wirth S et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36:1280–1284.
127. Brown ZA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 289:203–209.
128. Gutierrez K, Arvin AM. Long term antiviral suppression after treatment for neonatal herpes infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22:371–372.
129. Kimberlin DW et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, 2001, 108:230–238.
130. Feinberg JE et al. A randomized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 177:48–56.

131. Schacker T et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 128:21–28.
132. Aoki FY et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:8–13.
133. Spruance S et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006, 55:47–53.
134. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340:1255–1268.
135. Balfour HH Jr et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1994, 7:254–260.
136. Lateef F et al. Treatment of acyclovir-resistant, foscarnet-unresponsive HSV infection with topical cidofovir in a child with AIDS. *Archives of Dermatology*, 1998, 134:1169–1170.
137. Blot N et al. Treatment of an acyclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus infection with cidofovir in a child after an unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26:903–905.